

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi merupakan peningkatan Tekanan Darah Sistolik (TDS) >140 mmHg dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) >90 mmHg pada 2 kali pengukuran dengan selang waktu 5 menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang.¹ Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko kardiovaskular yang paling banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia.² Kondisi hipertensi yang berlangsung lama dapat menyebabkan gagal ginjal, Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan *stroke*.³ Pada tahun 2018 ada 1 miliar orang di dunia menderita hipertensi dan 2/3 diantaranya berada di Negara berkembang, kemungkinan pada tahun 2025 orang dewasa dengan hipertensi berjumlah sebesar 29%.⁴ *American Heart Association* (AHA) menyatakan penduduk Amerika yang berusia >20 tahun yang menderita hipertensi mencapai angka hingga 74,5 juta jiwa, hampir 90%-95% kasus tidak diketahui penyebabnya.¹

Di Indonesia prevalensi hipertensi mengalami peningkatan, hasil Riset kesehatan dasar tahun 2013 prevalensi hipertensi sebesar 25,8% meningkat menjadi 34,1% pada Riset kesehatan dasar tahun 2018.^{5,6} Demikian pula dengan prevalensi hipertensi di Provinsi Jambi dari 24,6% (Riskesdas 2013) meningkat menjadi $\geq 30\%$ (Riskesdas 2018).^{6,7} Khususnya di Kabupaten Sarolangun, hipertensi menempati posisi ke- 2 setelah ISPA sebesar 16,3%,⁸ prevalensi hipertensi pada tahun 2018 sebesar 24,6%, sementara insiden hipertensi primer dari tahun 2016-2017 meningkat dengan penderita pada

kelompok wanita sebesar 51% dan kelompok umur 45-54 tahun sebesar 29,6%.

Mengingat adanya peningkatan insiden hipertensi dan komplikasinya yang mengkhawatirkan diperlukan penanganan dan pengobatan hipertensi secara baik. Tujuan penanganan hipertensi menjadi sangat penting karena tekanan darah adalah indikasi untuk resiko kardiovaskular dan tanda klinik primer dalam mengontrol hipertensi. Berdasarkan laporan WHO dari 50% jumlah penderita hipertensi, hanya 25% yang mendapat pengobatan, dan 12,5% diberikan pengobatan dengan baik.⁹ Pengendalian hipertensi dapat diupayakan secara farmakologi maupun non-farmakologi. Secara farmakologi dapat dilakukan menggunakan obat-obat modern seperti diuretik, penghambat *Angiotensin Converting Enzym (ACE)*, *Angiotensin Reseptor Bloker (ARB)*, *Calcium Channel Bloker (CCB)*, dan Beta Bloker.¹⁰

Kebiasaan suku Melayu di Kabupaten Sarolangun yang mengkonsumsi obat dusun atau obat tradisional dari rebusan daun alpukat (*Persea americana* Mill) selama 7 hari dipercaya sebagai antihipertensi.^{11,12} Penggunaan daun *P. americana* Mill sebagai antihipertensi didukung dari hasil Riset Tanaman Obat dan Jamu (RISTOJA) tahun 2015 termasuk dalam 179 tanaman dan menempati posisi ke- 3 paling sering digunakan masyarakat di Indonesia untuk pengobatan.¹³ Beralihnya penggunaan obat kimia ke obat herbal dikarenakan sifat yang alami, kadarnya yang lebih mudah ditoleransi dalam tubuh dan tingkat keamanannya yang relatif tinggi karena terkait pemakaian jangka panjang, memiliki nilai ekonomis rendah

dan kesembuhan dengan cara medis yang tidak 100% khususnya untuk penyakit kronis.^{10,11,14}

