

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Jeruk Nipis

2.1.1 Klasifikasi tanaman jeruk nipis

Menurut Nisa (2019), klasifikasi tanaman jeruk nipis adalah sebagai berikut:

Kerajaan : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

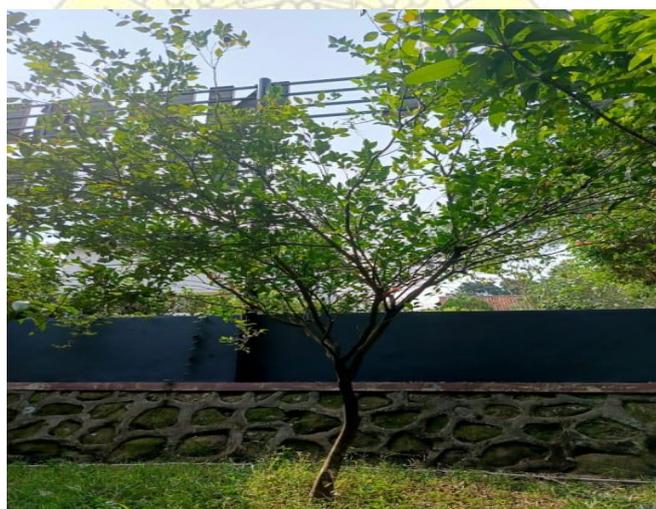
Kelas : *Dicotyledonae*

Bangsa : *Rutales*

Suku : *Rutaceae*

Marga : *Citrus*

Jenis : *Citrus aurantifolia*, *Swingle*



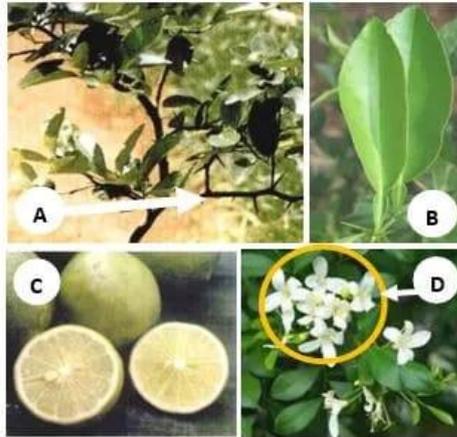
Gambar 1. Tanaman Jeruk Nipis

2.1.2 Morfologi

Jeruk nipis merupakan salah satu tanaman perdu yang memiliki tinggi 3,5 meter. Tanaman ini memiliki akar tunggang, berbentuk bulat dan berwarna putih kekuningan. Tanaman ini memiliki batang berkayu, bulat, berduri, dan berwarna putih kehijauan. Tanaman ini memiliki daun yang majemuk, berbentuk bundar atau melonjong, pangkal membulat atau menumpul dengan ujung tumpul dan tepi beringgit, dengan pertulangan daun menyirip. Bagian bunga majemuk atau tunggal, terletak di ketiak daun atau ujung batang. Buah jeruk nipis berbentuk bulat dengan diameter 3,5 – 5 cm. Pada saat masih muda jeruk nipis berwarna hijau muda dan akan berubah warna menjadi kuning saat buah sudah tua (Herbie, 2015).

Daun jeruk nipis, yang dapat dilihat pada gambar 2, memiliki susunan berselang-seling, berbentuk jorong sampai bundar, pangkalnya bulat, dan ujungnya tumpul. Daun jeruk nipis berukuran panjang 4-8 cm dan lebar 2-5 cm. Tepi daunnya bergerigi kecil dan tangkai daunnya bersayap sempit (Sarwono, 2001). Permukaan daun bagian atas berwarna hijau tua mengkilap, sedangkan bagian bawahnya berwarna hijau muda (Rukmana, 2003).

Jeruk nipis tumbuh baik pada iklim tropis. Temperatur optimal untuk tanaman ini adalah 25 sampai 30°C dan kelembaban yang ideal adalah 70 sampai 80%. Di Indonesia, jeruk nipis dapat berbunga dan berbuah secara serentak, serta dapat berlangsung sepanjang tahun (Sarwono, 2001).



