

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hipertensi**

##### **1. Definisi hipertensi**

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang persisten di atas normal yaitu kisaran 120/80 mmHg. Tekanan arteri persisten dan kronis yang meningkat ditandai perubahan patologis pada pembuluh darah dan jantung. Tekanan darah (BP) dari  $\geq 140/90$  mmHg adalah kriteria dimana risiko kardiovaskular terkait hipertensi cukup tinggi dan membutuhkan perhatian medis (Kokubo *et al.* 2015).

Hipertensi dikenal sebagai kondisi pembuluh darah terus mengalami peningkatan tekanan. Semakin tinggi tekanan dalam pembuluh darah semakin sulit jantung bekerja untuk memompa darah. Jika dibiarkan tidak terkontrol, hipertensi bisa menyebabkan serangan jantung, pembesaran jantung dan akhirnya gagal jantung. Pembuluh darah karena tekanan tinggi dapat terjadi aneurisma dan menyebabkan darah bocor ke otak kemudian stroke. Hipertensi bisa menyebabkan gagal ginjal, kebutaan, pecahnya pembuluh darah dan gangguan kognitif (WHO 2013).

##### **2. Patofisiologi hipertensi**

Banyak faktor yang mengontrol tekanan darah berkontribusi mengembangkan hipertensi. Dua faktor utama termasuk masalah pada hormonal (hormon natriuretik, renin angiotensin mekanisme sistem aldosteron (RAAS) atau gangguan pada elektrolit (natrium, klorida, kalium). Hormon natriuretik menyebabkan peningkatan konsentrasi natrium dalam sel yang menyebabkan tekanan darah meningkat. RAAS mengatur natrium, kalium, dan volume darah, yang akhirnya mengatur tekanan darah di arteri (pembuluh darah membawa darah dari hati). Dua hormon terlibat dalam sistem RAAS termasuk angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah, meningkatkan pelepasan bahan kimia yang meningkatkan tekanan darah, dan meningkatkan produksi aldosteron. Penyempitan pembuluh darah dapat

meningkatkan darah dalam tekanan (kurang ruang, jumlah darah yang sama) yang juga terjadi tekanan pada jantung. Aldosteron menyebabkan natrium dan air tetap ada dalam darah. Akibatnya, ada volume darah yang lebih besar, yang akan meningkatkan tekanan pada jantung dan meningkatkan tekanan darah. BP arteri adalah tekanan dalam pembuluh darah, khususnya dinding arteri. Pengukuran dalam milimeter air raksa (mmHg). Dua nilai tekanan darah arteri adalah tekanan darah sistolik dan diastolik. Sistolik adalah puncaknya nilai (tertinggi) yang dicapai ketika jantung berkontraksi dan diastolik adalah tercapai saat jantung dalam keadaan istirahat (tekanan terendah) dan jantung kamar diisi dengan darah (Bell *et al.* 2015).

### 3. Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa (18 tahun dan lebih tua) didasarkan pada rata-rata dua atau lebih diukur dengan benar. Jika tekanan darah sistolik dan nilai tekanan darah diastolik jatuh kedalam kategori yang berbeda, klasifikasi keseluruhan ditentukan berdasarkan yang lebih tinggi dari dua tekanan darah. Tekanan darah diklasifikasikan ke dalam satu dari empat kategori: normal, prehipertensi, tahap 1 hipertensi dan hipertensi tahap 2. Prehipertensi tidak dianggap sebagai penyakit, tetapi mengidentifikasi mereka yang cenderung maju ke tahap 1 atau tahap 2 hipertensi di masa depan.

**Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa (usia  $\geq 18$  tahun)**

Classification of Blood Pressure in Adults (age $\geq 18$ years)			
Classification	*Systolic Blood Pressure (mmHg)		**Diastolic Blood Pressure (mmHg)
Normal	<120	AND	<80
Prehypertension	120 -139	OR	80-89
Stage I HTN	140 -159	OR	99-99
Stage 2 HTN	>160	OR	>100

\* *Systolic Blood Pressure* \*\* *Diastolic Blood Pressure*

Sumber: (Bell *et al.* 2015).

Menurut *The Eighth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Pressure* menunjukkan obat antihipertensi harus dimulai pada pasien berusia kurang dari 60 tahun. Jika darah sistolik tekanannya tetap  $>140$  mmHg dan diastolik tekanannya tetap  $>90$  mmHg. Seorang pasien berusia 60 tahun dan lebih tua, terapi harus dimulai jika tekanan darah sistolik  $>150$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $>90$  mmHg. Hipertensi khusus untuk pasien usia dan penyakit penyerta penting untuk

diperhatikan bahwa JNC-7 merekomendasikan lima kelas obat untuk pengobatan hipertensi pada populasi umum. Kelima kelas obat yang direkomendasikan untuk hipertensi adalah tipe thiazide diuretik, penghambat saluran kalsium, enzim yang meliputi angiotensin inhibitor, penghambat reseptor angiotensin, dan penghambat beta. Namun, JNC-8 yang diperbarui tidak menyertakan beta-blocker dalam pengobatan awal dan pengobatan ditangani secara terpisah berdasarkan etnis (Bell *et al.* 2015).

