

Antihypertensive Activity Test Of Cocor Bebek Leaves (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) from Bulukumba on White Mice (*Rattus norvegicus*)

Fara Zilla Basri¹, Sitti Fauziah Noer², Musdalifah³,

^{1,2,3}Fakultas MIPA Universitas Islam Makassar,

Corresponding Author
farazillabasri29@gmail.com

ABSTRACT

The active compound in the leaves of Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) which has activity in lowering blood pressure is one of the flavonoids in the form of flavanols. The aim of this study was to number of antihypertensive drugs activity of the leaves of Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) from Bulukumba on white rats (*Rattus norvegicus*). The research method used was the decoct extraction method. Blood pressure was measured initially, then 2% NaCl and prednisone were induced, then blood pressure was measured after induction using the non-invasive tail-cuff method with a blood pressure measurement device type LE 5001 from PENLAB Harvard Apparatus and observed. The research results were analyzed statistically using a completely randomized design (CRD). The average result of reducing systolic and diastolic blood pressure in group I was negative control (3.58/5.47%); II dose 50 mg/kg BW (43.79/40.46%); III dose 100 mg/kg BW (45.42/50.28%); IV dose of 150 mg/kg BW (52.37/33.62%) and positive control (41.47/27.39%). Based on the results of the follow-up analysis with the Duncan test showed that the leaf dekokta of cocor duck (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) at a dose of 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW and 150 mg/kg BW had activity in reducing systolic blood pressure which was not significantly different from the positive control of furosemide and there was a significant difference to the negative control of aquadest, and for diastolic blood pressure at a dose of 50 mg/kg BW and 150 mg/kg BW it had blood pressure lowering activity which was not significantly different from the positive control of furosemide while at a dose of 100 mg/kg BW there was a real difference with the positive control and a very real difference with the negative control with distilled water.

Keywords: Antihypertensive; *Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.; *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah salah satu penyakit yang tidak menular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan diastolik lebih dari 90 mmHg. Tekanan darah tinggi merupakan masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia karena tekanan darah tinggi merupakan penyakit utama penyakit kardiovaskular seperti serangan jantung, gagal jantung, stroke dan penyakit ginjal, dimana penyakit jantung iskemik dan stroke menjadi dua penyebab utamanya. kematian di bumi. (Triyadi *et al*, 2021; World Health Organization, 2018).

Hipertensi dikenal sebagai *silent killer* atau si pembunuh diam-diam karena merupakan penyakit dengan gejala yang khas, masyarakat menganggap hipertensi hal yang biasa sehingga hanya nampak jika sudah parah dan menimbulkan komplikasi

yang sangat berbahaya seperti stroke. Tahun 2013, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu kontributor paling penting untuk penyakit jantung dan stroke (Kemenkes, 2018).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat adalah Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.). Tanaman cocor bebek juga bernama *Bryophyllum pinnatum*, dari keluarga Crassulaceae yang spesiesnya memiliki berbagai efek obat. Daun cocor bebek telah digunakan secara tradisional untuk mengobati diabetes dan hipertensi. Selain itu cocor bebek juga digunakan sebagai pereda sakit perut, melawan gastritis, diare, gangguan hati, demam, radang sendi, dan penyakit kardiovaskular. Kandungan kimia dalam daun cocor bebek antara lain senyawa steroid, alkaloid, flavonoid, saponin, dan tannin (Quazi Majaz, 2011; Saputra *et al*, 2018).

Senyawa aktif pada daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) yang diduga memiliki aktivitas dalam penurunan tekanan darah salah satunya adalah flavanoid. Efek antihipertensi dari senyawa flavanol telah diteliti secara luas. Senyawa ini mengurangi stres oksidatif, menghambat aktivitas angiotensin converting enzim, meningkatkan relaksasi endotel pembuluh darah, mengatur signaling sel dan ekspresi gen (Grande *et al.*, 2016).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bopda *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak air cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) diYaounde (Kamerun) memiliki khasiat sebagai antihipertensi dengan dosis 25, 50 dan 100 mg/kg BB pada tikus (*Rattus norvegicus*) sebesar 32%, 24%, dan 47% untuk SAP dan sebesar 35%, 33% dan 56% untuk DAP. Penelitian lain yang dilakukan oleh Tom *et al.* (2021) menunjukkan bahwa ekstrak air cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) di Buea (Kamerun) memiliki khasiat sebagai antihipertensi dengan dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 150 mg/kg BB pada tikus (*Rattus norvegicus*) sebesar 29,1 %, 41,3% dan 53% dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($P < 0,001$).

