**PENGARUH EKSTRAK BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia*)
TERHADAP AORTA TERPISAH MARMUT (*Cavia porcellus*) TANPA ENDOTEL**

**THE EFFECT OF NONI FRUIT (*Morinda citrifolia*) EXTRACT
TO ISOLATED GUINEA PIG AORTA WITHOUT ENDOTHELIUM (*Cavia porcellus*)**

Taufiq Hidayat*, Endang Sri Wahyuni**, Setyawati S Karyono***

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

**Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

***Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRACT

Noni fruit is often used by people as antihypertensive agent, but the site of action has not been known yet. The aim of the study is proving the effect of noni fruit in vascular smooth muscle. Isolated guinea pig aorta without endothelium was used as experimental model. Phenylephrine [10^{-5} M] was added as contracting stimulant prior noni fruit extract. The dose of noni fruit extract are 0.2%, 0.6%, and 1.0%. The result show that dose 0.2% of noni fruit extract augmenting contraction, in the other hand dose 0.6% and 1.0% causing relaxation. The relaxation effect is significantly proven ($p < 0.05$) and there is strong correlation between dosages and relaxation effect ($R = 0.894$, $p < 0.05$). It can be concluded that 0.2% noni fruit extract has contraction effect and more than 0.2% noni fruit extract has relaxation effect on isolated guinea pig aorta without endothelium. Furthermore, it is suggested to examine the effective dose of noni fruit as therapy of hypertension.

Key words: noni, relaxation, aorta, endothelium

ABSTRAK

Buah mengkudu sering digunakan masyarakat sebagai obat antihipertensi, namun belum diketahui dimana tempat kerjanya. Penelitian ini bertujuan membuktikan efek buah mengkudu terhadap otot polos pembuluh darah. Digunakan model percobaan aorta terpisah marmut yang endotelnya telah dihilangkan. Variabel yang diukur adalah besar perubahan kontraksi otot polos aorta tanpa endotel yang distimulasi fenilefrin [10^{-5} M] terlebih dulu kemudian ditambahkan ekstrak buah mengkudu dosis 0,2%, 0,6%, dan 1,0%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah mengkudu dosis 0,2% menyebabkan peningkatan kontraksi, sedangkan dosis 0,6% dan 1,0% menyebabkan relaksasi. Efek relaksasi ini terbukti bermakna ($p < 0,05$) dan terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara dosis dan efek relaksasi ($R = 0,894$; $p < 0,05$). Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah mengkudu dapat menyebabkan relaksasi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel pada dosis $> 0,2\%$, sedang pada dosis 0,2% terjadi peningkatan kontraksi. Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis efektif mengkudu sebagai terapi antihipertensi.

Kata kunci: mengkudu, relaksasi, aorta, endotel

PENDAHULUAN

Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang sejak lama digunakan masyarakat sebagai bahan makanan sekaligus pengobatan. Mengkudu sering digunakan masyarakat sebagai obat antihipertensi (1,2,3,4). Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskuler yang paling banyak ditemukan dan dapat menyebabkan komplikasi gagal jantung, penyakit jantung koroner, gagal ginjal, dan stroke. Berdasarkan fakta tersebut, diperlukan penanganan hipertensi yang efektif agar dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Obat antihipertensi yang digunakan saat ini antara lain obat golongan diuretik, β bloker, ACE inhibitor, kalsium antagonis, α bloker, dan vasodilator (5,6). Namun pengadaan obat-obatan tersebut belum dapat dijangkau oleh masyarakat karena harganya cukup mahal. Oleh karena itu saat ini dikembangkan obat-obatan alami (*back to nature*) yang lebih terjangkau oleh masyarakat (7).

Penggunaan mengkudu pada manusia dapat menurunkan tekanan darah tetapi sampai saat ini belum terbukti secara ilmiah.

Mengkudu mengandung zat aktif *xeronine* dan *scopoletin* yang diduga dapat menurunkan resistensi perifer (1,2). Besarnya tahanan perifer sangat tergantung pada kontraktilitas otot polos pembuluh darah. Kontraktilitas otot polos pembuluh darah diregulasi oleh sistem saraf simpatis melalui pengeluaran neurotransmitter noradrenalin dari ujung saraf simpatis yang terdapat pada dinding pembuluh darah. Kontraktilitas otot polos pembuluh darah juga dipengaruhi oleh fungsi endotel pembuluh darah, karena pada endotel disintesis dan disekresi berbagai bahan vasokonstriktor dan vasodilator (5,8,9).