Pedoman JNC-8 merekomendasikan agar nonblack umum populasi (termasuk mereka yang menderita diabetes) farmakologis awal terapi harus mencakup diuretik tipe tiazid, saluran kalsium blocker, penghambat enzim pengonversi angiotensin, atau angiotensin blocker reseptor. Sebaliknya, populasi kulit hitam umum (termasuk mereka yang menderita diabetes) terapi awal harus mencakup tipe thiazid diuretik atau penghambat saluran kalsium. Populasi kulit hitam rekomendasi berbeda dari populasi nonblack pada bukti bahwa pasien kulit hitam memiliki pengurangan darah yang lebih kecil tekan an saat diberikan terapi obat ACEI atau ARB (Bell *et al.* 2015).

Tujuan memulai terapi obat adalah untuk mencapai dan mempertahankan tekanan darah gol. Jika tujuan pasien tekanan darah tidak tercapai setelah satu bulan terapi, dosis obat awal bisa ditingkatkan atau obat kedua dapat ditambahkan dari salah satu kelas direkomendasikan. Terapi kombinasi (dengan dua kelas yang berbeda dari obat-obatan) dapat digunakan sebagai terapi awal jika sistolik >160 mmHg dan diastolik >100 mmHg atau sistolik >20 mmHg diatas sasaran dan diastolik >10 mmHg di atas sasaran. Jika dua obat tidak cukup untuk memenuhi tujuan tekanan darah, obat ketiga dapat ditambahkan. Obat alternatif dapat dimanfaatkan untuk hipertensi jika sasaran tekanan darah tidak tercapai dengan lini pertama obat tiazid, CCB, ACEI, ARB.

**Tabel 2. Tujuan tekanan darah**

*Population	**Blood Pressure Goal (Systolic/Diastolic)
< 60 years old	<140/90 mmHg
> 60 years old	<150/90 mmHg
Chronic Kidney Disease (CKD)	<140/90 mmHg
Diabetes	<140/90 mmHg

\* *Population* \*\**Diastolic Blood Goal*

*Sumber: Joint National Committee (JNC 2014).*

#### 4. Gejala hipertensi

Kebanyakan penderita hipertensi tidak memiliki gejala sama sekali. Terjadi kesalahpahaman umum bahwa orang dengan hipertensi selalu mengalami gejala, tetapi kenyataannya adalah bahwa kebanyakan penderita hipertensi tidak gejala (WHO 2013). Gejala terkait dengan tekanan darah tinggi termasuk sesak nafas baik sementara berolahraga atau beristirahat, Kelelahan, pusing atau pingsan mantra, tekanan atau nyeri dada, pembengkakan dipergelangan kaki, dan akhirnya diperut (Lakhsmi *et al.* 2011).

#### 5. Faktor resiko

**5.1 Kegemukan.** Merupakan ciri khas penderita hipertensi. Bahwa daya pompa jantung dan sirkulasi volume darah penderita obesitas dengan hipertensi lebih tinggi daripada dengan berat badan normal (Suhaidarwati 2016).

**5.2 Stres.** Stres melalui aktivitas saraf simpatis (saraf yang bekerja pada saat beraktivitas). Peningkatan aktivitas saraf simpatis mengakibatkan meningkatnya tekanan darah secara tidak menentu (Suhaidarwati 2016).

**5.3 Faktor keturunan (genetik).** Seseorang yang memiliki riwayat keturunan penderita hipertensi memiliki peluang lebih besar terkena hipertensi daripada orang yang tidak memiliki riwayat keturunan. Gen yang dibawa dari riwayat keturunan sedarah sangat besar pengaruhnya terhadap penyakit ini, meskipun penyakit hipertensi tidak identik penyakit keturunan (Suhaidarwati 2016).

**5.4 Jenis kelamin.** Berdasarkan data record hasil penelitian, pria berpeluang menderita hipertensi lebih besar daripada wanita. Kaitannya dengan masalah gender ini lebih dipengaruhi oleh kondisi psikologis (Suhaidarwati 2016).

**5.6 Usia.** Sering disebut bahwa hipertensi salah satu penyakit degeneratif, yaitu penyakit karena usia. Semakin bertambahnya usia akan semakin menurun produktivitas organ tubuh seseorang (Suhaidarwati 2016).

**5.7 Asupan garam.** Konsumsi garam (NaCl) yang berlebih dapat menahan air (retensi) sehingga meningkatkan jumlah volume darah, akibatnya jantung harus bekerja keras dan tekanan darah menjadi naik (Suhaidarwati 2016).

**5.8 Makanan dan gaya hidup.** Tekanan darah tinggi erat kaitannya dengan gaya hidup dan makanan. Sebagian faktor gaya hidup yang menyebabkan hipertensi, antara lain konsumsi kopi berlebihan, minum alkohol, kurang olahraga, stress, dan merokok (Suhaidarwati 2016).

## **6. Komplikasi**

Komplikasi dari hipertensi yang tidak diobati termasuk *aortic aneurysm*, infark miokard, gagal jantung kongestif, pembesaran jantung, hipertrofi ventrikel kiri, insufisiensi ginjal, trombosis atau embolisasi serebral (Lakshmi *et al.* 2011).