Berdasarkan hasil observasi dan wawancara dengan penderita hipertensi paling sering menggunakan daun *P. americana* Mill sebagai obat. Hasil penelitian Sari (2017) tentang kajian etnobotani tumbuhan obat di Desa Jernih Kecamatan Air Hitam Kabupaten Sarolangun sebesar 62% masyarakat menggunakan bagian tanaman daun sebagai pilihan obat tradisional karena tidak merusak kondisi tumbuhan dan dapat beregenerasi kembali dengan cepat.¹⁵ Daun *P. americana* Mill berpotensi sebagai antihipertensi melalui efek diuretik dengan meningkatkan volume urin. Hasil penelitian Margowati (2016) membuktikan penurunan Tekanan Darah Sistolik (TDS) dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) signifikan antara sebelum dan setelah diberikan rebusan *P.americana* Mill dan daun salam pada hari ke- 7 pada penderita lanjut usia dengan hipertensi di wilayah kerja puskesmas Srumbung.¹⁶ Hasil penelitian Sumirat (2013) terdapat pengaruh seduhan *P.americana* Mill terhadap penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi dimana terjadi penurunan tekanan darah responden dari rerata *pretest* 144,16/93,33 mmHg menjadi 134,58/86,66 mmHg.¹⁷ Hasil penelitian Sulistiawati (2015) tentang pengaruh pemberian air rebusan daun *P.americana* Mill terhadap tekanan darah pasien hipertensi di wilayah kerja puskesmas II Denpasar Selatan menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada TDS dan TDD *pretest* dan *post test* pada kelompok perlakuan.¹⁸

Agar potensi daun *P. americana* Mill lebih efektif menurunkan tekanan darah mencapai tekanan darah normal diperlukan membuat sediaan yang lebih baik dari rebusan dan seduhan seperti ekstrak dan nanopartikelnya. Berbagai hasil penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak daun *P. americana* Mill dapat menurunkan tekanan darah, menurunkan kadar glukosa darah dan menurunkan kadar ureum dan kreatinin.¹⁹ Aktivitas antioksidan dalam ekstrak daun *P. americana* Mill dapat menghambat oksidatif stres.²⁰ Hasil penelitian Oyeyemi A. dan Oyeyemi R (2015) bahwa ekstrak daun dan biji *P.americana* Mill dapat menurunkan kolesterol dan berpotensi dalam pengobatan hipertensi dan penyakit kardiovaskular.²¹ Hasil penelitian Jao Ojewole, dkk (2007) melakukan uji antihipertensi dari ekstrak *P.americana* Mill pada tikus *Wistar* dengan dosis 25-400 mg/kg memiliki nilai signifikan ($p < 0,05-0,001$) untuk tekanan darah arteri sistemik dan denyut jantung normotensif yang dianestesi pada tikus hipertensi.²² Percobaan dilakukan pada tikus *Wistar* jantan dengan berat 250-300 gram. Berikut tabel hasil penelitian uji efek ekstrak daun *P.americana* Mill pada tikus *Wistar* hipertensi spontan:

Tabel 1.1 Hasil uji efek ekstrak daun *P.americana* Mill pada tikus putih hipertensi spontan.²²

Tekanan Darah Hipertensi	Setelah pemberian ekstrak daun <i>P.americana</i> Mill 25–400 mg/kg				
	25	50	100	200	400
173.6±6.6 (Sistol)	156.4±6.3	140.6±6.0	124.4±4.8	101.3±4.8	141± 8.08
120.4±6.3 (Diastol)	106.4±4.0	91.3±5.1	78.5±4.4	64.3± 4.2	50.5± 4.0

Pada Tabel 1.1 Hasil uji efek ekstrak daun *P. americana* Mill pada tikus hipertensi spontan, terdapat perbedaan tekanan darah pada kelompok sebelum dan setelah perlakuan, dimana ekstrak daun *P.americana* Mill dapat menurunkan tekanan darah mulai dari dosis 25-400 mg/kg.²²