Gambar 2. Bagian-bagian tanaman jeruk nipis

Sumber : (Sarwono, 2001)

Keterangan: (A) Batang jeruk nipis yang berduri; (B) Daun jeruk nipis; (C) Buah jeruk nipis; (D) Bunga jeruk nipis yang berbentuk tandan.

2.1.3 Senyawa Pada Tanaman Jeruk Nipis

Bagian-bagian tanaman jeruk nipis dapat dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit, antara lain batang, bunga, buah, dan daunnya. Daun dan bunga jeruk nipis dapat digunakan untuk pengobatan hipertensi, batuk, lendir tenggorokan, demam, panas pada malaria, jerawat, dan ketombe (Triayu, 2009). Jeruk nipis mengandung unsur-unsur senyawa kimia yang bermanfaat, seperti asam sitrat, asam amino, minyak atsiri, damar, glikosida, asam sitrun, lemak, kalsium, fosfor, besi, belerang vitamin B1 dan C (Lauma, *et al.*, 2015).

Daunnya sendiri juga memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, tanin, dan steroid. Senyawa fenol dan flavonoid juga dapat bersifat sebagai antioksidan (Fajarwati, 2013). Daun jeruk nipis diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki

aktivitas farmakologi seperti flavonoid, saponin, alkaloid, minyak atsiri dan tanin. Flavonoid seperti quercetin yang membantu meningkatkan fungsi endotel dan relakssi pembuluh darah melalui penghambatan enzim *angiotensin-converting enzyme* (ACE) (Aghababaei & Hadidi, 2023).

Selanjutnya naringin yang menghambat peradangan sistemik yang dapat memicu hipertensi (Stabrauskiene, *et al.*, 2022) dan hesperidin menurunkan tekanan darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin serta mengurangi kadar lipid darah (Kowalczyk & Adam, 2024). Saponin meningkatkan ekskresi natrium urin, sehingga membantu mengontrol tekanan darah (Verma, *et al.*, 2021). Minyak atsiri seperti limonene yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang membantu mengurangi stress oksidatif dan memperbaiki fungsi pembuluh darah (Maroyi, 2019) dan sitral memiliki efek vasodilatasi langsung pada otot polos pembuluh darah, yang membantu menurunkan resistensi vascular perifer. Alkaloid seperti berberin, evodiamin, sinefrin dan hordenin yang mengurangi produksi angiotensin II, senyawa penyebab vasokonstriksi (Whelton, *et al.*, 2018).

2.2 Tanaman benalu jeruk nipis

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Benalu Jeruk Nipis

Menurut Plantamor klasifikasi tumbuhan benalu jeruk nipis sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Santalales</i>

Family : *Loranthaceae*
Genus : *Scurulla*
Species : *Scurulla Ferruginea*
Scientific Name : *Scurulla Ferruginea* Danser

2.2.2 Morfologi Benalu Jeruk Nipis



Gambar 3. Tanaman Benalu Jeruk Nipis

Sebagai tanaman hemiparasit, benalu jeruk nipis memiliki cara hidup yang khas dengan tumbuh pada tanaman dikotil dan menempel pada batang tanaman dengan akar yang dimodifikasi yang disebut haustorium (Lim, *et al.*, 2016). Mereka dapat bertahan hidup melalui sistem yang canggih untuk mendapatkan air dan nutrisi dari tanaman inang dan kemampuan untuk melakukan fotosintesis sendiri (Moghadamtousi, *et al.*, 2014).