## **7. Terapi hipertensi**

**7.1 Terapi non farmakologi.** Pentingnya perubahan gaya hidup seperti penurunan berat badan, diet pengurangan garam, latihan aerobik teratur, berhenti merokok dan pengurangan konsumsi alkohol dapat ditekankan. Manfaat dari perubahan ini dapat penurunan tekanan darah sistolik. Dan harus didorong dalam ketiadaan faktor risiko kardiovaskular dan ginjal. Modifikasi terapi non farmakologi diet pemeliharaan berat badan normal sebagaimana ditentukan oleh BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> maka penurunan berat 5-20 mmHg/10kg, diet pengurangan sodium menjadi kurang dari 100 mmol per hari (2,4 g natrium atau 6 g natrium klorida) untuk 2-8 mmHg, pemeliharaan aktivitas fisik yang sehat dengan memasukkan aktivitas aerobik setidaknya 30 menit per hari hampir setiap hari dalam seminggu untuk 4-9 mmHg. Diet sehat konsumsi porsi buah dan sayuran yang direkomendasikan bersama dengan mengurangi kadar lemak jenuh dan dalam total diet untuk 8-14 mmHg, pengurangan asupan alkohol hingga kurang dari 2 minuman pada pria dan kurang dari 1 minuman pada wanita 2-4 mmHg, Pantang merokok selama satu minggu dalam kebiasaan merokok untuk 3-5 mmHg (Delacroix *et al.* 2014)

### **7.2 Terapi farmakologi.**

**7.2.1 Diuretik.** Diuretik thiazide dan thiazide telah menjadi andalan manajemen hipertensi untuk waktu yang lebih lama dari yang lain obat antihipertensi. Penggunaan berkelanjutan mereka didasarkan pada konsisten bukti dalam kemampuan mereka untuk mengurangi risiko penyakit jantung, stroke, serangan jantung, dan kematian. Diuretik tipe tiazid digunakan untuk hipertensi

termasuk metolazone, klorthalidone, hidroklorotiazide, dan indapamide. Keempatnya, dua yang paling umum digunakan tiazid untuk hipertensi adalah hidroklorotiazid dan klorthalidone. Diuretik tiazid menghambat natrium dan klorida penyerapan di ginjal. Sebagai hasil dari air dan elektrolit (natrium dan klorida) hilang, ada lebih sedikit volume dalam darah sekaligus menurunkan tekanan pada jantung. Penyebab diuretik pembuluh darah melebar (memperlebar pembuluh darah) yang berkontribusi untuk pengurangan tekanan darah jangka panjang. Pedoman merekomendasikan hidroklorotiazid akan dimulai pada 12,5 hingga 25 mg per hari dengan dosis target 25-50 mg. Karena durasi yang lebih pendek dari aksi, dosis hidroklorotiazid yang lebih tinggi dapat dipisahkan menjadi dua dosis per hari (Bell *et al.* 2015).

**7.2.2 ACE inhibitor.** ACE-inhibitor menghambat angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Selain itu, degradasi bradikinin juga dihambat sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi ACE-inhibitor. Vasodilatasi secara langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium. Contoh obat lisinopril, benazapril, fosinopril and quinapril 10-40 mg, ramipril 5-10 mg, trandolapril 2-8 mg, captopril 12,4-25 mg (Delacroix *et al.* 2014).

**7.2.3 Angiotensin receptor blockers.** Mirip dengan inhibitor ACE target Raas dengan memblokir reseptor AT1 yang bertanggung jawab untuk efek angiotensin II. Karena mekanisme aksi yang serupa pasien pada obat ini memiliki manfaat yang sama dengan inhibitor ACE sebagai keuntungan tambahan obat-obatan ini tidak menyebabkan batuk yang tidak diinginkan. Potensi ACE inhibitor dan ARB bisa digunakan bersama untuk blokade RAAS yang lebih lengkap jika kontrol BP tidak tercapai, meskipun seringkali kelas-kelas agen lainnya akan dipertimbangkan untuk penggunaan kombinasi pertama (yaitu diuretik tiazid). Contoh obat yang digunakan yaitu candesartan 8-32 mg, valsartan 80-320 mg, losartan 50-100 mg, olmesartan 20-40 mg, telmisartan 20-80 mg (Delacroix *et al.* 2014).

**7.2.4 Calcium channel blockers (CCB).** Calcium channel blockers (CCB) bekerja dengan mengikat saluran sel otot polos pembuluh darah dan mengganggu masuknya kalsium ke dalam sel otot mencegah kontraksi sel otot polos dan miosit jantung. Kelas CCB dihidropiridin menurunkan tekanan terutama melalui vasodilatasi langsung dan penurunan sistemik resistensi vaskular tetapi fungsi *nondihydropyridines* dengan menurunkan kedua denyut jantung dan kekuatan kontraksi miokard. Bukti signifikan yang menunjukkan bahwa CCB memperbaiki semua penyebab mortalitas ditambah mengurangi risiko stroke pada pasien dengan hipertensi. *Dihydropyridines*: amlodipine 5-10 mg, nifedipine ER 30-90 mg, *Non-dihydropyridines*: diltiazem ER 180-360 mg, verapamil 80-120 mg 3 kali sehari ER 240-480 mg (Delacroix *et al* 2014).

**7.2.5 Beta-blockers.** Beta-blocker yang digunakan untuk pengobatan hipertensi termasuk atenolol, bisoprolol, metoprolol tartrat, metoprolol suksinatrilis diperpanjang, carvedilol, labetalol. Beta-blocker menghambat reseptor beta pada jantung agar tidak diaktifkan. Biasanya, stimulasi reseptor-reseptor ini akan menyebabkan jantung berdetak lebih cepat dan memberi tekanan pada jantung. Dengan memblokir ini reseptor, ada sedikit tekanan pada jantung dan tekanan darah. Beta-blocker (BB) tidak diindikasikan untuk awal pengobatan hipertensi. Alasan beta-blocker adalah lini kedua terapi didasarkan pada penelitian yang menunjukkan bahwa beta-blocker memiliki tingkat kejadian serangan jantung atau stroke ketika digunakan untuk hipertensi pada pasien tanpa indikasi khusus untuk digunakan (contoh: serangan jantung baru-baru ini atau stroke). Menurut pedoman JNC-8, beta-blocker harus dimulai jika terapi lini pertama tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah. Namun, beta-blocker harus digunakan sebagai primer terapi jika pasien memiliki indikasi yang meyakinkan stroke atau serangan jantung (Bell *et al.* 2015).