Ekstrak daun *P. americana* Mill mengandung senyawa quercetin dan flavonoid yang memberikan efek farmakologis untuk menurunkan tekanan darah melalui penghambatan *Angiotensin Converting Enzym* (ACE), memberikan efek diuretik dan berperan sebagai vasorelaksan pada arteri terisolasi dan antioksidan primer yang berpotensi dalam menurunkan resiko hipertensi dan penyakit jantung.^{23,24} Kandungan mineral dalam daun *P.americana* Mill seperti Magnesium (Mg) memiliki peranan untuk menghambat vasokonstriksi yang disebabkan oleh Calcium (Ca), meningkatkan hemodinamik aliran darah, resistensi pembuluh darah, dan fungsi kapasitansi pembuluh darah, yang berkontribusi pada patoetiologi hipertensi.²⁵⁻²⁷ Mg memiliki peranan sebagai *Calcium Channel Blockers* (CCB) alami, meningkatkan Nitrat Oksida (NO), meningkatkan disfungsi endotel, dan menginduksi vasodilatasi secara langsung dan tidak langsung.²⁸ Kalium (K) diperlukan untuk keseimbangan elektrolit dan mengontrol tekanan darah, saponin, alkaloid, tanin, phlobatanin, dan polisakarida berperan aktif dalam mekanisme antihipertensi yang melindungi tubuh dari radikal bebas melalui mekanisme antioksidan.^{26,29,30}

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat terbaru karena 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di

dalam air.³¹ Pada beberapa kasus terdapat molekul obat yang sulit masuk ke dalam pertahanan tubuh karena bioavailabilitas senyawa sangat rendah contohnya quercetin yang mudah terdegradasi oleh asam lambung ataupun enzim pencernaan.³² Kurangnya kemampuan permeabilitas menembus barrier absorpsi terkait dengan ukuran partikel mempengaruhi bioavailabilitas senyawa dalam tubuh oleh tingkat kestabilan pH,³³ sebab itu penting untuk melakukan pengembangan formula agar bioavailabilitas senyawa bahan alam dapat meningkat.³⁴ Nanopartikel memiliki kelebihan untuk mengontrol obat yang dilepaskan sehingga meningkatkan efek terapi obat, meningkatkan absorpsi, meminimalisir biodegradasi enzim, perubahan pada molekul, kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel oleh ukuran partikel koloid, kemampuan menembus dinding sel yang tinggi melalui difusi dan opsonifikasi, dan meningkatkan afinitas partikel melalui luas permukaan kontak pada jumlah yang sama.^{35,36}

Untuk mendapatkan ukuran nanopartikel diperlukan kitosan sebagai biopolymer yang dipreparasi menjadi ukuran nanopartikel kitosan 1-1000 nanometer.^{35,37} Pemilihan kitosan sebagai biopolymer dikarenakan *biodegradable*, *biokompatibel*, nontoksik, memiliki stabilitas yang baik, dan dapat dipreparasi dengan senyawa lain dengan metode sederhana.³⁸ Hasil penelitian Anggraeny (2017) ekstrak etanol biji alpukat memiliki kandungan fenol sebesar 44.89 mg/Kg mengalami peningkatan saat disalut nanokitosan sisik ikan menjadi 84,08 mg/Kg, nanokitosan tersebut dapat meningkatkan sintesis fenol yang berpotensi sebagai antioksidan.³⁷