Sebagian besar penderita hipertensi adalah hipertensi esensial yang ditandai adanya peningkatan resistensi perifer sedangkan curah jantungnya normal (5,6,10,11). sehingga perlu penanganan untuk menurunkan resistensi perifer. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa *scopoletin* dari buah mengkudu terbukti menyebabkan relaksasi pembuluh darah yang sedang berkontraksi, namun belum jelas mekanisme relaksasinya apakah bekerja langsung pada otot polos pembuluh darah atau bekerja

melalui endotel (2,3). Peneliti lain membuktikan bahwa *scopoletin* murni dapat menurunkan tekanan darah tinggi sampai ke tingkat normal tetapi tidak bisa menurunkan di bawah normal (hipotensi) (2,3).

Hipertensi dapat menyebabkan disfungsi endotel karena tingginya tekanan darah sehingga mengganggu pengeluaran vasoaktif endotel yang berperan pada pengaturan kontraktilitas pembuluh darah dan sebaliknya disfungsi endotel dapat menyebabkan hipertensi (8). Pada keadaan tersebut pengobatan hipertensi dengan obat-obatan yang merangsang dikeluarkannya bahan vasoaktif endotel menjadi tidak efektif sehingga perlu dicari obat yang langsung bekerja pada otot polos pembuluh darah tanpa melalui mediasi endotel. Fakta-fakta tersebut sangat menarik untuk dikaji lebih lanjut apakah ekstrak buah mengkudu dapat menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah tanpa melalui endotel.

MATERI DAN METODE

Penelitian menggunakan rancangan *randomized control group posttest design* dengan percobaan menggunakan organ terpisah (*in vitro*) yaitu aorta marmut yang dihilangkan endotelnya terlebih dahulu. Aorta marmut digunakan sebagai model penelitian karena struktur aorta sama dengan arteri perifer dan aorta merupakan salah satu model penelitian kontraktilitas otot polos pembuluh darah *in vitro* (12,13). Fenilefrin digunakan untuk menstimulasi kontraksi otot polos aorta terpisah marmut agar supaya efek relaksasi (penurunan kontraksi) oleh ekstrak mengkudu lebih mudah dilihat. Fenilefrin merupakan agonis adrenergik α_1 sehingga pemberian fenilefrin pada sediaan aorta terpisah akan menyebabkan vasokonstriksi (14,15). Kontraksi yang dicatat merupakan kontraksi isometrik (perubahan tonus atau tegangan tanpa perubahan panjang).

Digunakan marmut (*Cavia porcellus*) sebagai binatang coba yang diambil aortanya. Marmut tersebut berjenis kelamin jantan, berumur 3-6 bulan dengan berat badan 300-500 gram. Dalam penelitian ini digunakan enam sampel (16).

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan 3 macam dosis. Variabel kendali adalah jenis kelamin, umur, berat badan hewan coba, panjang aorta, panjang benang yang menggantung aorta, berat beban pada saat kalibrasi alat, larutan Krebs untuk merendam aorta, aliran gas karbogen dan temperatur di *organ bath*. Variabel terganggunya adalah penurunan kontraksi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel yang distimulasi fenilefrin kemudian diikuti pemberian ekstrak buah mengkudu dengan dosis kumulatif.

Buah mengkudu didapatkan dari Pasar Blimbing Malang. Buah yang dipergunakan adalah buah yang masak, berwarna hijau kekuningan (17,18). Ekstrak mengkudu ialah ekstrak buah mengkudu dengan pelarut etanol, dengan satuan μg hasil akhir ekstraksi dan evaporasi tiap ml larutannya dalam aquabidest. Dalam penelitian ini akan digunakan tiga dosis yang diperoleh dari penelitian eksplorasi sebelumnya, yaitu dosis I (0,2%) merupakan dosis terkecil yang menghasilkan efek penghambatan kontraksi, dosis II (0,6%), dan dosis III (1%).