**7.2.6 Aldosterone antagonists.** Antagonis aldosteron adalah pengobatan lini kedua lainnya untuk hipertensi. Antagonis aldosteron termasuk spironolakton dan eplerenone memblokir aksi aldosteron. Biasanya, aldosteron meningkatkan penyerapan garam dan air di ginjal, yang meningkatkan volume dalam aliran darah dan meningkatkan tekanan darah. Dengan memblokir aldosterone, tekanan darah berkurang karena diturunkan tekanan (Bell *et al.* 2015).

**7.2.7 Alpha-blocker.** Agen alternatif yang tidak disebutkan dalam pedoman termasuk alpha-1 blockers, central alpha-2 blockers, dan renin langsung inhibitor. Obat ini bekerja sama untuk keduanya ARB dan inhibitor ACE. Aliskerin menghambat renin, enzim yang mengubah prekursor angiotensin (angiotensinogen) ke angiotensin I (yang akan berubah menjadi angiotensin II ditubuh). Akibatnya, menghambat pembentukan angiotensin II. Seperti ACE inhibitor dan ARB, agen ini tidak seharusnya digunakan dalam kehamilan. Alpha-2 termasuk clonidine, guanfacine, dan methyldopa bekerja secara terpusat di otak untuk memblokir neurotransmitter (bahan kimia yang berkomunikasi dengan tubuh) dari meningkatkan detak jantung dan tekanan darah. Namun, efek sampingnya (pusing, kantuk, kelelahan, sakit kepala) membatasi Alpha-1 antagonis (doxazosin, prazosin, terazosin) menyebabkan pembuluh darah kecil tetap terbuka, yang menurunkan tekanan darah. Sebuah uji coba membandingkan doxazosin dengan obat antihipertensi lainnya menemukan bahwa doxazosin memiliki insidensi gagal jantung yang lebih tinggi dan kejadian kardiovaskular. Akibatnya, alpha-1 blocker seharusnya tidak digunakan sebagai terapi lini pertama. Vasodilator termasuk minoxidil dan hydralazine bekerja dengan memperlebar pembuluh darah ke mengurangi tekanan darah ini harus digunakan sebagai baris terakhir pilihan untuk mengobati hipertensi (Bell *et al.* 2015).

## B. Ciplukan

### 1. Sistematika tanaman

Klasifikasi tanaman ciplukan (*Physalis angulata* L.) menurut Depkes RI (2000) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Class : Dicotyledonae  
Ordo : Solanales  
Family : Solanaceae  
Genus : *Physalis*  
Jenis : *Physalis angulata* L.



**Gambar 1. Tanaman ciplukan (Shivani 2015)**

## **2. Nama daerah**

Surnatera: Leletop. Jawa: Cecendet, cecendetan, cecendetan kunir, cecindit, ceplukan, ceplukan sapi, ceplokan, ciplikan, ciplukan cina, ciciplukan, jorjoran. Nusa Tenggara: Angket, keceplokan, kopok-kopokan, padang rase, dedes, kemampok. Sulawesi: Leletokan (Depkes RI 1995). Cocondet, Depuk-depuk (Sebayang *et al.* 2017).

## **3. Morfologi**

Tanaman ciplukan merupakan tanaman semak semusim yang hidup liar. Memiliki helaian daun berwarna hijau, permukaan bawah berwarna lebih muda, bentuk jorong, panjang daun dapat mencapai 10 cm, lebarnya sampai 5 cm, tepi daun sedikit bergerigi tidak beraturan, pangkal daun agak meruncing dan sering asimetris, ujung daun runcing, tangkai daun panjang (Depkes RI 1995). Berupa herba, helaian daun warna cokelat kehitaman, rapuh, berkerut, batang coklat kehijauan tidak rata, bentuk tidak beraturan, bersudut kelopak yang mendukung buah tipis, bentuk seperti lonceng yang tidak beraturan, buah sejati berkerut, tidak berbau (Kemenkes RI 2010). Biasanya tanaman ciplukan tingginya sampai 1 m, batang yang masif, berbulu, beruas, hijau. Daun tunggal, berbentuk bulat telur, ujung runcing, tepi rata, permukaan berbulu, pertulangan menyirip, dengan panjang 5-25 cm, lebar 2 1/2-18 cm, panjang tangkai 1-9 cm, berwarna hijau. Bunga berbentuk tunggal, kelopak berdekatan, bercangkap lima, runcing, hijau, benang sari lima, tangkai sari berwarna kuning, kepala sari berwarna biru, putik

satu berwarna putih, mahkota panjang 8-23 mm, kuning. Buah ciplukan merupakan buah buni, bulat, diameter 14-18 mm, kelopak buah hijau, kuning. Bijinya berbentuk bulat, pipih, kuning. Akarnya berupa akar tunggang, berwarna putih (Depkes RI 2000).

#### **4. Kegunaan**

Tanaman ini secara empiris sudah dipergunakan masyarakat sebagai obat berbagai jenis penyakit seperti hipertensi, influenza, sakit tenggorokan, batuk rejan, bronchitis, gondongan, pembekakan buah pelir (Sebayang *et al.* 2017). Bisul, borok, kencing manis (Depkes RI 1995).