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah dekokta daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) asal Bulukumba memiliki aktivitas sebagai antihipertensi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antihipertensi dekokta daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) asal Bulukumba pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan informasi ilmiah tentang aktivitas dekokta daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) asal Bulukumba pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan untuk menambah pengetahuan dan wawasan peneliti

serta sebagai baku acuan atau sebagai bagi mahasiswa untuk melakukan penelitian lebih mendalam.

METODE PELAKSANAAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan April-Mei 2023 di laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, Mikrobiologi, Farmasetika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Makassar dan Pengujian Praktikum Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat pengukur tekanan darah *Non Invasive* (CODA), ayakan mesh 40, blender, gelas kimia (Pyrex®), gelas ukur (Pyrex®), kain flannel, labu tentukur (Pyrex®), panci infusa (Stainles), spoit (ONEMED), timbangan hewan (ACIS) dan timbangan analitik (CHQAJ602C).

Bahan-bahan yang digunakan adalah aquadest, daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.), tablet furosemid 25 mg, natrium klorida (NaCl) 2%, tablet prednison 5 mg, pakan tikus dan tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Pengolahan Sampel

Sampel segar daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) yang telah dikumpulkan di sortasi basah untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan asing lainnya, kemudian dicuci dengan air mengalir untuk manghilangkan tanah dan pengotor lain yang melekat pada sampel setelah itu ditiriskan dan ditimbang lalu dipotong-potong kecil, kemudian dilakukan pengeringan dengan cara diangin-anginkan selama 17 hari dan di oven dengan suhu 45°C selama 6 jam. Simplisia yang sudah kering ditimbang dan diserbukkan dengan menggunakan blender lalu diayak dengan ayakan mesh 40.

Prosedur Kerja

Pembuatan Dekokta Daun Cocor Bebek

Serbuk simplisia daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) diekstraksi secara dekokta untuk dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB dengan cara masing-masing ditimbang sebanyak 250 mg, 500 mg dan 750 mg, kemudian masing-masing diekstraksi dengan cara dimasukkan ke dalam panci infusa dibasahi dengan air suling dua kali berat serbuk simplisia diaduk sehingga serbuk simplisia menjadi basah,

didiamkan selama 10 menit, kemudian ditambahkan air sebanyak 100 mL ke dalam panci infusa. Panaskan di atas penangas air selama 30 menit, dihitung mulai mencapai suhu 90°C. Selanjutnya disaring menggunakan kain flannel, dimasukkan dalam labu tentukur kemudian di cukupkan volume dengan air panas melalui ampas hingga diperoleh dekokta 100 mL.

Pembuatan Larutan Prednison

Ditimbang 10 tablet prednison. Kemudian dihitung berat rata-rata tiap tablet. Setelah itu tablet dimasukkan ke dalam lumpang dan digerus sampai halus dan homogen. Ditimbang sebanyak 67,8 mg atau 0,067 g serbuk tablet prednison lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur, ditambahkan aquadest hingga tanda batas 100 mL kemudian dihomogenkan.

Pembuatan larutan NaCl 2%

Kita ukur 2 g NaCl, masukkan ke dalam labu takar, tambahkan air suling hingga tanda batas 100 mL kemudian dihomogenkan.

Pembuatan Larutan Furosemid

10 tablet furosemide ditimbang, dan dihitung berat rata-rata tiap tablet. Tablet ditempatkan dalam lesung dan ditumpuk sampai halus. Ditimbang sebanyak 67,4 mg atau 0,067 g serbuk tablet furosemid lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur, ditambahkan aquadest hingga tanda batas 100 mL kemudian dihomogenkan.

Uji Aktivitas Hipertensi

Penyiapan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang berumur 2-3 bulan sebanyak 15 ekor dengan berat badan 180-250 gram. Hewan uji diadaptasikan dalam lingkungan laboratorium (25 ± 27^0), serta tetap diberi makan dan minum.

Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji yang telah diadaptasikan masing-masing ditimbang berat badannya. Tikus dikelompokkan dalam 5 kelompok sesuai dengan jumlah perlakuan. Setiap kelompok perlakuan mempunyai 3 batasan.