Preparasi aorta terpisah marmut (*cavia porcellus*) tanpa endotel dilakukan dengan membunuh marmut dan membuka *thorax* secepat mungkin, kemudian pembuluh darah aorta diambil

dan dimasukkan ke dalam cawan petri yang berisi Larutan Krebs dengan suhu 37°C yang dialiri gas karbogen. Aorta dibersihkan dari jaringan lemak dan dipotong dalam bentuk cincin dengan panjang 4-5 mm kemudian mengusapkan kapas secara hati-hati dan perlahan pada lumen aorta untuk membuat preparat tanpa endotel. Selanjutnya cincin aorta dimasukkan ke dalam *organ bath* yang berisi 25 ml Larutan Krebs dengan temperatur 37°C yang dialiri gas karbogen terus menerus. Salah satu ujung aorta difiksasi pada batang gelas, sedangkan ujung lainnya difiksasi pada transduser (telah dikalibrasi dengan beban 2 gram) yang dihubungkan dengan Rekorder Rikadenki. Untuk menstabilkan kondisi pembuluh darah aorta dilakukan dengan cara mengganti Larutan Krebs dalam *organ bath* dengan Larutan Krebs yang baru setiap 5 menit pada 15 menit pertama, dan selanjutnya tiap 15 menit selama ± 1 jam, baru kemudian dilakukan percobaan dengan tahapan sebagai berikut :

- 1) Untuk mengetahui apakah sediaan aorta masih berendotel atau tidak, maka dilakukan tes keberadaan endotel dengan menambahkan metakolin (metil asetilkolin). Aorta yang telah stabil distimulasi dengan fenilefrin [10^{-5}]M untuk mendapatkan kontraksi (80% kontraksi maksimal), setelah terjadi kontraksi diberi metakolin [10^{-5}]M. Jika setelah pemberian metakolin tersebut tidak terjadi relaksasi berarti aorta tersebut sudah tidak ada endotelnya. Selanjutnya aorta dicuci (dibilas) dengan larutan Krebs untuk menghilangkan semua obat, dan ditunggu sampai stabil kembali.
- 2) Setelah stabil kembali, aorta distimulasi dengan fenilefrin [10^{-5}]M yang dimasukkan ke dalam *organ bath* sehingga diperoleh kontraksi, setelah itu baru ditambahkan larutan ekstrak buah mengkudu 0,2%, 0,6%, 1,0% secara kumulatif

HASIL PENELITIAN

Hasil pemberian fenilefrin dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak buah mengkudu direkam pada rekorder rikadenki dan didapatkan gambar rekaman sebagai berikut :

Gambar Efek relaksasi ekstrak buah mengkudu pada aorta terpisah marmut tanpa endotel yang distimulasi fenilefrin

Dari gambar rekaman tersebut, efek ekstrak buah mengkudu dapat diukur dengan mengukur perubahan besar

kontraksi setelah stimulasi fenierin. Pada dosis 0,2% terjadi peningkatan kontraksi sedang dosis 0,6% dan 1,0% terjadi penurunan kontraksi atau relaksasi. Perubahan besar kontraksi atau relaksasi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel Efek Relaksasi Otot Polos Aorta Terpisah Marmut Tanpa Endotel yang Distimulasi Fenilefrin oleh Ekstrak Buah Mengkudu

No.	Besar kontraksi aorta terpisah marmut pada pemberian fenilefrin 10^{-5} (mm)	Besar Δ kontraksi aorta terpisah marmut setelah pemberian ekstrak mengkudu (mm)		
		0,2%	0,6%	1,0%
1.	55	18	-15	-58
2.	92	28	-14	-55
3.	74	7	-20	-32
4.	82	0	-61	-79
5.	75	8	-48	-92
6.	31	5	-11	-29
x	68,16 $\pm$ 21,88	11 $\pm$ 10,19	-28,16 $\pm$ 21	-57,5 $\pm$ 24,98

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar perlakuan pada data penurunan kontraksi dalam persen ($p < 0,05$), sedangkan peningkatan kontraksi pada dosis 0,2% tidak bermakna (19). Selain itu juga didapatkan hasil uji korelasi dan regresi yang menunjukkan ada hubungan kuat dan bermakna antara peningkatan dosis ekstrak buah mengkudu dengan prosen penurunan kontraksi (relaksasi) ($r=0,894$; $p < 0,01$).