#### **5. Kandungan senyawa**

Ciplukan memiliki kandungan senyawa aktif meliputi asam sitrat, fisalin sterol atau terpen, saponin, flavonoid, alkaloid (Depkes RI 1995). Menurut Luliana *et al.* (2017) ciplukan mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, steroid, dan tanin. Polifenol, asam klorogenat, zat gula, *elaic acid* dan fisalin juga terkandung dalam senyawa ciplukan (Sebayang *et al.* 2017).

**5.1 Flavonoid.** Flavonoid adalah senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan. Flavonoid tersebar luas di tanaman mempunyai banyak fungsi. Flavonoid adalah pigmen tanaman untuk memproduksi warna bunga merah atau biru pigmentasi kuning pada kelopak yang digunakan untuk menarik hewan penyerbuk. Flavonoid hampir terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk buah, akar, daun dan kulit luar batang. Manfaat flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik mengandung flavanoid telah dilaporkan telah memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antivirus, antiradang, anti alergi dan antikanker (Lumbessy *et al.* 2013).

Senyawa flavonoid yang mempunyai efek antihipertensi melalui aktivitas *acetyl-cholinesterase (AChE)* dan diuretik (Nisa *et al.* 2017). Flavonoid dapat menghambat ACE. Diketahui ACE memegang peran dalam pembentukan angiotensin II yang merupakan salah satu penyebab hipertensi. Angiotensin II menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor

menyebabkan pembuluh darah melebar sehingga darah lebih banyak mengalir ke jantung, mengakibatkan penurunan tekanan darah. Flavonoid dapat meningkatkan urinasi dan pengeluaran elektrolit, yang mana berfungsi layaknya kalium, yaitu mengabsorpsi cairan ion-ion elektrolit seperti natrium yang ada di dalam intraseluler darah untuk menuju ekstraseluler memasuki tubulus ginjal. *Glomerular filtration rate* (GFR) yang tinggi akibat adanya aktivitas flavonoid menyebabkan ginjal mampu mengeluarkan produk buangan dari tubuh dengan cepat (Nadia 2014).

**5.2 Alkaloid.** Alkaloid merupakan metabolit sekunder dari tumbuhan dengan struktur yang beragam dan memiliki aktivitas biologis yang penting. Alkaloid adalah senyawa siklik yang mengandung atom nitrogen. Alkaloid yang terdapat dalam daun ciplukan yaitu *phygrine* dengan struktur *bis-hygrine* yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antimalaria, antioksidan, dan antiinflamasi (Kumar *et al.* 2011). Alkaloid dapat memberikan efek dengan cara berikatan dengan reseptor adenosin A1. Alkaloid juga dapat menyebabkan peningkatan volume urin. Alkaloid bekerja langsung pada tubulus dengan cara meningkatkan ekskresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ . Dengan meningkatnya ekskresi  $\text{Na}^+$  juga akan meningkatkan ekskresi air dan menyebabkan volume urin bertambah (Nurihardiyanti *et al.* 2015).

**5.3 Fisalin.** Physalins merupakan konstituen steroid dari tanaman *Physalis* yang memiliki kerangka skeleton 13, 14, 16, 24-cyclo-steroidal yang tidak biasa dimana ikatan yang biasanya ada antara 13 dan 14 posisi dalam steroid lainnya rusak sementara ikatan baru antara posisi 16 dan 24 terbentuk (Shivani 2015).

## 6. Toksisitas herba ciplukan

Dalam studi toksisitas akut, ekstrak etanol herba ciplukan mempunyai nilai  $\text{LD}_{50}$  yaitu lebih dari 4000 mg/kgbb dengan menunjukkan gejala depresi dan perubahan aktivitas (Admaja 2018). Menurut Rathore *et al.* (2011) ekstrak metanol daun ciplukan tidak menunjukkan kematian pada dosis 2000 mg/kg, sehingga ekstrak aman untuk studi *in vivo*. Pada pengujian yang dilakukan Bastos *et al.* (2006) menunjukkan bahwa pengobatan tikus dengan ekstrak air dari akar ciplukan (dosis 10-60 mg/kg) tidak menghasilkan perubahan perilaku, seperti munculnya gerakan tak terkendali, *piloerection*, efek stimulasi atau sedatif, depresi pernafasan dan

tanda-tanda lain setelah pemberian ekstrak air pada 4, 24, atau 48 jam. Data menunjukkan bahawa ekstrak berair ciplukan memiliki toksisitas akut rendah.

### **C. Simplisia**

#### **1. Pengertian simplisia**

Simplisia adalah bahan alami yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan, kecuali dinyatakan lain dengan suhu pengeringan tidak lebih dari 60<sup>0</sup>C (BPOMRI 2014). Proses pengeringan simplisia mempunyai tujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tidak mudah ditumbuhi kapang dan jamur, menghilangkan enzim yang dapat menguraikan zat aktif dan memudahkan pada saat proses pengolahan simplisia selanjutnya (Gunawan & Mulyani 2004).

Simplisia dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral (Katno 2008). Simplisia yang akan digunakan pada penelitian ini adalah simplisia nabati bagian tanaman yang digunakan adalah seluruh bagian tanaman ciplukan.

#### **2. Proses pembuatan serbuk simplisia**

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan suatu alat tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan dan diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu. Derajat kehalusan serbuk simplisia terdiri dari serbuk sangat kasar, kasar, halus, dan sangat halus. Kecuali dinyatakan lain, derajat kehalusan serbuk simplisia untuk pembuatan ekstrak merupakan serbuk simplisia halus seperti tertera pada pengayak dan derajat halus seruk (Kemenkes RI 2013).