Pengujian pada Hewan Uji

Metode pengujian yang dilakukan dengan cara diadaptasikan terlebih dahulu semua hewan uji selama 2 minggu. Setelah 2 minggu, diukur tekanan darah awalnya dengan menggunakan metode *tail-cuff Non Invasive* dengan alat pengukur tekanan darah tipe LE 5001 dari PENLAB Harvard Apparatus. Setelah itu, semua tikus atau hewan uji diberi penginduksi berupa NaCl 2% sebanyak 5 mL dan Prednison sebanyak 0,1125 mg/kg BB secara peroral selama 14 hari, setelah 14 hari di ukur tekanan darah hewan uji dan di hari ke-15 dilanjutkan dengan perlakuan masing-masing kelompok. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari:

- Kelompok I: Diberi aquadest sebagai kontrol negatif
- Kelompok II: Diberi dekokta daun cocor bebek (50 mg/kg BB)
- Kelompok III: Diberi dekokta daun cocor bebek (100 mg/kg BB)
- Kelompok IV: Diberi dekokta daun cocor bebek (150 mg/kg BB)
- Kelompok V: Diberi Furosemid (13,5 mg/kg BB) sebagai kontrol positif.

Sebelum perlakuan, hewan uji dipuasakan makan selama 8 jam, tapi tetap diberi minum supaya lambungnya tetap bersih dari makanan dan tidak mempengaruhi penyerapannya, setelah itu hewan uji ditimbang berat badannya, untuk disesuaikan dengan volume pemberian, kemudian hewan uji diberi tanda.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus (*Rattus norvegicus*)

Kelompok	Tikus	BB/g	Tekanan Darah Awal (mmHg)	Setelah Induksi (mmHg)	Tekanan Darah Setelah Perlakuan (mmHg)	Persentase Penurunan (%)
Kontrol (-) Aquadest	1	198	136/125	247/176	239/167	3,23/5,11
	2	200	130/101	196/183	190/174	3,06/4,91
	3	206	139/95	314/281	300/263	4,45/6,40
Rata-rata			135/107	252/213	243/201	3,58/5,47
Dekokta daun cocor bebek 50 mg/kg BB	1	185	113/97	240/183	105/92	56,25/49,72
	2	195	122/99	201/172	156/122	22,38/29,06
	3	204	127/102	290/183	137/105	52,75/42,62
Rata-rata			120/99	243/179	132/106	43,79/40,46

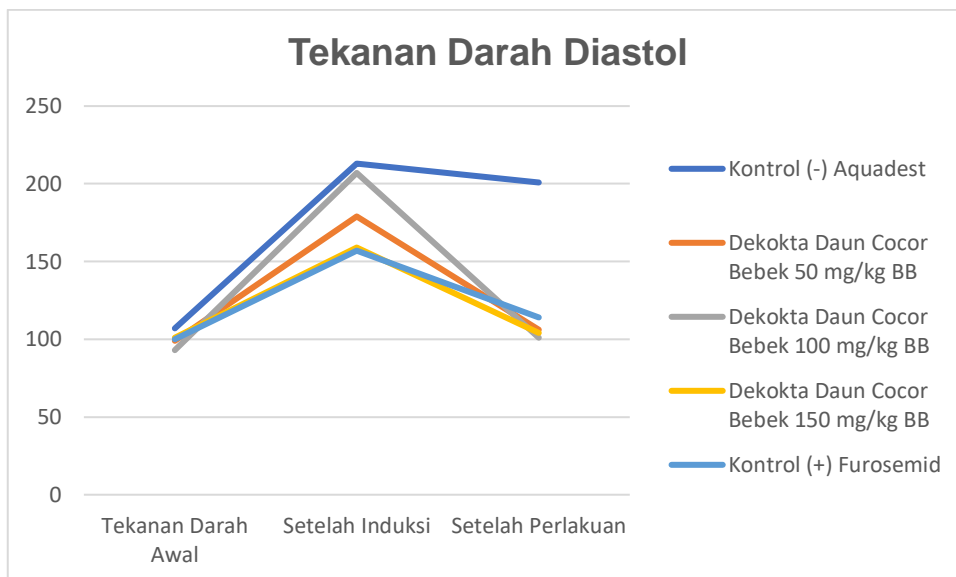
Dekokta daun cocor bebek 100 mg/kg BB	1	209	90/77	193/147	95/75	50,77/48,97
	2	186	123/93	235/207	158/117	32,76/43,47
	3	227	137/110	290/267	137/111	52,75/58,42
Rata-rata			116/93	239/207	130/101	45,42/50,28
Dekokta daun cocor bebek 150 mg/kg BB	1	229	102/92	220/183	114/97	48,18/46,99
	2	189	139/111	278/148	148/125	46,76/15,54
	3	225	124/101	267/146	101/90	62,17/38,35
Rata-rata			121/101	255/159	121/104	52,37/33,62
Kontrol (+) furosemid	1	193	114/97	195/153	142/129	27,17/15,68
	2	219	128/90	207/159	104/94	49,75/40,88
	3	194	141/113	280/160	147/119	47,5/25,62
Rata-rata			127/100	227/157	131/114	41,47/27,39