PEMBAHASAN

Hasil yang diperoleh pada percobaan ini menunjukkan bahwa ekstrak buah mengkudu pada dosis 0,2% menyebabkan peningkatan kontraksi aorta terpisah marmut tanpa endotel setelah stimulasi fenilefrin, sedangkan pada dosis 0,6% dan 1,0% menyebabkan penurunan kontraksi dimana semakin besar dosis ekstrak buah mengkudu yang diberikan semakin besar pula respon penurunan kontraksi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel tersebut ($r=0,894$; $p<0,05$). Efek yang terjadi ini adalah efek yang murni dari otot polos tanpa ada pengaruh endotel karena pada penelitian ini endotel sudah dihilangkan.

Pada penelitian ini fenilefrin digunakan untuk membangkitkan kontraksi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel sebelum pemberian ekstrak buah mengkudu. Fenilefrin merupakan agonis selektif α_1 yang kuat dengan sedikit efek pada reseptor β . Aktivasi reseptor α_1 akan menstimulasi enzim fosfolipase C (PLC) melalui protein G_q untuk menghidrolisis fosfatidil inositol difosfat (PIP₂) menjadi inositol trifosfat (IP₃) dan diasil gliserol (DAG). IP₃ menstimulasi pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma sedangkan DAG mengaktivasi protein kinase C (PKC) yang selanjutnya menyebabkan terbukanya *Reseptor Operated Ca^{2+} Channel* (ROC) sehingga terjadi influx Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} intrasel yang meningkat akan berikatan dengan calmodulin membentuk kompleks Ca^{2+} - calmodulin. Kompleks ini mengaktivasi *myosin light chain kinase* (MLCK) yang bergantung pada kalmodulin. MLCK akan memfosforilasi MLC sehingga terjadi interaksi antara aktin dan myosin dan menimbulkan kontraksi otot (14,15,20).

Pada penelitian ini ekstrak buah mengkudu dosis 0,6% dan 1,0% secara bermakna menyebabkan relaksasi dengan mekanisme langsung pada otot polos, bukan melalui endotel. Kemungkinan mekanisme kerja relaksasi yang langsung pada otot polos adalah sebagai antagonis reseptor adrenergik- α_1 baik yang kompetitif maupun non kompetitif, sehingga sinyal taransduksi melalui protein G_q dan stimulasi enzim PLC seperti tersebut di atas tidak terjadi. Hal ini mengakibatkan turunnya kontraksi oleh fenilefrin sebagai agonis adrenergik- α_1 seperti yang terlihat pada data penelitian ini (21,22,23). Alternatif lain kemungkinan dalam ekstrak buah mengkudu terdapat substansi analog *nitric oxide* (NO). NO menstimulasi guanilil siklase menjadi guanilat siklase sehingga terjadi peningkatan cGMP yang selanjutnya mengaktivasi protein kinase G (PKG). PKG menyebabkan defosforilasi *myosin light chain* (MLC) dan penurunan kadar Ca^{2+} intrasel sehingga kontraksi tidak terjadi (8,9,20,24). Mekanisme ini terjadi seperti pada hidralazine dan sodium nitroprusside (5,11,25). Mekanisme relaksasi pada otot polos dapat pula melalui mekanisme penghambatan kanal Ca seperti pada *Ca²⁺ channel blocker* atau bisa saja melalui aktivasi kanal ion K^{+} (5,11,25). Untuk memastikan mekanisme relaksasi yang langsung melalui otot polos aorta masih perlu penelitian lebih lanjut.

