

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi Hipertensi

Di Indonesia terjadi peningkatan prevalensi hipertensi dari tahun 2013-2018 sebesar 8,3%, data prevalensi tersebut berdasarkan selisih hasil Riskesdas 2018 sebesar 34,10%,⁶ dengan prevalensi hipertensi hasil Riskesdas 2013 sebesar 25,80%.⁵ Diperkirakan penderita hipertensi sebesar 15 juta penduduk Indonesia, tetapi untuk *controlled hypertension* hanya sekitar 4%, terkontrolnya hipertensi artinya penderita yang mengetahui hipertensi sedang dalam melakukan pengobatan.⁵³

Kabupaten Sarolangun berada di wilayah Provinsi Jambi dengan insiden hipertensi primer sebesar 16,3% sedangkan prevalensi hipertensi pada tahun 2018 sebesar 24,6%. Berdasarkan profil kesehatan kabupaten Sarolangun tahun 2016 hipertensi merupakan penyakit yang menempati peringkat ke dua setelah ISPA.⁸ Berikut tabel 10 besar penyakit tertinggi di Kabupaten Sarolangun pada tahun 2016:

Tabel 2.1 Sepuluh Penyakit terbesar Kabupaten Sarolangun tahun 2016.⁸

No	Jenis Penyakit	Jumlah	Persentase (%)
1	ISPA	24.962	39.9
2	Hipertensi primer (esensial)	10.176	16.3
3	Dispepsia	7.959	12.7
4	Diare	6.493	10.4
5	Myalgia	3.729	6.0
6	Demam yang tidak diketahui sebabnya	3.584	5.7
7	Influenza	2.972	4.8
8	Karies gigi	1.770	0.3
9	Asma	1.242	2.0
10	Dermatitis Kontak	1.229	2.0
Jumlah		62.523	100

Berdasarkan tabel 2.1 hipertensi primer di Kabupaten Sarolangun menempati peringkat ke 2. Penyebab utama tingginya hipertensi primer adalah 90% tidak dapat dipastikan namun dipengaruhi oleh *life style*.⁵³

Insiden hipertensi di Kabupaten Sarolangun sebagai berikut:

Tabel 2.2 Insiden hipertensi kabupaten sarolangun.⁸

Tahun	Jenis Kelamin		Jumlah	Persentase (%)
	Laki-laki	Perempuan		
2016	3.421	3.568	6.989	25.3
2017	9.850	10.742	20.592	74.7
Jumlah	13.271	14.310	27.581	100

Tabel 2.2 Insiden hipertensi terbesar pada kelompok berjenis kelamin perempuan. Potensi hipertensi pada perempuan meningkat saat usia lanjut dan setelah *menopause*.^{54,55} Perempuan *menopause* mengalami aterosklerosis karena menurunnya produksi estrogen sehingga terjadi peningkatan resistensi perifer yang menyebabkan lebih banyak volume darah ke pembuluh darah.^{56,57}

Tabel 2.3 Penderita hipertensi berdasarkan kelompok usia di Kabupaten Sarolangun.⁸

Kelompok Umur	Frekuensi	Persentase (%)
15-19	23	0.4 %
20-44	1027	14.8 %
45-54	2073	29.6 %
55-59	1578	22.5 %
60-69	1428	20.4 %
70+	860	12.3 %
Total	6989 orang	100 %

Berdasarkan tabel 2.3 Penderita hipertensi primer terbesar pada kelompok umur 45-54 tahun. Hasil penelitian Framingham (2010) menunjukkan bahwa 27 % orang dibawah umur 60 tahun bertekanan darah lebih tinggi dari 140/90 dan 20 % penderita hipertensi dengan tekanan darah sebesar 160/100.⁵⁸

2.2 Tinjauan Tentang Hipertensi

2.2.1. Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan tekanan darah dengan ukuran TDS >140 mmHg dan TDD >90 mmHg dengan pengukuran 2 kali dengan jarak waktu 5 menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang.¹ Keadaan tersebut dapat memberikan gejala yang berlanjut untuk target organ seperti *stroke* (untuk otak), penyakit jantung koroner (untuk pembuluh darah jantung, dan *left ventricle hypertrophy* (untuk otot jantung).⁵⁹

2.2.2. Etiologi hipertensi

2.2.2.1. Hipertensi primer

Penyebab hipertensi primer adalah multifaktor yang saling berkaitan. Faktor penyebab hipertensi primer seperti tingkat sensitivitas pada natrium, kepekaan terhadap stres, resistensi insulin, obesitas riwayat keluarga, lingkungan, kelainan metabolisme intraseluler, tinggi konsumsi alkohol, merokok dan kelainan darah.^{55,60}

2.2.2.2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan adanya kelainan atau keadaan dari sistem organ lain. Penyebab hipertensi sekunder seperti kelainan dan keadaan dari sistem organ ginjal, kelainan endokrin, pengaruh mengkonsumsi obat-obatan, gangguan hormonal, penyakit jantung, dan diabetes mellitus.⁶¹

2.2.3. Gejala Hipertensi

Secara umum gejala-gejala penyakit hipertensi meliputi pusing atau sakit kepala, sering gelisah, wajah merah, tengkuk terasa berat atau pegal, mudah marah, telinga berdengung, sukar tidur, sesak napas, rasa berat ditengkuk, mudah lelah, mata berkunang-kunang dan mimisan dan dada berdebar-debar.¹