Tren pengobatan nanopartikel berpotensi efektif dalam pengiriman obat antihipertensi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral.^{39,40} Metode ini secara signifikan dapat mengurangi frekuensi dosis namun mengoptimalkan kemanjuran dan meminimalkan toksisitas karena dosis obat yang tinggi.⁴⁰ Hasil penelitian Auwal (2017) tentang peningkatan khasiat secara *in vivo* biopeptida antihipertensi nanopartikel kitosan dengan metode gelasi ionic pada tikus hipertensi spontan membuktikan biopeptida penghambat ACE yang distabilkan oleh nanopartikel kitosan dapat secara efektif mengurangi tekanan darah untuk jangka waktu yang lama.⁴⁰ Hasil penelitian Mariangela (2011) tentang formulasi baru dalam pengobatan hipertensi membuktikan metode nanopartikel efektif sebagai antihipertensi pada organ ginjal, jantung, atau otot polos.⁴¹ Hasil penelitian Yuan (2012) nanopartikel memiliki sifat yang lebih baik untuk obat farmakokinetik secara *in vivo* karena ukuran skala nano dapat membantu menembus jaringan melalui pembuluh darah kapiler dan lapisan epitel.⁴² Hasil penelitian Chong (2014) menunjukkan bahwa partikel nano tahan lama dan signifikan memberikan efek antihipertensi pada tikus hipertensi spontan⁴³.

Urgensi pada penelitian ini berdasar dari hasil-hasil penelitian telah membuktikan keberhasilan obat alami memiliki kemampuan menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi seperti teh rosella (*Hibiscus Sabdariffa*),⁹ ekstrak tali putri (*Cassytha filiformis L.*),⁴⁴ buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*),⁴⁵ gabungan ekstrak pegagan, sambiloto dan kumis kucing,⁴⁶ umbi - umbian keluarga *Dioscorea*,² belimbing wuluh (*Averrhoa*

bilimbi L),²³ kombinasi ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*), kumis kucing (*Orthosiphon stamineus Benth.*), buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*),⁴⁷ dan *P.americana* Mill.^{20,21,48,49} Sejauh ini belum ada hasil penelitian yang menjelaskan perbedaan efektifitas antihipertensi obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya secara *in vivo* untuk menurunkan TDS dan TDD sehingga mencapai tekanan darah normal dan meningkatkan volume urin.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian tentang efektifitas perbedaan obat antihipertensi modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya dan secara *in vivo* melalui pembuktian aktivitas antihipertensi dan mekanisme aksi antihipertensi pada tikus putih jantan *Wistar* sebagai salah satu strategi untuk mengendalikan hipertensi di Kabupaten Sarolangun.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1.2.1. Penyebab meningkatnya prevalensi hipertensi karena belum optimalnya pengontrolan pada hipertensi walaupun secara farmakologis banyak tersedia obat modern. Peningkatan prevalensi hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat.

1.2.2. Hipertensi yang berlangsung lama dapat menyebabkan kerusakan pada organ-organ tubuh seperti gangguan pada ginjal, jantung dan

dapat menyebabkan *stroke*. Keadaan tersebut dapat terjadi terdeteksi secara dini dan pengobatan yang baik.

- 1.2.3. Menurut data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Sarolangun, penyakit hipertensi primer menempati posisi kedua setelah ISPA, prevalensi hipertensi pada tahun 2018 sebesar 24,6%, insiden hipertensi primer meningkat dari tahun 2016-2017 dengan penderita hipertensi primer pada jenis kelamin perempuan dengan kelompok umur 45-54 tahun.
- 1.2.4. Kebiasaan masyarakat suku Melayu di Kabupaten Sarolangun yang memilih obat dusun atau obat herbal daripada obat modern untuk mengobati hipertensi karena bahan berasal dari alam yang mudah diperoleh, biaya murah dan efek samping rendah.
- 1.2.5. Pemakaian obat herbal memiliki efek samping yang lebih aman dari pada obat modern, kebanyakan efek samping teridentifikasi dengan pemberian dosis tinggi, metode nanopartikel secara signifikan dapat mengurangi frekuensi dosis terkait farmakodinamik namun mengoptimalkan kemanjuran pada target organ terkait dengan farmakokinetik.
- 1.2.6. Kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak daun *P. americana* Mill memiliki efek farmakologis sebagai antihipertensi, tetapi 40% atau lebih memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan kurangnya kemampuan permeabilitas menembus barrier absorpsi sehingga mempengaruhi bioavailabilitas senyawa bahan alam di dalam tubuh, metode nanopartikel merupakan *tren* terbaru sistem penghantaran

obat karena memiliki kemampuan masuk ke ruang antar sel secara difusi dan opsonifikasi dengan ukuran partikel koloid 1-1000 nm.