### **D. Ekstraksi**

#### **1. Pengertian ekstraksi**

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dari mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian

hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Pembuatan ekstrak bertujuan untuk menstandarisasi kandungan sehingga menjamin kesegaran mutu, keamanan, dan khasiat produk akhir (Haryati 2005).

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan (Mukhriani 2014).

## **2. Cairan penyari**

Air adalah pelarut universal, termasuk pelarut yang mudah dan murah digunakan untuk mengekstrak tanaman. Pada suhu kamar adalah pelarut yang baik untuk bermacam-macam zat misalnya: garam-garam alkaloid, glikosida, asam tumbuhan, zat warna, asam-asam tumbuhan dan garam-garam mineral (Tiwari *et al.* 2011).

## **3. Metode ekstraksi**

**3.1 Maserasi.** Dalam maserasi (untuk ekstrak cairan), seluruh tanaman obat berbedak atau kasar disimpan kontak dengan pelarut dalam wadah tertutup untuk periode tertentu dengan pengadukan yang sering sampai bahan larut larut. Metode ini paling cocok untuk digunakan dalam kasus obat-obatan thermolabile (Tiwari *et al.* 2011). Maserasi dilakukan dengan merendam bagian tanaman secara utuh atau yang telah digiling dengan pelarut dalam bejana tertutup pada suhu kamar dengan pengadukan berkali-kali sampai semua bagian tanaman yang dapat larut melarut dalam cairan pelarut. Pelarut yang digunakan adalah air namun terkadang juga alkohol. Kemudian disaring dan ampas yang diperoleh dipress dengan memperoleh bagian cairannya saja (Kumoro 2015).

**3.2 Perkolasi.** Perkolasi adalah teknik yang digunakan paling sering untuk mengekstrak bahan aktif dalam persiapan tincture dan cairan ekstrak. Sebuah perkolator biasanya berupa silinder yang sempit berbentuk kerucut terbuka di kedua ujungnya yang umumnya digunakan. Bagian tanaman yang akan di ekstrak dibasahi dengan sejumlah pelarut yang tepat dan dibiarkan selama kira-kira 4 jam dalam wadah tertutup. Saluran perkolator kemudian dibuka dan cairan

yang terkandung di dalamnya dibiarkan menetes perlahan. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru (Tiwari *et al.* 2011).

**3.3 Sokhlet.** Ekstraksi soxhlet diperlukan jika senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan terbatas dalam pelarut, dan pengotor tidak larut dalam pelarut itu. Jika senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan yang tinggi dalam suatu pelarut maka suatu penyaringan sederhana dapat digunakan untuk memisahkan senyawa dari zat yang tidak larut. Keuntungan dari sistem ini adalah bahwa alih-alih banyak bagian pelarut yang dilewatkan melalui sampel, hanya satu batch pelarut yang didaur ulang. Metode ini tidak dapat digunakan untuk senyawa termolabile karena pemanasan yang berkepanjangan dapat menyebabkan degradasi senyawa (Tiwari *et al.* 2011).

**3.4 Infundasi.** Infundasi merupakan metode ekstraksi untuk pembuatan infusa atau larutan encer dari simplisia yang mudah larut air dan untuk waktu yang singkat dengan air dingin atau air mendidih (Tiwari *et al.* 2011). Sama seperti metode dekok hanya saja disini waktu penyarian selama 15 menit. Penyarian dapat dilakukan dengan penambahan bahan tertentu untuk optimasi proses penyarian (Agoes 2009).

**3.5 Dekok.** Metode ini digunakan untuk mengekstraksi simplisia yang larut dalam air dan panas yang stabil dengan merebusnya dalam air selama 30 menit dengan suhu 90°C - 95°C (Agoes 2009)

#### **4. Metode pengeringan**

**4.1 Frezee drying.** Liofilisasi atau pengeringan beku adalah metode berdasarkan prinsip Sublimasi. Sublimasi adalah proses ketika padatan diubah menjadi fase gas tanpa memasuki fase cair. Sampel dibekukan pada -80°C hingga -20°C sebelumnya *lyophilisation* untuk memantapkan cairan (misalnya, pelarut, kelembaban) di sampel. Setelah pembekuan selama semalam (12 jam), sampel segera *lyophilized* untuk menghindari cairan beku dalam sampel dari meleleh. Lubang tabung reaksi atau wadah yang menahan sampel dibungkus dengan jarum-poked-parafilm untuk menghindari hilangnya sampel selama proses. Sebagian besar waktu, sampel hilang dengan memercik kedalam labu bekukan. Pengeringan

beku menghasilkan tingkat fenolik yang lebih tinggi karena sebagian besar *phytochemical* diawetkan menggunakan metode ini (Azwaninda 2015).

**4.2 Oven drying.** Oven-pengeringan adalah metode pra-ekstraksi lain yang menggunakan thermal energi untuk menghilangkan kelembaban dari sampel. Persiapan sampel ini dianggap sebagai salah satu proses termal termudah dan cepat itu dapat mempertahankan *phytochemical*. Oven-pengeringan pada 44,5°C selama 4 jam (Azwaninda 2015).