2.2.4. Patofisiologi Hipertensi

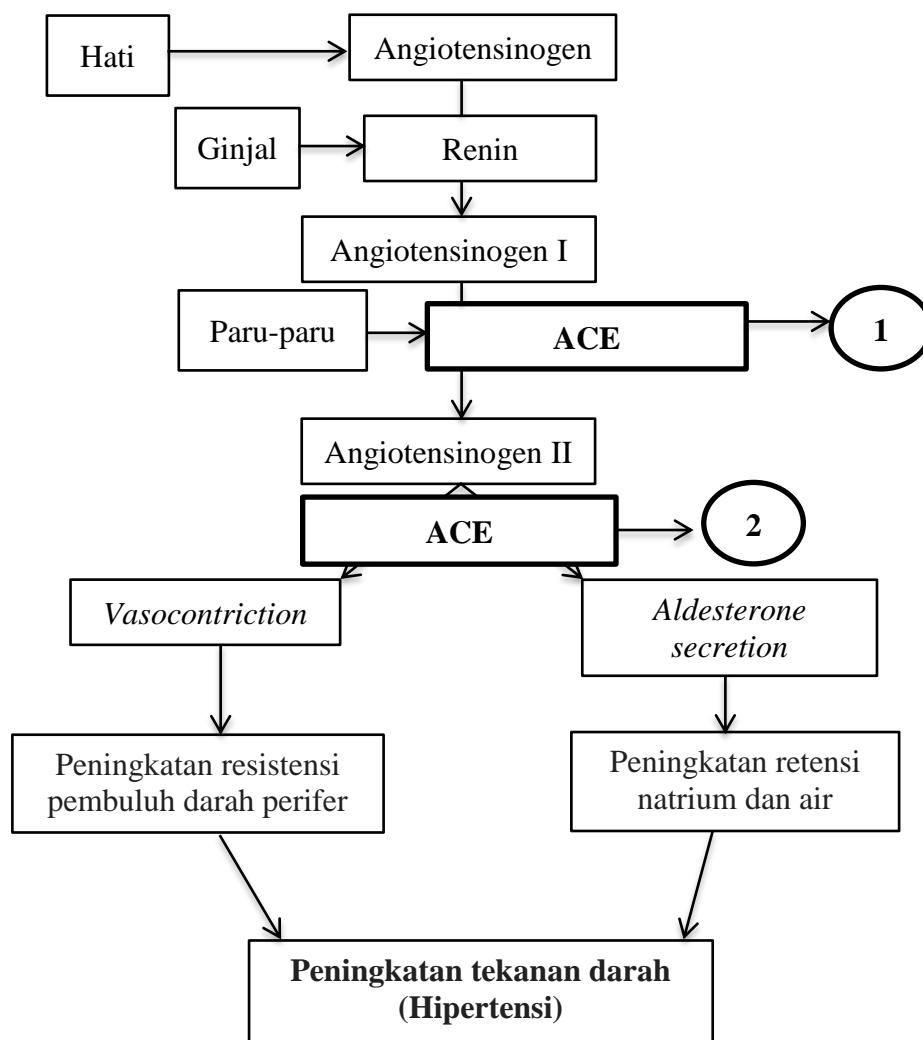
Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah kronis yang terjadi jangka panjang, dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Hipertensi sekunder bernilai <10% kasus hipertensi pada umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronik. Pada usia lanjut, hilangnya elastisitas jaringan ikat, dan penurunan dalam relaksasi otot polos pembuluh darah menurunkan kemampuan daya renggang pembuluh darah sehingga kemampuan pembuluh aorta dan arteri berkurang dalam mengakomodasi volume darah yang dipompa oleh jantung dan mengakibatkan penurunan curah jantung serta peningkatan tahanan perifer.⁵⁵ Beberapa faktor yang dapat menimbulkan hipertensi primer, adalah ketidaknormalan sistem *Renin Angiotensin–Aldosterone (RAA)*, dan *hiperinsulinemia*, ketidaknormalan pada ginjal untuk sekresi natrium, defisiensi senyawa sintesis lokal vasodilasi pada endothelium vascular misalnya nitrit oksida (NO), peningkatan angiotensin II, asupan natrium yang tinggi dan peningkatan konsentrasi kalsium intraselular yang memicu terjadinya perubahan fungsi otot polos dan peningkatan tekanan perifer pembuluh darah.^{9,10}

Tekanan darah diperlukan untuk mengalirkan darah pada sistem sirkulasi oleh jantung dan pembuluh arteri. Hipertensi ditandai dengan peningkatan curah jantung, peningkatan resistensi vaskular sistemik dan/atau ketahanan perifer.⁶² Tekanan darah dalam

pembuluh darah meningkat karena peningkatan stimulasi *a-adrenoceptor* atau peningkatan pelepasan peptida seperti angiotensin.⁶² Terjadinya hipertensi akibat dari peran sistem RAA dan peningkatan (*Total Peripheral Resistance*) TPR. Sistem RAA dimulai dari perubahan angiotensinogen darah yang diproduksi oleh hati dikonversi dari angiotensin I menjadi angiotensin II oleh ACE. Terbentuknya angiotensin II menyebabkan vasokonstriktor yang mempengaruhi sirkulasi di dalam darah.⁶³ Terbentuknya angiotensin II mempunyai 2 pengaruh utama yaitu vasokonstriksi timbul dengan cepat dan peningkatan tekanan arteri untuk menurunkan ekskresi garam dan air dengan meningkatkan produksi *Anti Diuretik Hormon* (ADH) di kelenjar hipofisis yang mencegah ekskresi urin melalui ginjal sehingga mengakibatkan volume darah meningkat dan terjadi peningkatan tekanan darah.^{63,64,65}

Hipertensi primer memiliki hubungan antara tekanan darah dan ekskresi natrium (*natriuresis*) dimana natrium memainkan peran kunci dalam menyebabkan hipertensi.⁶² Pada konsentrasi tinggi natrium akan diencerkan dengan meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang meningkatkan volume dan tekanan darah melalui sekresi aldosteron. Aldosteron berperan mengatur volume cairan ekstraseluler, mengurangi sekresi NaCl dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal.⁶³