Benalu jeruk nipis termasuk kedalam tanaman yang bersifat parasit obligat dengan batang menggantung, bunga benalu jeruk nipis majemuk yang terdiri dari 4-6 bunga diruas batang atau diketiak daun, tangkainya pendek, bunga berbentuk payung, kelopaknya berbentuk terbalik, panjang kurang lebih 2 mm bergigi empat, kepala putik berbentuk tombol, benang sari dengan panjang 2-3, tabung mahkota panjang 1-2 cm, tajuk mahkota melengkung kedalam dan bewarna

merah. Daun benalu jeruk nipis berbentuk kerucut terbalik, panjang kurang dari 8 mm dan berwarna coklat. Bijinya berbentuk bulat kecil dan berwarna hitam. Akarnya menempel pada pohon inang yang berfungsi sebagai penghisap yang berwarna kuning kecoklatan. Simplisia daun benalu jeruk nipis memiliki helaian daun berwarna hijau keabu-abuan sampai hijau kecoklatan, tepinya rata dan menggulung, panjang 3-6 cm, dan lebar 1-3 cm. Tangkai daun benalu jeruk nipis pendek dan berkerut, ranting berwarna coklat kehitaman dan berkerut (Ameer, *et al.*, 2015).

2.2.3 Kegunaan Tradisional Benalu Jeruk Nipis

Benalu jeruk nipis baru-baru ini dipelajari karena penggunaannya yang luas sebagai obat tradisional (Hong, *et al.*, 2020) dan digunakan sebagai pengobatan tradisional bagi masyarakat (Sari, *et al.*, 2017). Kurangnya perhatian masyarakat terhadap benalu jeruk nipis sementara tanaman benalu memiliki berbagai macam manfaat, benalu jeruk nipis dapat digunakan sebagai obat terutama pada daun, digunakan untuk diare, infeksi kuit, infeksi saluran pencernaan, dan hipertensi (Marvibaigi, *et al.*, 2014).

2.2.4 Kandungan Kimia Benalu Jeruk Nipis

Investigasi fitokimia dari benalu jeruk nipis telah mengidentifikasi adanya komponen dari kelompok flavonol termasuk *quercetin*, *quercitrin*, dan 4-O-*acetylquercitrin* (Lohézic-Le, *et al.*, 2002). Benalu jeruk nipis diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas farmakologis, termasuk flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid (Hong, *et al.*, 2020). Flavonoid seperti *quercetin*, rutin, dan kaempferol, diketahui memiliki efek relaksasi

pembuluh darah melalui penghambatan enzim pengonversi angiotensin (ACE), yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah dan bekerja sebagai antioksidan yang melindungi pembuluh darah dari stress oksidatif, yang merupakan salah satu penyebab utama kerusakan pembuluh darah pada hipertensi (Cao, *et al.*, 2021). Tanin yang ditemukan pada beberapa benalu, memiliki sifat penghambatan sistem saraf simpatik yang membantu menurunkan respons tekanan darah terhadap stres (Verma, *et al.*, 2021).

Selain itu, saponin memiliki sifat diuretik dengan meningkatkan ekskresi natrium melalui urin, yang membantu menurunkan volume darah dan tekanan darah (Liang, *et al.*, 2024). Alkaloid seperti skopolamin juga berpotensi memberikan efek relaksasi otot polos pembuluh darah, sehingga membantu menurunkan tekanan darah (Ponne, *et al.*, 2020). Senyawa fenolik lainnya, seperti asam galat dan asam klorogenat, memiliki aktivitas antioksidan kuat yang dapat menurunkan stress oksidatif, salah satu penyebab utama hipertensi (Hess, *et al.*, 2024).

2.3 Hipertensi

2.3.1 Definisi

Pedoman hipertensi dari *American Heart Association* mendefinisikan hipertensi sebagai peningkatan tekanan darah yang terus menerus di arteri (tekanan darah sistolik lebih tinggi dari 130/tekanan darah diastolik lebih tinggi dari 80 mmHg) (Muntner, *et al.*, 2018). Meskipun resiko dan pengobatan terhadap hipertensi telah diketahui (Jama Kardiologi, 2017). Hipertensi sering dikatakan sebagai *The Silent Killer* karena sering tanpa keluhan (Kemenkes RI, 2024).

Hipertensi dimana arteri menjadi sempit dan meningkatkan tekanan darah (Takbott, *et al.*, 1990). Hipertensi menyebabkan arteri menjadi keras dan tebal sehingga menyebabkan aliran oksigen dan darah ke jantung melambat (Bedir, *et al.*, 1999). Normal kisaran tekanan darah adalah 120/80 mmHg. Tekanan darah sistolik maksimum selama sistol ventrikel 120 mmHg dan tekanan darah sistolik berkisaran 110-130 mmHg. Tekanan darah paling rendah dari tekanan darah diastolik adalah 80 mmHg selama diastol ventrikel dan kisaran 70-90 mmHg (Binder, *et al.*, 2024).