**4.3 Microwave-drying.** Pengeringan gelombang mikro menggunakan radiasi elektromagnetik yang dimilikinya baik medan listrik dan magnet. Medan listrik menyebabkan simultan pemanasan melalui rotasi dipolar pelurusan pada medan listrik molekul yang memiliki momen dipol permanen atau induksi (misaya pelarut atau sampel), dan induksi ionik, yang menghasilkan osilasi dari molekul. Osilasi menyebabkan tumbukan antar molekul dan menghasilkan pemanasan cepat dari sampel secara bersamaan. Ini metode ini dapat mempersingkat waktu pengeringan tetapi terkadang menyebabkan degradasi (Azwaninda 2015).

## **E. Hewan Uji**

### **1. Klasifikasi hewan uji**

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i> (Adiyati 2011).

### **2. Karakteristik tikus**

Jenis tikus yang paling umum digunakan galur tikus Sprague-Dawley (SD) dikembangkan dari tikus galur Wistar. Galur ini berasal dari peternakan Sprague-Dawley, Madison, Wisconsin. Ciri-ciri galur SD yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga yang tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus

putih berwarna merah dan ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang lebih panjang dari tubuhnya. Galur ini memiliki pertumbuhan yang cepat, tempramen yang baik dan kemampuan laktasi yang tinggi (Carere & Maestriperi 2013).

Pada penelitian ini menggunakan tikus putih Sprague-Dawley karena tikus wistar memiliki patofisiologi resistensi sodium sehingga untuk mendapatkan keadaan hipertensi sangat sulit.

## F. Induksi Prednison dan NaCl

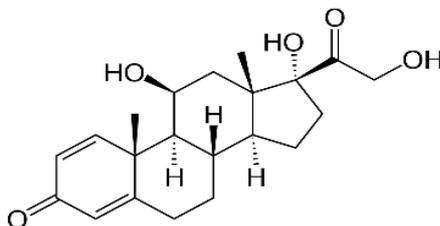
### 1. Prednison

Nama Resmi : Prednisonum

Nama Lain : Prednison, 1,2- dehydrocortison, Deltacortisone, Deltahydrocortisone, Metacortandracin

Rumus Molekul :  $C_{21}H_{26}O_5$

Rumus Struktur :



Gambar 2. Struktur kimia prednisonum

Berat Molekul : 358, 43

Pemerian : Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau, mula mula tidak berasa kemudian pahit.

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol (95 %) *P*, dalam kloroform *P*, dalam dioksan *P* dan dalam metanol *P*.

Kegunaan : Adrenoglukokortikoid

Farmakodinamik : Sebagian besar efek glukokortikoid yang diketahui terjadi melalui reseptor glukokortikoid yang tersebar luas. Protein-protein tersebut merupakan anggota dari keluarga besar reseptor inti meliputi steroid, sterol (vitamin D), tiroid, asam retinoat, dan masih banyak reseptor lain yang berinteraksi dengan promoter dan meregulasi transkripsi gen-gen target.

Efek samping : Pemberian glukokortikoid adalah meningkatnya tekanan intraokulus sering terjadi dan hal ini dapat memicu galukom. Juga terjadi hipertensi intrakranium jinak (DepkesRI 2014).

Suatu molekul steroid yang dihasilkan secara alami oleh korteks adrenal tubuh dikenal dengan nama senyawa kortikosteroid. Selain steroid alami, telah banyak disintesis glukokortikoid sintetik yang termasuk golongan obat penting karena digunakan secara luas, terutama untuk penggunaan penyakit-penyakit inflamasi. Contohnya adalah deksametason, prednison, metilprednisolon, triamsinolon, betametason dan lain-lain (Ikawati 2014). Jika diberikan dalam dosis besar daripada dosis fisiologik, steroid seperti kortison dan hidrokortison yang memiliki efek mineralokortikoid selain efek glukokortikoid, menyebabkan retensi natrium dan cairan serta pengeluaran kalium. Pada pasien dengan fungsi kardiovaskuler dan ginjal yang normal, hal ini menyebabkan alkalosis hipokalemik dan akhirnya peningkatan tekanan darah. Pada pasien dengan hipoproteinemia, penyakit ginjal atau penyakit hati juga dapat terjadi edema. Pada pasien dengan penyakit jantung, bahkan retensi natrium ringan sudah dapat memicu gagal jantung (Betram, 2013). Prednison akan meningkatkan tekanan darah secara signifikan dan konstan melalui mekanisme teraktivasi *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)* dan retensi cairan (Nisa *et al.* 2017).

## 2. NaCl

Nama Resmi : Natrium Klorida  
 Nama Lain : Garam dapur  
 Berat Molekul : 58,44  
 Pemerian : Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur warna putih, rasa asin  
 Kelarutan : Mudah larut dalam air, sedikit lebih mudah larut dalam etanol mendidih, larut dalam gliserin, sukar larut dalam etanol (Depkes RI 2014)

Asupan garam yang berlebih dapat menahan air (retensi) sehingga meningkatkan jumlah volume darah, akibatnya jantung harus bekerja keras dan tekanan darah menjadi naik (Suhaidarwati 2016).

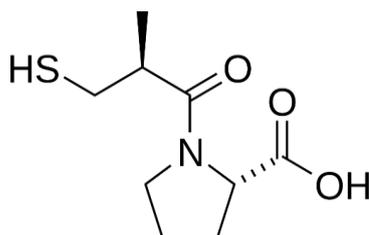
### G. Kontrol Positif Captopril

Nama Resmi : Captoprilum

Nama Lain : Captopril, kaptopril, Acediur, Aceomel, Acepril, Aceplus, Acepress

Rumus Molekul : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

Rumus Struktur :



Gambar 3. Struktur kimia Captoprilum

Berat Molekul : 217,3

Pemerian : Serbuk warna putih

Kelarutan : Mudah larut dalam air, etanol, kloroform, metilen klorida dan metanol.