1.2.7. Pengobatan farmakologis dengan bahan alam yang dikonsumsi penderita hipertensi di Kabupaten Sarolangun dengan mengeksplorasi daun *P. americana* Mill perlu dibuat dalam sediaan yang lebih efektif agar dapat menurunkan tekanan darah mencapai nilai normal. Perbedaan efektifitas antihipertensi obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya melalui aktivitas antihipertensi dan mekanisme aksi antihipertensi secara *in vivo* belum pernah dilakukan penelitian.⁵⁰

1.3. Rumusan Masalah

Dari perumusan masalah diatas dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1.3.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya secara *in vivo* memiliki perbedaan efektifitas sebagai antihipertensi melalui aktivitas antihipertensi pada tikus putih jantan *Wistar*?

1.3.2. Rumusan Masalah Khusus

1.3.2.1. Apakah perbedaan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* berpengaruh terhadap efektifitas penurunan TDS dan TDD?

- 1.3.2.2. Apakah perbedaan pemberian sediaan ekstrak daun *P.americana* Mill dan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* berpengaruh terhadap efektifitas penurunan TDS dan TDD?
- 1.3.2.3. Apakah perbedaan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* dapat menurunkan TDS dan TDD hingga mencapai tekanan darah normal?
- 1.3.2.4. Apakah perbedaan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* dapat meningkatkan volume urin?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan efektifitas obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya secara *in vivo* sebagai antihipertensi melalui aktivitas antihipertensi pada tikus putih jantan *Wistar*.

1.4.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini sebagai berikut:

- 1.4.2.1. Untuk membuktikan perbedaan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan

nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* sebagai antihipertensi

1.4.2.2. Untuk membuktikan perbedaan sediaan ekstrak daun *P.americana* Mill dan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* sebagai antihipertensi

1.4.2.3. Untuk membuktikan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* dapat menurunkan TDS dan TDD hingga mencapai tekanan darah normal

1.4.2.4. Untuk membuktikan pemberian obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya pada tikus putih jantan *Wistar* dapat meningkatkan volume urin.

1.5. Manfaat Hasil Penelitian

Hasil pada penelitian diharapkan dapat bermanfaat sebagai berikut:

1.5.1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

1.5.1.1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap pengobatan hipertensi dengan memanfaatkan bahan alam.

1.5.1.2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk penelitian selanjutnya sehingga berguna untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

1.5.2. Bagi masyarakat

1.5.2.1. Memberikan informasi tentang efektifitas mengkonsumsi daun *P.americana* Mill dalam menurunkan tekanan darah.

1.5.2.2. Sebagai bahan informasi khususnya pada penderita hipertensi untuk mengkonsumsi daun *P.americana* Mill sebagai salah satu pilihan pengobatan.

1.5.3. Instansi kesehatan

1.5.3.1. Sebagai masukan bagi perumus program kebijakan kesehatan dalam upaya penanggulangan hipertensi.

1.5.3.2. Sebagai bahan informasi bagi pemberi sarana kesehatan seperti Puskesmas, dan Rumah Sakit tentang manfaat daun *P.americana* Mill untuk menurunkan tekanan darah.