Ekstrak buah mengkudu dosis 0,2% yang diberikan setelah kontraksi oleh fenilefrin ternyata menyebabkan peningkatan kontraksi otot polos aorta. Fenomena peningkatan kontraksi kemudian relaksasi yang diakibatkan oleh pemberian ekstrak buah mengkudu pada aorta terpisah marmut tanpa endotel sangat menarik untuk dikaji lebih dalam. Hasil penelitian lain tentang pengaruh ekstrak buah mengkudu terhadap kontraksi otot polos aorta terpisah marmut yang endotelnya masih utuh ternyata terjadi penurunan kontraksi (relaksasi) sejak dosis 0,2% (26). Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis 0,2% ekstrak buah mengkudu menyebabkan relaksasi melalui endotel tapi jika langsung pada otot polos menyebabkan kontraksi dan pada dosis yang lebih besar baru menimbulkan relaksasi. Mekanisme yang mendasari fenomena ini kemungkinan karena ekstrak yang digunakan adalah ekstrak kasar, sehingga ada beberapa bahan aktif yang bekerja berbeda tergantung pada dosis. Mungkin pada dosis kecil bekerja sebagai antagonis reseptor adrenergik- α_2 di pre sinap sehingga meningkatkan pengeluaran neurotransmitter NE, atau bahan tersebut bekerja mengosongkan neurotransmitter dari ujung saraf terlebih dulu seperti kerja reserpin (27). Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa *scopoletin* yang merupakan bahan aktif buah mengkudu dapat menyebabkan relaksasi pembuluh darah namun tidak jelas mekanismenya (2,3).

Dari berbagai fakta hasil penelitian dan kajian teori di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah mengkudu dapat menurunkan kontraksi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel yang distimulasi fenilefrin pada dosis $>0,2\%$, jadi ekstrak ini dapat bekerja langsung pada otot polos tanpa melalui endotel. Penelitian ini juga membuktikan bahwa semakin besar dosis ekstrak buah mengkudu yang diberikan akan semakin besar pula penurunan kontraksi yang terjadi. Efek peningkatan kontraksi yang terjadi pada pemberian ekstrak buah mengkudu dosis 0,2% diduga karena ada bahan lain di ekstrak kasar yang berperan meningkatkan pengeluaran neurotransmitter. Namun dugaan ini masih perlu pembuktian lebih lanjut.

Efek relaksasi otot polos aorta oleh ekstrak buah mengkudu yang bekerja langsung tanpa melalui endotel, akan mendasari penggunaan bahan ini untuk kasus hipertensi yang telah mengalami kerusakan atau disfungsi endotel.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Ekstrak buah mengkudu terbukti dapat menurunkan kontraksi otot polos aorta terpisah marmut tanpa endotel yang distimulasi fenilefrin.
2. Pada dosis 0,2% ekstrak buah mengkudu menyebabkan peningkatan kontraksi sedangkan penurunan efek kontraksi mulai terjadi pada dosis > 0,2%.