Angiotensin II adalah radikal bebas yang dapat mengaktifkan sinyal NADH,⁶⁶ peningkatan radikal bebas menyebabkan stres oksidatif karena terjadi penurunan antioksidan. Sumber utama radikal bebas pada sirkulasi adalah enzim NAD(P)H oksidase yang dimodulasi oleh angiotensin II, sehingga aktivitas ACE perlu dihambat.⁶⁷ Berikut gambar mekanisme kerja ACE *inhibitor*:



Keterangan:

1. Tempat blokade ACE
2. Tempat blokade reseptor

Gambar 2.1. Skema mekanisme penghambat ACE.^{68,69}

Stres oksidatif terjadi karena penurunan kadar *Nitric Oxide* (NO) oleh angiotensin II. Angiotensin II adalah stimulus untuk merangsang peningkatan NAD(P)H oksidase yang menyebabkan peningkatan aktivitas NAD(P)H oksidase dengan inaktivasi NO.^{66,70} Stres oksidatif adalah kondisi dimana jumlah anti oksidan lebih rendah dibandingkan radikal bebas sebagai pemicu aktivasi endotel yang tidak berfungsi melalui penurunan NO oleh sel endotel disebabkan oleh asupan lemak berlebihan sehingga berakibat pada disfungsi endotel. NO merupakan vasodilator melalui sistem transportasi sinyal listrik didalam sel-sel dan berfungsi dalam proses fisiologis dan patologis.^{71,72}

Ketidakseimbangan fungsional antara Angiotensin II dan NO memainkan peran patogenetik penting dalam hipertensi. NO akan berlawanan dengan efek dari Angiotensin II pada tonus pembuluh darah, pertumbuhan sel, ekskresi natrium ginjal, dan meregulasi sintesis ACE. Antihipertensi yang efektif untuk menurunkan tekanan darah adalah secara bersamaan mengembalikan keseimbangan Angiotensin II dan NO dalam dinding pembuluh akan lebih efektif dalam mencegah atau menahan penyakit organ akhir. Ketidakseimbangan antara Angiotensin II dan NO dapat merusak organ target seperti endothelium serta mempengaruhi pembuluh darah yang akan berpengaruh terhadap ginjal dimana ginjal berperan dalam mengatur tekanan darah dan menghasilkan renin yang

berfungsi mengubah angiotensinogen menjadi angiotensinogen I oleh enzim ACE diubah menjadi angiotensin II sebagai vasokonstriktor, kelainan di ginjal dapat menyebabkan hipertensi.⁷³

2.2.5. Pengobatan Hipertensi

Rekomendasi obat antihipertensi menurut WHO 2003 dan JNC VIII tahun 2014 adalah:

2.2.5.1. Diuretik

Diuretik merupakan obat yang menghambat reabsorpsi natrium dan air, menghambat reabsorpsi garam dan membantu reabsorpsi kalium sedangkan diuretika adalah senyawa untuk meningkatkan ekskresi urin.

2.2.5.2. ACE inhibitor

ACE *inhibitor* merupakan obat yang memiliki efek menurunkan resistansi perifer tanpa perubahan curah jantung, denyut jantung, dan laju filtrasi glomerulus dan menurunkan tekanan darah melalui penghambatan sistem RAA.

2.2.6. Jenis-Jenis Obat Hipertensi¹⁰

2.2.6.1. Antihipertensi non-farmakologik

Antihipertensi non-farmakologik sesuai anjuran JNC untuk obesitas sebaiknya menurunkan berat badan, membatasi konsumsi garam dapur, mengurangi konsumsi

alkohol, tidak merokok, olahraga teratur, diet rendah lemak jenuh dan banyak mengonsumsi sayur dan buah.

2.2.6.2. Obat antihipertensi

Obat-obatan yang termasuk dalam antihipertensi antara lain: Diuretika (pelancar kencing) , penyekat beta (B-Blocker), antagonis kalsium, *ACE inhibitor*, obat anti hipertensi sentral, obat penyekat alpha dan vasodilator.

2.3. Tinjauan Tentang Daun Alpukat (*P.americana* Mill)

2.3.1. Deskripsi dan Taksonomi

Alpukat berasal dari Amerika Tengah, yaitu Mexico, Peru dan Venezuela, dan telah menyebar luas ke berbagai Negara sampai ke Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Ada 3 kelompok besar spesies alpukat yaitu kelompok Mexico, Indian Barat dan Guatemala. Ketiganya mempunyai perbedaan dalam ukuran buah, tekstur kulit buah, rasa, kandungan lemak, ketahanan terhadap penyakit dan penyimpanannya, serta daya adaptasi terhadap lingkungan.⁷⁴

Tumbuhan ini masuk ke Indonesia sekitar abad ke- 18. Alpukat kelompok Mexico memiliki buah berukuran kecil dengan bobot 85-350 g, kulit tipis, halus mengkilap, serta daging buah mengandung kadar minyak tinggi antara 10%-30%. Alpukat kelompok Indian Barat berukuran sedang dengan kulit halus lentur, daging buah mengandung kadar minyak antara 3%-10%. Alpukat kelompok

Guatemala berukuran besar dengan bobot buah ≥ 405 g, kulit tebal dan kasar, kandungan minyak daging buah antara 10%-30%.⁷⁴

Tanaman alpukat tumbuh liar di hutan-hutan, banyak juga ditanam di kebun dan pekarangan yang lapisan tanahnya gembur dan subur serta tidak tergenang air. Tumbuh di daerah tropik dan subtropik dengan curah hujan antara 1.800 mm sampai 4.500 mm tiap tahun. Pada umumnya tumbuhan ini cocok dengan iklim sejuk dan basah. Tumbuhan ini tidak tahan terhadap suhu rendah maupun tinggi. Di Indonesia tumbuh pada ketinggian tempat antara 1-1000 m dpl.⁷⁴ Berikut ini taksonomi tanaman alpukat:

Kerajaan	:Plantae
Divisi	:Spermatophyta
Subdivisi	:Angiospermae
Kelas	:Dicotyledoneae
Bangsa	:Ranales
Suku	:Lauraceae
Marga	: <i>Persea</i>
Jenis	: <i>Persea americana</i> Mill

2.3.2. Morfologi

2.3.2.1. Batang

Ukuran batang 3-10 meter, berakar tunggang, batang berkayu, bulat, warna coklat, banyak memiliki cabang,

ukuran pohon kecil, dan memiliki rambut rambut yang halus.⁷⁴

2.3.2.2. Daun

Daun berbentuk tunggal dengan tangkai yang panjangnya 1,5-5 cm, letaknya berdesakan diujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang, tebal seperti kulit, ujung dan pangkal runcing, tepi rata kadang-kadang agak menggulung ke atas, bertulang menyirip, panjang 10-20 cm, lebar 3-10 cm. Daun muda berwarna kemerahan, sedangkan yang tua berwarna hijau.⁷⁴

2.3.2.3. Bunga

Bunga jenis majemuk dan memiliki kelamin dua, tersusun dalam malai yang keluar dekat ujung ranting warnanya kuning kehijauan.⁷⁴

2.3.2.4. Buah

Berbentuk bola atau bulat telur, mempunyai panjang 5-20 cm, berwarna hijau kekuning-kuningan, berbiji 1, berbintik-bintik ungu, daging buah jika sudah masak lunak warnanya hijau kekuningan.⁷⁴

2.3.2.5. Kandungan senyawa

Daun *P.americana* Mill memiliki kandungan zat aktif adalah flavonoid dan quercetin.^{29,30}

2.3.3. Syarat Tumbuh

2.3.3.1. Iklim

2.3.3.1.1. Angin diperlukan untuk proses penyerbukan.

Kecepatan angin 62,4-73,6 km/jam dapat mematahkan ranting dan percabangan yang tergolong lunak, rapuh dan mudah patah.⁷⁴

2.3.3.1.2. Curah hujan untuk pertumbuhan adalah 75-1000 mm/tahun. Ras Hindia Barat dan persilangannya tumbuh dengan subur pada dataran rendah beriklim tropis dengan curah hujan 2500 mm/tahun. Tanaman alpukat dapat tumbuh asal kedalaman air tanah maksimal 2 m.⁷⁴

2.3.3.1.3. Kebutuhan cahaya matahari untuk pertumbuhan alpukat berkisar 40%-80%.⁷⁴

2.3.3.1.4. Suhu optimal untuk pertumbuhan alpukat berkisar antara 12,8-28,3°C. Tanaman alpukat dapat mentolelir suhu udara antara 15-30 °C.⁷⁴

2.3.3.2. Media tanam

2.3.3.2.1 Tumbuh optimal pada tanah gembur, tidak tergenang air, sistem *drainase* yang baik, subur dan banyak mengandung bahan organik.⁷⁴

2.3.3.2.2. Jenis tanah untuk pertumbuhan alpukat adalah jenis tanah lempung berpasir, lempung liat dan lempung endapan.⁷⁴

2.3.3.2.3. pH tanah berkisar antara 5,6-6,4. Bila pH <5,5 tanaman akan keracunan karena unsur Al, Mg, dan Fe larut dalam jumlah yang cukup banyak. Sebaliknya pada pH >6,5 beberapa unsur fungsional seperti Fe, Mg, dan Zn akan berkurang.⁷⁴

2.3.3.3. Ketinggian tempat

Tanaman alpukat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi, yaitu 5-1500 m dpl namun akan tumbuh subur pada ketinggian 200-1000 m dpl.⁷⁴

2.3.4. Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Alpukat

2.3.4.1. Daun

Kandungan senyawa kimia daun alpukat meliputi flavonoid, quercetin, polifenol, alkaloid, saponin, tanin dan steroid.^{29,75}

2.3.4.2. Buah

Buah alpukat mengandung senyawa tanin, flavonoid, antosianin, saponin, dan alkaloid.⁷⁶

2.3.4.3. Biji

Biji alpukat mengandung senyawa polifenol, flavanoid, triterpenoid, kuinon, saponin, tannin dan monoterpenoid dan seskuiterpenoid.⁷⁶

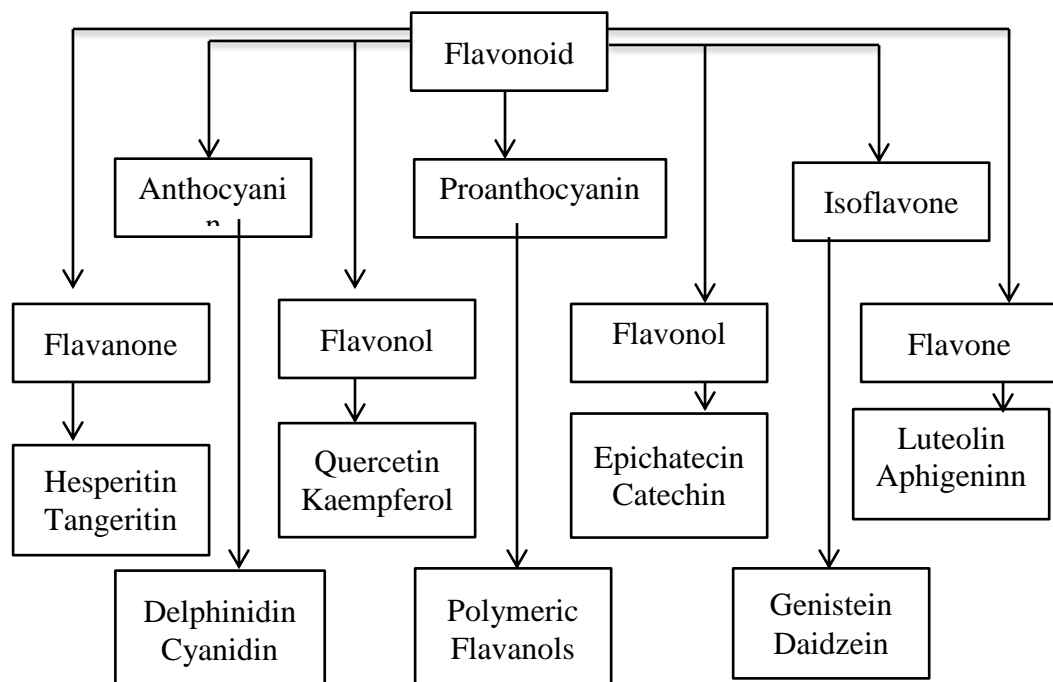
2.3.5. Kandungan Mineral dalam Daun Alpukat