1.6. Keaslian Penelitian

Tabel 1.2 Keaslian penelitian

No	Peneliti	Judul	Desain	Responden	Hasil
1	Shehu Muhammad Auwal, Mohammad Zarei, Chin Ping Tan, Mahiran Basri and Nazamid Saari (2017) ⁵¹	<i>Improved In Vivo Efficacy of Anti-Hypertensive Biopeptides Encapsulated in Chitosan Nanoparticles Fabricated by Iontropic Gelation on Spontaneously Hypertensive Rats</i>	<i>True Experimental Design</i>	36 ekor tikus dalam 6 kelompok perlakuan	Penambahan kitosan dalam nanopartikel signifikan meningkatkan stabilitas gastrointestinal dan <i>bioavaibilitas biopeptides</i> antihipertensi yang di enkapsulasi nanopartikel kitosan
2	Iin Fitah Camalia, Franly Onibala, dan Vandri D. Kallo (2017) ⁵²	Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Alpukat Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Lansia Dengan Hipertensi Di BPLU Senja Cerah Provinsi Sulawesi Utara	<i>Pre Experimen dengan rancangan penelitian one group pretest-posttest</i>	15 orang lansia	Ada pengaruh air rebusan daun alpukat terhadap lansia hipertensi di BPLU Senja Cerah Provinsi Sulawesi Utara
3	Sri Margowati, Sigit Priyanto, dan Mita Wiharyani (2016) ¹⁶	Efektivitas Penggunaan Rebusan Daun Alpukat Dengan Rebusan Daun Salam Dalam Penurunan Tekanan Darah Pada Lansia	<i>True Experimental Design Pre-post-test two group</i>	68 orang lansia diwilayah kerja Puskesmas Srumbung	Terapi herbal dengan menggunakan rebusan daun alpukat dan daun salam dapat menurunkan tekanan darah lansia hipertensi
4	Oyeyemi A dan Oyeyemi R (2015) ²¹	<i>Effect of the Aqueous Extract of the Leaves and Seeds of Avocado Pear (Persea Americana) On Some Marker Enzymes and Cholesterol in the Albino Rat Tissues</i>	<i>True Experimental Design Post-test two group design.</i>	66 ekor tikus putih jantan Wistar dalam 11 kelompok perlakuan	Ekstrak daun dan biji <i>P. americana</i> dapat menurunkan kolesterol dan berpotensi mengobati hipertensi dan penyakit kardiovaskular

No	Peneliti	Judul	Desain	Responden	Hasil
5	Anak Agung Ari Novia Sulistiawati, Ni Ketut Guru Prapti, Made Pande Lilik Lestari (2015) ⁷	Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Alpukat (<i>P. americana</i> Mill) Terhadap Tekanan Darah Pasien Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas II Denpasar Selatan	<i>Quasi eksperimental design, pretest-posttest with control group</i>	30 orang pasien hipertensi primer rawat jalan dalam 2 kelompok	Terdapat perbedaan yang signifikan pada TDS dan TDD <i>pretest</i> dan <i>post test</i> pada kelompok perlakuan dengan pemberian air rebusan daun alpukat
6	Nur Ayu Virginia Irawati (2015) ²⁶	<i>Antihypertensive Effects Of Avocado Leaf Extract (Persea americana</i> Mill)	Review (Kajian pustaka)	-	Senyawa flavonoid, saponin dan alkaloid dalam daun alpukat berpotensi sebagai antihipertensi dengan melindungi endotel, menghambat agregasi platelet dan mempengaruhi kerja ACE, sebagai diuretik, menurunkan resistensi perifer curah jantung
7	Haiyan sun, Dong liu, Yan li, Xuwei Tang, dan Yanli Cong (2014) ⁴³	<i>Preparation and in vitro/in vivo characterization of enteric-coated nanoparticles loaded with the antihypertensive peptide VIPVPR</i>	<i>True Experimental Design Post-test two group design</i>	36 ekor tikus jantan hipertensi dibagi dalam 6 kelompok	Nanopartikel secara signifikan menurunkan SBP, efek antihipertensi berlangsung selama sekitar 30 jam
8	Widhi Sumirat (2013) ¹⁷	Pengaruh Seduhan Daun Alpukat Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi	Pra Eksperimental dengan rancangan <i>One group pre test- post test design</i>	12 orang pasien Hipertensi di Desa Gedangsewu Kecamatan Pare Kabupaten Kediri	Ada pengaruh seduhan daun alpukat terhadap penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi

Berdasarkan keaslian penelitian, dapat dirumuskan perbedaan penelitian sebagai berikut:

1.6.1. Metode sediaan bahan

Pada penelitian sebelumnya sediaan terbatas pada rebusan, seduhan dan ekstrak, sedangkan dalam penelitian ini sediaan dibuat dalam bentuk ekstrak daun *P.americana* Mill dan nanopartikelnya dan obat modern Furosemide.

1.6.2. Variabel penelitian

1.6.2.2. Variabel *independent*

Pada penelitian sebelumnya yang menjadi variabel *independent* adalah rebusan, seduhan dan ekstrak daun *P.americana* Mill, pada penelitian ini adalah obat modern Furosemide, ekstrak daun *P. americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya.

1.6.2.2. Variabel *dependent*

Pada penelitian sebelumnya variabel *dependent* terbatas pada pengukuran antihipertensi melalui penurunan TDS dan TDD, pada penelitian ini meliputi aktivitas antihipertensi dengan parameter penurunan TDS, TDD dan peningkatan volume urin.

1.7. Ruang Lingkup

1.7.1. Lingkup Keilmuan

Ruang lingkup penelitian ini termasuk rumpun ilmu Epidemiologi dengan menitikberatkan pada pengendalian Penyakit Tidak Menular (PTM) dan farmakoepidemiologi untuk membuktikan perbedaan efektifitas obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya yang dikonsumsi masyarakat di Kabupaten Sarolangun.

1.7.2. Lingkup Masalah

Kebiasaan masyarakat di Kabupaten Sarolangun yang mengkonsumsi daun *P.americana* Mill untuk mengobati hipertensi perlu dilakukan penelitian dengan membuat sediaan yang lebih baik dan membandingkan perbedaan efektifitas obat modern Furosemide, ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya secara *in vivo* sebagai antihipertensi pada tikus putih jantan *Wistar*.

1.7.3. Lingkup Metode

Metode yang digunakan adalah metode *experiment* dengan jenis penelitian *true experiment design* dan rancangan penelitian *post test only with control group design*.

1.7.4. Lingkup Sasaran

Sasaran dalam penelitian ini adalah efektifitas ekstrak daun *P.americana* Mill dan sediaan nanopartikelnya secara *in vivo* sebagai antihipertensi mampu menurunkan tekanan darah hingga nilai normal dari pada obat modern Furosemide.

1.7.5. Lingkup Tempat

Penelitian dilakukan pada beberapa laboratorium sebagai berikut:

- 1.7.5.1. Laboratorium Ekologi dan Biosistematika FSM UNDIP untuk determinasi daun *P. americana* Mill.
- 1.7.5.2. Laboratorium Analisis Tekstur UPT Laboratorium Terpadu UNDIP untuk pembuatan ekstrak, nanopartikel daun *P. americana* Mill, nanopartikel kitosan, uji fitokimia dan senyawa mineral ekstrak daun *P. americana* Mill.
- 1.7.5.3. Laboratorium Teknologi Pangan Universitas Katolik Soegijapranata untuk uji senyawa quercetin.
- 1.7.5.4. Laboratorium LIPI Bogor untuk karakterisasi ukuran partikel ekstrak daun *P. americana* Mill dan kitosan dengan *Particle Size Analyze* (PSA).
- 1.7.5.5. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM untuk pengukuran TDD, TDS, dan efek diuretik.
- 1.7.5.6. Laboratorium Biokimia, Pusat Studi Bioteknologi, Pusat Antar Universitas (PAU) UGM untuk uji ELISA ACE *inhibitor* dan uji assay kadar nitrit dan nitrat (NO).

1.7.6. Lingkup Waktu

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan april-agustus 2019.