3. Semakin besar dosis ekstrak buah mengkudu yang diberikan semakin besar efek penurunan kontraksinya.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang zat aktif yang terkandung dalam buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang dapat bekerja pada otot polos dan atau endotel pembuluh darah.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme yang pasti di otot polos pembuluh darah maupun peningkatan efek pada dosis rendah.
3. Perlu dilakukan uji klinik buah mengkudu sebagai antihipertensi.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Hawaiian Herbal Supply. Scientific and Traditional Knowledge of Hawaiian Noni (*Morinda citrifolia*). (Online), (<http://www.puresourcenoni.com/scientific.html>, diakses 3 Maret 2002)
2. Heinicke RM. The Pharmacologically Active Ingredient of Noni. (Online), (<http://www.oznoni.com/Compounds.htm>, diakses 3 Maret 2002)
3. Nu Health Australia. Noni Health. (Online), (<http://www.nuhealth.com.au/nonistory.htm>, diakses 3 Maret 2002)
4. Willard, T.C.L.H., Noni: A Foul-smelling Fad or A Polynesian Miracle Plant?. (Online), (<http://www.herbtime.com/InformationPages/noni.htm>, diakses 3 Maret 2002)
5. Benowitz, N.L., Obat-obat Antihipertensi. Dalam B.G. Katzung (Ed). Farmakologi Dasar dan Klinik edisi 6, Editor Bahasa Indonesia: Azwar Agoes. Jakarta: EGC. 1998: 158-183.
6. Rhoades, R., Pflanzer, R., Human Physiology 3rd edition. Orlando, Florida: Saunders College Publishing. 1996: 137-350.
7. Soeprapto, S., Jamu Jawa Asli. Jakarta: Pustaka Sinar Harapan, 1994.
8. Boulanger, C.H., Vanhoutte, P.M., The Endothelium: A Pivotal Role in Health and Cardiovascular Disease. France: 6 Place des Pleiades-92415 Courbevoie Cedex, 1994.
9. Braunwald, E., Sobel, B.E., Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In Heart Disease 4th edition. USA: WB Saunders Company. 1992: 1161-1175
10. Guyton, A.C., Hall, J.E., Buku Ajar Fisiologi Kedokteran edisi 9, Editor Bahasa Indonesia: Irawati Setiawan. Jakarta: EGC. 1997.
11. Setiawati, A., Bustami, Z.S., Antihipertensi. Dalam Ganiswarna S.G. dkk (Eds). Farmakologi dan Terapi edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI. 2000: 315-342.
12. Janquiera, L.C., Carneiro, J., Histologi Dasar edisi 8, Diterjemahkan Oleh: Adji Dharma. Jakarta: EGC. 1998.
13. Ghosh, M.N., Fundamental of Experimental Pharmacology. Calcutta: Scientific Book Agency. 1971.
14. Hoffman, B.B., Obat-obat Pengaktif Adrenoseptor dan Simpatomimetik Lainnya. Dalam B.G. Katzung (Ed). Farmakologi Dasar dan Klinik edisi 6, Editor Bahasa Indonesia: Azwar Agoes. Jakarta: EGC. 1998: 124-141.
15. Lefkowitz, R.J., Hoffman, B.B., and Taylor, P., Neurohumoral Transmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous System. In Gilman, A.G., Goodman, L.S., Goolman, A., Meyer, S.E., and Melmon, K.L. (Eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th edition. Singapore: Pergamon Press. 1990: 84-121.
16. Indra, M.R., Penelitian Eksperimental, Dalam Buku Ajar Metodologi Penelitian seri I. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 1999.
17. Hirazumi, A., Furusawa, E., An Immunomodulatory Polysaccharide-Rich Substance From The Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) With Anti Tumor Activity. *Phytother Res.* 1999: 13(5): 380-387.
18. Jauer Noni Product. A Recent Interview With Dr. Heinicke. (Online), (<http://www.xeronine.com/noni/page4.html>, diakses 3 Maret 2002)
19. Santoso, S. Buku Laihan SPSS Statistik Parametrik.. Jakarta: Gramedia. 2001.
20. Katzung, B.G., Chatterjee, K. Vasodilator dan Pengobatan Angina Pektoris. Dalam B.G. Katzung (Ed). Farmakologi Dasar dan Klinik edisi 6, Editor Bahasa Indonesia: Azwar Agoes. Jakarta: EGC, 1998: 184-201.
21. Bourne, H.R., Roberts, J.M. Reseptor-reseptor Obat & Farmakodinamik. Dalam B.G. Katzung (Ed). Farmakologi Dasar dan Klinik edisi 6, Editor Bahasa Indonesia: Azwar Agoes. Jakarta: EGC. 1998: 9-35.
22. Darmansjah, I., Setiawati, A., dan Ganiswarna, S.G. Susunan Saraf Otonom dan Transmisi Neurohormonal. Dalam Ganiswarna S.G. dkk (Eds). Farmakologi dan Terapi edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI. 2000: 24-39.
23. Ross, E.M. Pharmacodynamics: Mechanism of Drug Action and Their Relationship between Drug Concentration and Effect. In Gilman, A.G., Goodman, L.S., Goolman, A., Meyer, S.E., and Melmon, K.L. (Eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th edition. Singapore: Pergamon Press. 1990: 33-48.

-
24. Nicholas, A.F., Vanhoutte, P.M. Endothelial Cell Signalling and Endothelial Dysfunction. *American Journal of Hypertension*. 1995: 8: 28-41.
 25. Gerber, J.G., Nies, A.S. Antihypertensive Agent and Drug Therapy of Hypertension. In Gilman, A.G., Goodman, L.S., Goolman, A., Meyer, S.E., and Melmon, K.L. (Eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th edition. Singapore: Pergamon Press. 1990: 784-813.
 26. Kuncahyo, B.H. Pengaruh Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Terhadap Kontraksi Otot Polos Aorta Terpisah Marmut (*Cavia porcellus*) Berendotel yang Distimuli Fenilefrin, Tugas Akhir. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2003.
 27. Katzung, B.G. Introduksi Farmakologi Otonom. Dalam B.G. Katzung (Ed). *Farmakologi Dasar dan Klinik* edisi 6, Editor Bahasa Indonesia: Azwar Agoes. Jakarta: EGC. 1998: 78-95.
-