Keterangan:

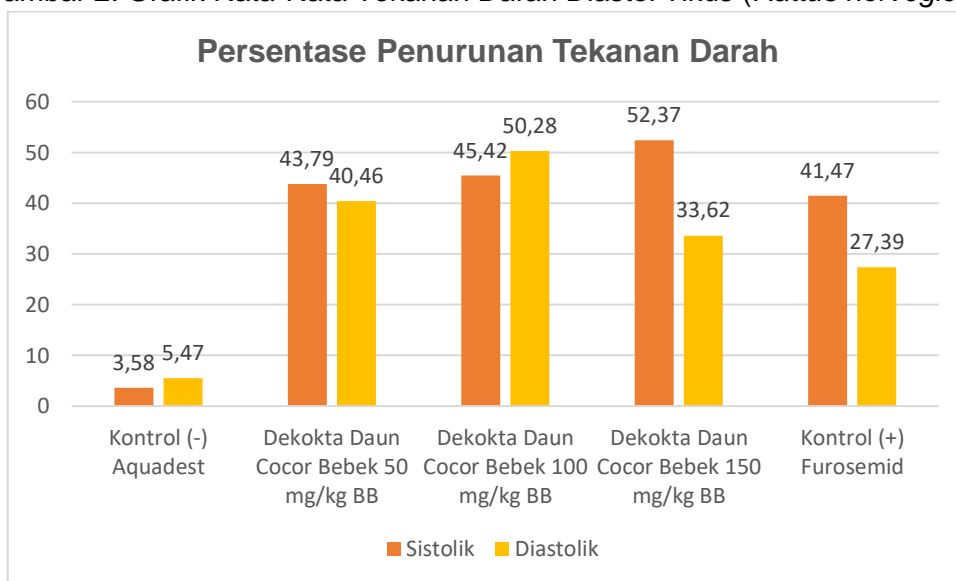
Tekanan darah normal tikus putih sistolik 88-184 mmHg dan diastolik 58-145 mmHg (Sharp & Villano, 2012).



Gambar 1. Grafik Rata-Rata Tekanan Darah Sistol Tikus (*Rattus norvegicus*)



Gambar 2. Grafik Rata-Rata Tekanan Darah Diastol Tikus (*Rattus norvegicus*)



Gambar 3. Histogram Rata-Rata Persentase Tekanan Darah Sistol dan Diastol Tikus (*Rattus norvegicus*)

Penelitian ini menggunakan sampel daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.), tujuan pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas antihipertensi dekokta daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) asal Bulukumba pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Penelitian ini menggunakan tablet furosemid sebagai kontrol positif karena sebagian masyarakat mengonsumsi tablet furosemid sebagai obat antihipertensi, Tanda positif dimaksudkan untuk mendapatkan gambaran bahwa tekanan darah dapat menurunkan kerja dekokta daun cocor bebek terhadap tikus. Furosemid merupakan salah satu obat antihipertensi golongan diuretik. Obat golongan diuretik bekerja dengan

meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah serta cairan ekstraseluler yang mengakibatkan terjadinya penurunan kontraksi otot jantung dan tekanan darah. Obat diuretik juga dapat menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensi (Center Disease Control, 2012; Fardet, 2007; Gunawan *et al*, 2008).