Daun alpukat mengandung Magnesium, Calcium, Sodium, Phosphorus, Potassium, Zinc, Copper.²⁶

2.4. Tinjauan Tentang Flavonoid dan Quercetin

2.4.1. Definisi

Flavonoid terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Termasuk kelompok senyawa alam dengan struktur fenolik dan memiliki senyawa turunan yaitu quercetin.^{69,77} Klasifikasi flavonoid disajikan pada gambar berikut:



Bagan 2.1. Klasifikasi flavonoid⁷⁷

2.4.2. Mekanisme Kerja Flavonoid dan Quercetin Sebagai Antihipertensi

2.4.2.1. Penghambat ACE

Senyawa quercetin dalam flavonoid dapat menghambat ACE melalui kemampuannya mengikat ion logam seperti seng yang memperlambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang menyebabkan pembuluh darah menyempit dan mengurangi stres oksidatif.^{69,78,79}

2.4.2.2. Efek Diuretik

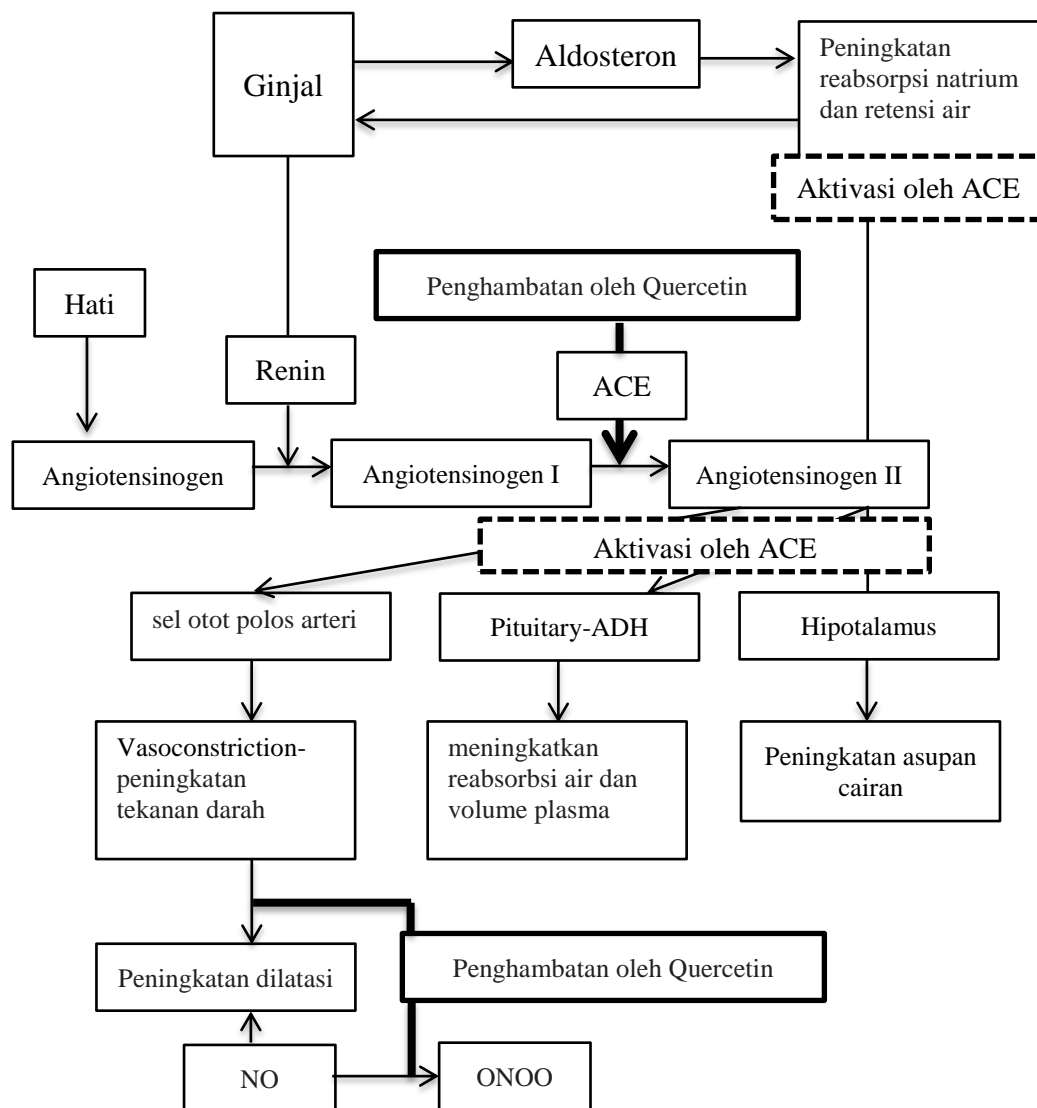
Flavonoid dapat meningkatkan urinasi dan pengeluaran elektrolit dengan mengabsorpsi cairan ion-ion elektrolit seperti natrium di dalam intraseluler darah menuju ekstraseluler memasuki tubulus ginjal.⁸⁰