2.3.2 Prevelensi Hipertensi

Permasalahan hipertensi menjadi tantangan kesehatan bukan hanya di Indonesia tetapi diseluruh dunia. Diperkirakan dewasa 30-79 tahun orang dewasa diseluruh dunia berkisar 1,28% dan dua pertiga diantaranya negara yang berpenghasilan menengah dan rendah (WHO, 2021). Penyakit hipertensi lebih cenderung terjadi pada orang Indonesia yang berusia 75 tahun ke atas, dengan angka prevelensi mencapai 69,5%. Penyebabnya adalah peningkatan resiko fisiologi seiring bertambah usia, yang menyebabkan penurunan fungsi organ tubuh (Kemenkes RI, 2019). Penyebab utama peningkatan prevelensi hipertensi pada kelompok usia produktif adalah kesibukan dan gaya hidup yang tidak sehat (Kasumayanti dan Maharani, 2021). Di kota Padang hipertensi termasuk urutan penyakit paling banyak. Yang dimana jumlah penderita meningkat pada 2016-2017 dari berjumlah 47.902 menjadi 52.825 (Dinkes, 2017).

2.3.3 Faktor Resiko

Pasien baru menyadari bahwa hipertensi dapat menyebabkan komplikasi seperti penyumbatan pembuluh darah, hingga pecahnya pembuluh darah di otak, dan berakibat pada kematian. Faktor keturunan juga memiliki pengaruh, jika ada riwayat hipertensi dalam keluarga maka risiko mengidap hipertensi akan lebih besar. Penelitian juga menunjukkan bahwa ada bukti gen yang dapat diturunkan terkait tekanan darah. Selain itu, faktor usia juga mempengaruhi risiko terkena hipertensi karena berkaitan dengan regulasi hormon yang berbeda (Fauzi, 2014). Konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan keasaman darah, menyebabkan jantung bekerja lebih keras dan tekanan darah meningkat (Jayanti, *et al.*, 2017).

2.3.4 Etiologi

Hipertensi adalah penyakit dengan berbagai kondisi medis. Untuk kebanyakan pasien, penyebab tidak diketahui (hipertensi primer), tetapi bisa dikontrol. Kelompok lain dengan penyebab khusus disebut hipertensi sekunder. Beberapa bisa disembuhkan (Dosh, 2001). Etiologi hipertensi dibagi menjadi dua jenis, yaitu hipertensi primer dan sekunder :

1. Hipertensi Esensial atau Primer

Penyebab pasti dari hipertensi primer belum dapat diketahui (Kartika, *et al.*, 2021). Pada hipertensi primer tidak ditemukan penyakit gagal ginjal, renovaskular maupun penyakit lainnya, penyebab timbulnya hipertensi primer adalah alkohol, stress, merokok, genetik, lingkungan dan pola hidup (Triyanto, 2014). Tetapi jika hipertensi primer tidak ditangani lebih lanjut, dapat menyebabkan kerusakan ginjal, karna disebabkan

barotrauma di kapiler glomerulus, yang meningkatkan tekanan di kapiler ginjal dan menyebabkan matinya sel-sel pada ginjal (Kadir, 2016).

2. Hipertensi Sekunder

Penyebab pada hipertensi sekunder sudah diketahui seperti gangguan fisiologis pada pembuluh darah maupun organ lain seperti ginjal, arteri aorta atau kelenjer adrenal (Gardner, 2007). Kondisi lain adalah koarktasio aorta, endokrin, *cushing syndrome*, *obstructive sleep apnea*, aldosteronisme primer. Ada beberapa obat dapat meningkatkan tekanan darah seperti estrogen, *Anti Inflamasi Non Steroid* (AINS), kortikosteroid, siklosporin, sibutramin (Dipiro, *et al.*, 2020). Pada penanganan pertama kondisi ini dengan menghentikan pengonsumsi obat tersebut (Depkes RI, 2006).