Sesuai dengan data yang diperoleh menunjukkan bahwa terjadi peningkatan pada tekanan darah hewan uji setelah dilakukan rangsangan dapat dilihat dari perbedaan masing-masing hewan pada tabel 2. Sesuai pernyataan Sharp & Villano, 2012 patokan tekanan darah normal pada tikus putih yaitu tekanan darah sistolik 88 sampai 184 mmHg dan tekanan darah diastolik 58 sampai 145 mmHg. Peningkatan tekanan darah hewan uji ini terjadi karena pemberian penginduksi berupa NaCl 2% dan prednison yang diberikan satu kali sehari selama 14 hari. Faktor pemicu terjadinya hipertensi pada hewan uji karena pemberian NaCl 2% yang dapat meningkatkan volume cairan pada tubuh yang terjadi karena garam menumpuk didalam tubuh hewan uji. Faktor lain yang memicu terjadinya hipertensi yaitu dengan pemberian prednison. Prednison merupakan golongan obat kortikosteroid yang dapat meningkatkan tekanan darah yaitu dengan cara meningkatkan retensi natrium dan air pada ginjal sehingga volume darah bertambah dan dapat meningkatkan tekanan darah (Center Disease Control, 2012; Fardet, 2007).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok I sebagai kontrol negatif yang mendapat air suling mengalami sedikit penurunan tekanan darah dibandingkan kelompok dekokta daun cocor bebek dan kontrol positif dengan Persen penurunan rata-rata 3,58/5,47%, hal ini menunjukkan aquadest tidak dapat menurunkan tekanan darah karena tidak terdapat zat aktif yang dapat menurunkan tekanan darah dan biasanya digunakan sebagai zat tambahan pada obat (Ditjen POM, 1979). Pada Kelompok II, III dan IV dengan dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan, dan 150 mg/kg berat badan dapat menurunkan tekanan darah dengan Persen penurunan rata-rata 43,79/40,46%, 45,42/50,28% dan 52,37/33,62%. Kelompok V berupa lawan kontrol negatif yang diberikan larutan furosemid dapat menurunkan tekanan darah dengan hasil penurunan didapatkan persen 41,47/27,39%. Dilihat dari penurunan persen tekanan darah sistolik dan diastolik menunjukkan bahwa semakin besar dosis dekokta daun cocor bebek maka semakin besar pula aktivitas penurunan tekanan darahnya. Hal ini ditunjukkan yaitu dekokta daun cocor bebek memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah.

Nilai penurunan tekanan darah sistolik yang dianalisis dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hasil dapat menunjukkan bahwa dekokta yang diberikan pada tikus

memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah sistolik pada tikus yang sangat nyata (sangat signifikan). Hasil ini dapat dilihat pada (tabel 4). Dilakukan uji lanjutan untuk mengetahui seberapa besar perbedaan antara tiap kelompok. Uji lanjutan yang digunakan adalah uji Duncan (tabel 7). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg bera badan, dan 150 mg/kg berat badan memiliki aktivitas menurunkan tekanan darah sistolik yang tidak signifikan atau tidak berbeda nyata dengan kontrol positif furosemid sedangkan ada perbedaan nyata dengan kontrol negatif aquadest.

Nilai penurunan tekanan darah diastolik dianalisis dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hasil dapat menunjukkan bahwa dekokta yang diberikan pada tikus memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah diastolik yang sangat nyata (sangat signifikan). Hasil ini dapat dilihat pada (tabel 9). Dilakukan uji lanjutan untuk mengetahui seberapa besar perbedaan antara tiap kelompok. Uji lanjutan yang digunakan adalah uji Duncan pada (tabel 12). Hal yang didapatkan menunjukkan bahwa dosis 50 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan memiliki aktivitas menurunkan tekanan darah diastolik pada tikus yang tidak signifikan atau berbeda nyata dengan kontrol positif furosemid sedangkan pada dosis 100 mg/kg BB ada perbedaan nyata dengan kontrol positif furosemide.

Kelompok dekokta daun cocor bebek dari dosis terendah sampai tertinggi 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan, dan 150 mg/kg berat badan dapat merendahkan tekanan darah yaitu persen penurunan rata-rata yaitu 43,79/40,46%, 45,42/50,28%, dan 52,37/33,62% dan juga kontrol positif furosemid dengan Persen penurunan 41,47/27,39%, dilihat dari Persentase penurunan menunjukkan bahwa semakin besar dosis dekokta daun cocor bebek maka semakin besar aktivitas penurunan tekanan darahnya. Hal ini sesuai dengan Penelitian yang sudah dilakukan oleh (Tom *et al.*, 2021) menyatakan bahwa daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah pada dosis 100 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan dengan hasil Persentase penurunan sistolik $135,34 \pm 2,38$ mmHg, diastolik $81,7 \pm 2,9$ mmHg dan $135,34 \pm 2,38$ mmHg, diastolik $62,6 \pm 3,1$ mmHg.