2.4.2.3. Meningkatkan kadar NO

Quercetin meningkatkan aktivitas *Nitric Oxide Synthase* (NOS) pada sel endotel dengan bekerja pada otot polos pembuluh arteri melalui aktivasi *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF) sehingga terjadi vasodilatasi.⁷⁷ Endothelium berfungsi mempertahankan homeostasis vaskular, tonus vaskular, kesehatan kardiovaskular dan mikrovaskular. Quercetin menurunkan tekanan darah melalui peningkatan fungsi endotel yang ditimbulkan oleh peningkatan atau produksi NO.⁷⁸

2.4.2.5. Sebagai antioksidan

Menurut kamus besar bahasa Indonesia antioksidan merupakan molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain. Flavonoid berperan sebagai antioksidan alami yang melindungi pembuluh darah dan menghambat oksidasi sel dengan menangkap oksigen aktif dan radikal bebas.⁷⁷ Flavonoid dapat melindungi sistem biologis dan menghambat oksidasi sel dengan cara mereduksi kemampuan pendeteksian radikal bebas dan pengikatan ion.^{81,82} Secara keseluruhan mekanisme flavonoid dan quercetin dalam menurunkan tekanan darah dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2.2. Skema mekanisme quercetin menurunkan tekanan darah⁷⁸

2.4.3. Manfaat Flavonoid dan Quercetin Bagi Kesehatan

Senyawa flavonoid pada tanaman alpukat berguna memperkuat kapiler darah dan diuretik berfungsi sebagai antihipertensi.⁸¹

2.5. Tinjauan Tentang Magnesium (Mg)

2.5.1. Definisi

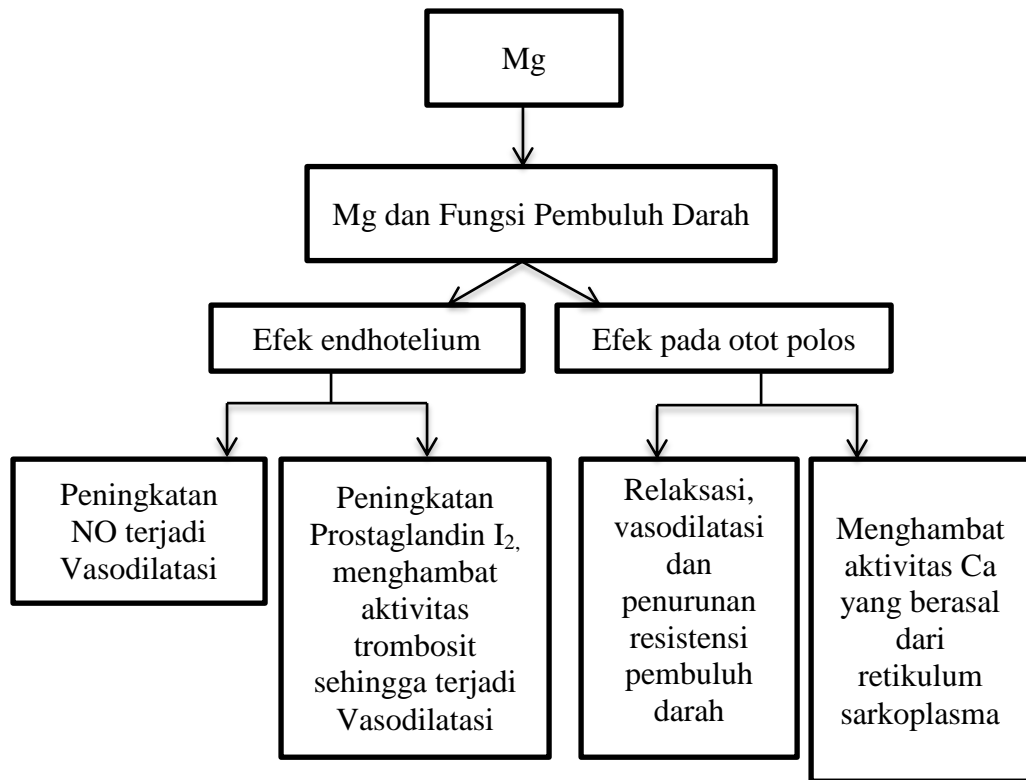
Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia Magnesium (Mg) adalah suatu unsur kimia dalam tabel periodik yang memiliki

lambang Mg dan nomor atom 12, berupa padatan abu-abu mengkilap yang memiliki kemiripan fisik dengan 5 unsur lainnya pada kolom kedua (golongan 2, atau logam alkali tanah) tabel periodik dimana semua unsur golongan 2 memiliki konfigurasi elektron yang sama pada kelopak elektron terluar dan struktur kristal yang serupa.