Kegunaan : Hipertensi

Farmakodinamik : menghambat enzim mengubah di peptidil dipeptidase yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin II dan (dibawah nama kininase plasma) menginaktifkan bradikinin, suatu vasodilator poten, yang bekerja paling tidak dengan merangsang pengeluaran nitrat oksida dan prostasiklin. Aktivitas hipotensif kaptopril dihasilkan oleh efek inhibisi terhadap sistem rennin angiotensin dan efek stimulatorik terhadap sistem kalikrein-kinin (Betram 2013). Vasodilatasi secara langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium (Delacroix *et al.* 2014).

### H. Metode Pengujian Hipertensi

Pengukuran tekanan darah menggunakan metode *tail-cuff* alat pengukur yang digunakan adalah non invasif CODA®. Metode pengukuran tekanan darah

tersebut dengan teknik *Volume Pressure Recording (VPR) tail-cuff auto-pickup*. dilakukan dengan manset ekor. Restrain tikus dilakukan ditempat khusus menggunakan *animal holders*. Pengukuran tikus terlebih dahulu dihangatkan dengan suhu 37°C pada *warming pad* sampai suhu tikus mencapai suhu optimum. *Occlusion cuff* menggunakan karet disposibel yang dipasang pertama pada ekor tikus, kemudian diikuti dengan *VPR cuff* sebagai detektor denyut. *Cuff* secara otomatis akan mengembang menekan ekor tikus yang dialiri darah dan denyut aliran darah akan terdeteksi. Denyut yang terukur merupakan tekanan darah sistolik tikus. Setiap pengukuran dilakukan sepuluh kali pengulangan untuk masing-masing hewan coba yang kemudian diambil rata-ratanya. Pengukuran tekanan darah mengukur enam parameter darah secara bersamaan yaitu tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, denyut jantung (Fauziyah 2016).

## I. Landasan Teori

Ciplukan (*Physalis angulata* L.) memiliki berbagai kandungan senyawa aktif meliputi alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, polifenol, asam klorogenat, zat gula, *elaic acid* dan fisalin. Senyawa yang memiliki aktivitas sebagai hipertensi adalah flavonoid dan alkaloid. Mekanisme kerja flavonoid sebagai efek antihipertensi melalui aktivitas *acetyl-cholinesterase (AChE)* dan diuretik (Nisa *et al.* 2017). Flavonoid dapat menghambat ACE yang memegang peran dalam pembentukan angiotensin II yang merupakan salah satu penyebab hipertensi. Angiotensin II menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor menyebabkan pembuluh darah melebar sehingga darah lebih banyak mengalir ke jantung, mengakibatkan penurunan tekanan darah. Flavonoid dapat meningkatkan urinasi dan pengeluaran elektrolit, yang mana berfungsi layaknya kalium, yaitu mengabsorpsi cairan ion-ion elektrolit seperti natrium yang ada di dalam intraseluler darah untuk menuju ekstraseluler memasuki tubulus ginjal. *Glomerular filtration rate (GFR)* yang tinggi akibat adanya aktivitas flavonoid menyebabkan ginjal mampu mengeluarkan produk buangan dari tubuh dengan cepat (Nadia 2014). Flavonoid dapat meningkatkan

volume urin dengan cara meningkatkan laju kecepatan glomerulus. Alkaloid dapat memberikan efek dengan cara berikatan dengan reseptor adenosin A1. Alkaloid juga dapat menyebabkan peningkatan volume urin. Alkaloid bekerja langsung pada tubulus dengan cara meningkatkan ekskresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ . Dengan meningkatnya ekskresi  $\text{Na}^+$  juga akan meningkatkan ekskresi air dan menyebabkan volume urin bertambah. Pada penelitian ini akan menggunakan dosis 7 mg, 15 mg, dan 30 mg/kg BB (Nurihardiyanti *et al.* 2015).

Tekanan darah yang terkontrol dengan baik adalah tekanan darah yang normal kisaran 120/80 mmHg. Jika terjadi kenaikan sedikit tekanan darah maka akan masuk prehipertensi. Prehipertensi tidak dianggap sebagai penyakit, tetapi cenderung akan maju ketahap 1 dan tahap 2 hipertensi dimasa depan. Peningkatan tekanan darah yang semakin tinggi dapat berisiko menyebabkan penyakit kardiovaskular. Hipertensi dapat dipengaruhi oleh faktor usia, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, genetik, pola makan minum tidak sehat, dan banyaknya asupan garam. Hipertensi juga dapat disebabkan karena penggunaan obat seperti kortikosteroid. Penggunaan kombinasi prednison dan NaCl sebagai penginduksi dapat meningkatkan tekanan darah melalui resistensi cairan. Obat golongan ACE inhibitor baik digunakan sebagai pembanding karena memiliki mekanisme menghambat natrium dan klorida penyerapan di ginjal. Sebagai hasil dari air dan elektrolit (natrium dan klorida) hilang, ada lebih sedikit volume dalam darah sekaligus menurunkan tekanan (Bell *et al.* 2015).

## **J. Hipotesis**

Pertama, ekstrak air herba ciplukan (*Physalis angulata* L.) dapat menurunkan tekanan darah pada tikus putih jantan hipertensi yang telah diinduksi prednison dan NaCl.

Kedua, ekstrak air herba ciplukan pada dosis efektif dapat menurunkan tekanan darah pada tikus putih jantan hipertensi yang telah diinduksi prednison dan NaCl.