Penurunan tekanan darah pada tikus disebabkan karena adanya kandungan senyawa flavonoid, alkaloid dan saponin yang terdapat pada daun cocor bebek. Senyawa flavonoid pada daun cocor bebek dapat juga digolongkan kedalam zat penghambat ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Flavonoid dapat menurunkan tekanan darah dengan mencegah perubahan enzimatik dari angiotensin I menjadi

angiotensin II serta mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan retensi garam, Alkaloid pada daun Cocor Bebek berperan sebagai β -blocker yang memberikan efek inotropik dan kronotropik negatif pada jantung, yaitu menurunkan curah jantung dan detak jantung sehingga mengakibatkan penurunan tekanan darah. Saponin pada daun Cocor Bebek mempunyai efek diuretik dengan cara memblokir Na^+ . Enzim Na^+/K^+ ATPase yang mampu menurunkan reabsorpsi natrium dan air sehingga terjadilah diuresis. Diuresis menyebabkan penurunan plasma dan stroke volume yang akan menurunkan curah jantung sehingga menurunkan tekanan darah (Aaronson dan Ward, 2010; Kumoro, 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa dekokta daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lmk.) Pers.) dengan dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah sistolik yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif furosemid dan ada perbedaan nyata dengan kontrol negatif aquadest, dan untuk tekanan darah diastolik pada dosis 50 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan memiliki aktivitas menurunkan tekanan darah yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif furosemid sedangkan pada dosis 100 mg/kg berat badan ada perbedaan nyata dengan kontrol positif dan perbedaan sangat nyata dengan kontrol negatif aquadest. Dosis 50 mg/kg berat badan, 100 mg/kg berat badan dan 150 mg/kg berat badan dengan Persentase penurunan sebesar 43,79/40,46%, 45,42/50,28% dan 52,37/33,62%.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada seluruh yang telah terlibat pada panelitian penulis semoga Allah SWT selalu merahmati semuanya, terkhusus kepada keluarga tercinta, sahabat, dan keluarga besar Prodi Farmasi Universitas Islam Makassar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaronson, P. I. dan Ward, J. . (2010). *Sistem Kardiovaskuler*. Erlangga.
- Bopda, O. S. M., Longo, F., Bella, T. N., Edzah, P. M. O., Taiwe, G. S., Bilanda, D. C., Tom, E. N. L., Kamtchouing, P., & Dimo, T. (2014). Antihypertensive activities of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) in high salt-loaded rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(2), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.02.041>

- Control, C. D. (2012). *Centers for Disease for Control and Prevention*. Atlanta.
- Fardet, L. (2007). *Cortikosteroid-Induced Advers Events In Adult*. Hospital Saint Antoine.
- Grande, F., Parisi, O. I., Mordocco, R. A., Rocca, C., Puoci, F., Scrivano, L., Quintieri, A. M., Cantafio, P., Ferla, S., Brancale, A., Saturnino, C., Cerra, M. C., Sinicropi, M. S., & Angelone, T. (2016). Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.021>
- Gunawan. (2008). *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5*. Balai Penerbit FKUI.
- Kesehatan, K. (2018). *Riset Kesehatan Dasar*. Kemenkes RI.
- Kumoro, A. C. (2015). *Teknologi Ekstraksi Senyawa Aktif dari Tanaman Obat*. Plantaxia.
- Makanan, D. J. P. O. dan. (1979). *Farmakope Indonesia edisi 3*. Departemen Kesehatan RI.
- Quazi Majaz A.1*, A.U. Tatiya2, Molvi Khurshid1, Sayyed Nazim1, S. S. (2011). (Kalanchoe Pinnata): a Phytochemical and Pharmacological Review. *Ijrap*, 2(5), 1478–1482.
- Saputra, T. R., Ngatin, A., & Sarungu, Y. T. (2018). Penggunaan metode ekstraksi maserasi dan partisi pada tumbuhan cocor bebek (kalanchoe pinnata) dengan kepolaran berbeda. *Fullerene Journal of Chemistry*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.37033/fjc.v3i1.26>
- Sharp Patrick, V. J. (2012). *The Laboratory RAT Secound Edition*. CRC Press: Taylor & Francis Group.
- Tom, E. N. L., Bopda, O. S. M., Monju, M. P., Bekono, Y. F., Mimb, J. R. B., Bilanda, D. C., & Dimo, T. (2021). Kalanchoe pinnata aqueous extract possesses vasorelaxant activities contributing to its antihypertensive effects in a model of rat-induced hypertension and myocardial infarction. *The Journal of Phytopharmacology*, 10(5), 366–373. <https://doi.org/10.31254/phyto.2021.10515>
- Triyadi, R., Rokiban, A., & Carima, A. (2021). Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Wisma Rini Pringsewu Tahun 2019. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 84–91. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.336>
- World Health Organization. (2018). *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region*. Geneva.