2.5.2. Mekanisme Kerja Magnesium (Mg) sebagai *Calcium Channel Blockers* (CCB)

Magnesium (Mg) berperan untuk kelancaran kerja berbagai enzim yang diperlukan tubuh untuk memproduksi 300 jenis enzim. Fungsi Mg untuk menjaga konsistensi detak/ritme jantung serta menjaga tekanan darah tetap normal, dan mengatasi gangguan atau kelainan ritme jantung. Dalam tubuh manusia, jumlah total Mg mencapai sekitar 25 gram, terdapat pada tulang, gigi, dalam otot dan darah. Jumlahnya yang cukup dalam tubuh sangat penting untuk menjaga keseimbangan metabolisme tubuh.⁸³

Mg terlibat dalam regulasi tekanan darah. Setiap modifikasi status Mg endogen menyebabkan perubahan tonus vascular, perubahan tekanan darah arteri, perubahan metabolisme Calcium (Ca) dan Mg terjadi dalam patogenesis hipertensi primer. Dalam membrane sel pasien hipertensi terjadi peningkatan Ca dan kekurangan Mg yang meningkatkan risiko peroksidasi lipid dan pengembangan dislipoproteinemia.⁸⁴ Secara skematis dapat dilihat pada gambar berikut:



Bagan 2.2. Mekanisme Mg sebagai *Calcium Channel Blockers* (CCB)⁸⁴⁻⁸⁶

2.5.3. Manfaat Magnesium bagi Kesehatan

Magnesium berperan bagi kesehatan jantung, kadar yang rendah dapat berakibat pada kelainan jantung. Kekurangan Mg dapat memicu kekakuan atau kejang pada salah satu pembuluh koroner arteri, sehingga mengganggu peredaran darah dan menyebabkan serangan jantung yang disebabkan pembekuan atau penggumpalan darah.⁸³

2.6. Tinjauan Tentang Ekstrak Daun Alpukat (*P. americana* Mill)

2.6.1. Definisi Ekstrak

Menurut kamus bebas bahasa Indonesia, ekstrak adalah sediaan yang diperoleh dari tumbuhan dengan menarik sari aktifnya

dengan pelarut yang sesuai, kemudian memekatkannya hingga tahap tertentu. Sedangkan ekstraksi merupakan kegiatan untuk memisahkan atau menarik sari aktifnya dengan menggunakan pelarut yang sesuai, memekatkannya sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair.

2.6.2. Ekstrak daun alpukat

Ekstrak daun *P. americana* Mill dibuat dengan mensortasi daun. Bagian daun dipetik dan dipisahkan dari bagian lain dan dicuci dengan air bersih lalu dikering anginkan hingga diperoleh daun yang kering. Daun kering kemudian digiling dengan blender sehingga mendapat simplisia berupa serbuk halus selanjutnya direndam dalam etanol 70%, diaduk selama kurang lebih 30 menit dan didiamkan selama 5 hari. Filtrat disaring dan diuapkan etanolnya menggunakan penangas air hingga diperoleh sari kental ekstrak etanolik.⁸¹

2.7. Tinjauan Tentang Nanopartikel

2.7.1. Gelasi ionik

Pembentukan nanopartikel kitosan melalui interaksi elektrostatik antara kitosan dan tripolifosfat,⁸⁷ dengan cara secara perlahan meneteskan larutan kitosan dalam tripolifosfat. Metode gelasi ionic dibuat dengan melarutkan asam agar terjadi kation kitosan sambil diaduk. Karena muatan yang berbeda, kitosan dapat membentuk partikel bulat sehingga secara spontan nanopartikel dibentuk melalui pengadukan dengan suhu kamar.^{87,40}

2.7.2. Nanopartikel

Pada penelitian ini nanopartikel merupakan partikel koloid yang diformulasi menggunakan polimer kitosan agar senyawa obat atau agen terapeutik terperangkap, terserap, atau tergabungkan secara kimia sehingga dalam tubuh obat yang di *loading* ke dalam nanopartikel dapat dilepaskan dari matriks melalui difusi, swelling, atau erosi.

Manfaat dari teknologi nanopartikel sebagai pembawa obat adalah memiliki stabilitas yang tinggi, kapasitas pembawa yang tinggi, memungkinkan penggabungan dua substansi hidrofilik dan hidrofobik, dan memungkinkan berbagai rute administrasi, termasuk oral dan inhalasi. Sistem pembawa ini juga dapat dirancang untuk memungkinkan pelepasan obat berkelanjutan dari matrik.⁸⁸

Nanopartikel digunakan sebagai pendekatan fisik untuk mengubah dan meningkatkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik dari berbagai jenis molekul obat. Nanopartikel secara *in vivo* untuk melindungi entitas obat dalam sirkulasi sistemik, membatasi akses obat hanya ke tempat yang dipilih dan untuk memberikan obat yang dapat dikontrol secara berkelanjutan pada tempat aksi, dalam formulasi nanopartikel untuk penghantaran obat manfaat terapeutik dapat meningkat dan meminimalkan efek samping.^{35,37,38,88}

Aplikasi nanoteknologi dimaksudkan untuk menghasilkan material berskala nanometer, mengeksplorasi dan merekayasa karakteristik material tersebut, mendesain ulang material dalam bentuk, ukuran, dan fungsi yang diinginkan.⁸⁸ Keuntungan nanopartikel untuk aplikasi pengiriman obat yaitu ukurannya yang kecil dapat menembus kapiler yang lebih kecil dan memungkinkan efisiensi akumulasi obat di lokasi target.^{37,38,88}

2.7.3. Nanopartikel Kitosan

Penambahan kitosan sebagai polymer digunakan sebagai terapi atau pembawa obat, yaitu dengan menyerap bahan aktif dengan proses kimia. Polimer alami dan mudah larut dalam air ini dapat membentuk nanopartikel. Kitosan memiliki sifat yang ideal.⁸⁷ Nanopartikel kitosan memiliki ukuran 40–100 nm dan muatan permukaan positifnya adalah 50 mV. Kitosan nanopartikel disaring menggunakan membran dengan diameter 0,45 mm dan diotoklaf untuk menghilangkan kontaminan. Nanopartikel stabil pada kondisi proses pemanasan dengan otoklaf.⁸⁷

Kitosan adalah senyawa yang tidak beracun sehingga dapat digunakan sebagai agen penyalut dalam bentuk nanopartikel kitosan dengan metode gelasi ionic. Kitosan dapat dimodifikasi dari kitin. Proses penyalutan dengan melarutkan ekstrak daun alpukat dalam air destilasi menggunakan *magnetic stirrer*. Kemudian ke dalam larutan

tersebut ditambahkan nanopartikel kitosan, lalu dihomogenkan selama 30 menit dan dipisahkan dengan cara *sentrifugasi*.^{35,37,38}

Pengecilan ukuran dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan tinggi akan menyamaratakan energi yang diterima oleh partikel hampir diseluruh bagian sisi larutan sehingga ukuran partikel semakin homogen untuk waktu tertentu sehingga perbedaan waktu untuk proses *sizing* dapat mempengaruhi ukuran partikel.^{89,87} Penambahan kitosan dapat memungkinkan obat lepas berkelanjutan dalam tempat aksi selama periode hari atau bahkan minggu, dan permukaan nanopartikel dapat dimodifikasi untuk mengubah biodistribusi obat mencapai target penyaluran obat dengan spesifik.

2.8. Target Terapi Obat Antihipertensi

2.8.1. Target Organ

2.8.1.1. Pembuluh darah

Pembuluh darah adalah bagian dari sistem peredaran darah. Pembuluh darah merupakan jaringan elastis membawa darah yang dipompa dari ventrikel kiri jantung ke seluruh tubuh, kemudian mengembalikannya lagi ke dalam jantung. Darah tersebut mengandung oksigen yang diikat oleh hemoglobin (Hb) di dalam darah. Di dalam darah juga terdapat protein dan glukosa yang mana komponen tersebut dibutuhkan oleh jaringan dan sel

nantinya, setelah sampai ke seluruh tubuh atau organ targetnya melalui kapiler.⁹⁰

Fungsi pembuluh darah yaitu menyalurkan darah yang mengandung oksigen ke sel dan jaringan dan mengembalikan darah vena ke paru-paru untuk pertukaran gas oksigen (O₂) dengan karbon dioksida (CO₂).⁹⁰ Jenis-jenis pembuluh darah terdiri dari arteri, vena, dan kapiler.⁹⁰

2.8.1.1.1. Arteri

Diameter arteri bervariasi mulai dari yang paling besar yaitu aorta (± 20 mm) sampai ke cabang-cabang yang paling kecil yaitu arteriol ($\pm 0,2$ mm).⁹⁰ Berfungsi mengalirkan darah dari jantung ke seluruh tubuh, menghantarkan oksigen dan nutrisi ke semua sel, mengangkut zat buangan misalnya karbon dioksida, menjaga keseimbangan mobilitas protein, kimia, unsur-unsur dari sistem kekebalan tubuh dan sel.⁹⁰

2.8.1.1.2. Vena

Darah dari kapiler di kumpulkan ke dalam vena-vena kecil yang disebut venula dengan diameter $\pm 0,2$ mm. vena paling besar ialah vena kava superior dan vena kava inferior yang diameternya ± 20 mm, sama halnya arteri.⁹⁰

Berfungsi mengangkut karbon dioksida, menyalurkan darah dari seluruh tubuh menuju jantung.⁹⁰

2.8.1.1.3. Kapiler

Pembuluh darah kapiler memiliki ukuran 5-10 μm , berfungsi sebagai penghubung arteri dan vena, tempat terjadinya pertukaran zat, absorpsi nutrisi pada usus, filtrasi pada ginjal, absorpsi secret kelenjar.⁹⁰

2.8.2. Tekanan Darah Target

TDS optimal adalah <140 mmHg dan TDD optimal adalah <90 mmHg. Untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerosis, diabetes atau gagal ginjal kronik target TDS menjadi 130 mmHg dan TDD <80 mmHg.¹⁸

2.8.3. Golongan Obat

Golongan obat antihipertensi yang banyak digunakan adalah diuretik, penghambat ACE, antagonis angiotensin II, *Calcium Channel Blocker* dan *Alpha Blocker*.^{16,55,91}

2.9. Mekanisme Furosemide Sebagai Antihipertensi

Furosemide merupakan diuretika paling banyak digunakan sebagai pembanding dalam peningkatan volume urin, obat ini dapat meningkatkan produksi urin melalui blokade absorpsi ion natrium, kalium, dan klorida. furosemide yang merupakan obat golongan *loop* diuretik.^{10,92}

2.10. Tinjauan Tentang Tikus Putih Wistar

Keberadaan hewan coba sangat dibutuhkan untuk menjawab permasalahan-permasalahan melalui penelitian *in vivo*. Tikus putih adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Salah satu tikus putih yang paling banyak digunakan adalah tikus *Wistar* yang mulai dikembangkan di *Wistar Institute* sejak 1906.⁹³

2.10.1. Deskripsi

Tikus termasuk hewan mamalia, pemilihan tikus untuk hewan coba karena lebih ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama reproduksi 1 tahun.⁹⁴ Keunggulannya lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan lebih cepat berkembangbiak. Untuk keperluan laboratorium mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga mudah diamati. Secara umum, berat badan tikus pada umur 4 minggu 35-40 g, berat dewasa rata-rata 200-250 g, bobot badan tikus jantan pada umur 12 minggu mencapai 240 g sedangkan betinanya mencapai 200 g. Seekor tikus dewasa membutuhkan 15 g makanan dan 20-45 ml air per 100 g berat badan per hari. Suhu kandang yang dibutuhkan tikus 18-27 °C dan kelembaban relatif 40-70%.⁹⁴

2.10.2. Ciri-ciri

Tikus putih *Wistar* mempunyai ciri-ciri: warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala dan ekor lebih pendek dari badannya, telinga tebal, rambut halus.⁹⁴

2.10.3. Klasifikasi dan tata nama

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:⁹⁴

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Sub-Famili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	: <i>Wistar</i>