2.3.5 Klasifikasi

Pengukuran tekanan darah adalah suatu hal yang pertama dalam penegakan diagnosis hipertensi. Adanya klasifikasi dapat membantu tenaga medis dalam perencanaan terapi yang akan diberikan kepada pasien. Klasifikasi ini ditentukan dengan landasan tekanan sistolik dan diastolik pasien (Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi, 2021).

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi

Derajat	Tekanan Sistolik (MmHg)	Tekanan Diastolik (MmHg)
Normal	<120	< 80
Pre Hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi Derajat I	140-159	90-99
Hipertensi Derajat II	≥160	≥100

(Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi, 2021).

2.3.6 Manifestasi Klinis

Pasien hipertensi terkadang tidak menampakkan adanya gejala apapun. Gejala akan muncul ketika pemeriksaan menunjukkan adanya kerusakan vaskular, yaitu dengan menunjukkan manifestasi yang khas, yang sesuai dengan sistem organ divaskulari oleh pembuluh darah tersebut. Contohnya perubahan patofisiologis pada ginjal dapat menunjukkan manifestasi nokturia (peningkatan urinasi pada malam hari) dan azetoma (peningkatan nitrogen urea darah) dan serum kreatinin. Terlibatnya pembuluh darah dapat mengakibatkan serangan iskemik atau stroke yang bermanifestasi gangguan tajam pada penglihatan (Wijayakusuma, 2000).

Hipertensi tidak menunjukkan gejala apapun selain tekanan darah tinggi pada pemeriksaan fisik, namun ada pula ditemukan retina mengalami perubahan seperti pendarahan, adanya eksudat, juga pada kasus-kasus tertentu adanya ditemukan edema pupil (edema pada diskus optikus) (Yulanda, 2017).

2.3.7 Patofisiologi

Irvine page dikenal sebagai pelopor penelitian hipertensi. Dalam eksperimen awal dengan Oscar helmer, dia menemukan bahwa saat preparat renin diekspos ke plasma dengan pengaktifan renin, zat penekan terbentuk dengan nama angiotonin (Page & Helmer, 1940). Mekanisme terjadinya hipertensi yaitu meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatik, berhubungan dengan meningkatnya respons terhadap stress psikososia, produksi berlebihan hormon yang menahan natrium dan vasokonstriktor, tidak cukupnya asupan kalium dan kalsium, asupan natrium (garam) yang berlebihan, meningkatnya sekresi renin sehingga mengakibatkan meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosteron dan

defisiensi vasodilator seperti *nitric oxide* (NO), *peptide natriuretic*, dan prostasiklin (Depkes RI, 2006).

Berbagai faktor fisiologis berperan dalam pengaturan tekanan darah, dan kelainan pada faktor-faktor ini dapat menjadi penyebab perkembangan hipertensi esternal. Faktor-faktor tersebut meliputi gangguan dalam mekanisme humoral (seperti RAAS) atau mekanisme vasodepresor, gangguan mekanisme neuronal (cacat dalam autoregulasi perifer, serta gangguan ada hormon natrium, kalsium dan natriuretik. Banyak dari faktor-faktor ini dipengaruhi secara bersamaan oleh sistem RAAS yang kompleks, yang pada akhirnya mengatur tekanan darah arteri (Dipiro, *et al.*, 2020).

a. RAAS (*Renin-Angiotensin-Aldosterone-System*)

RAAS (Sistem Renin Angiotensin Aldosteron) adalah sistem endogen yang kompleks yang berperan penting dalam sebagian besar proses pengaturan tekanan darah arteri. Aktivasi dan pengaturannya terutama dipengaruhi oleh ginjal. Sistem ini mengontrol keseimbangan natrium, kalium, dan cairan dalam tubuh. Sebagai akibatnya, RAAS secara signifikan mempengaruhi tonus pembuluh darah dan aktivitas sistem saraf simpatik, menjadikannya salah satu faktor utama dalam pengaturan homeostatis tekanan darah (Dipiro, *et al.*, 2020).

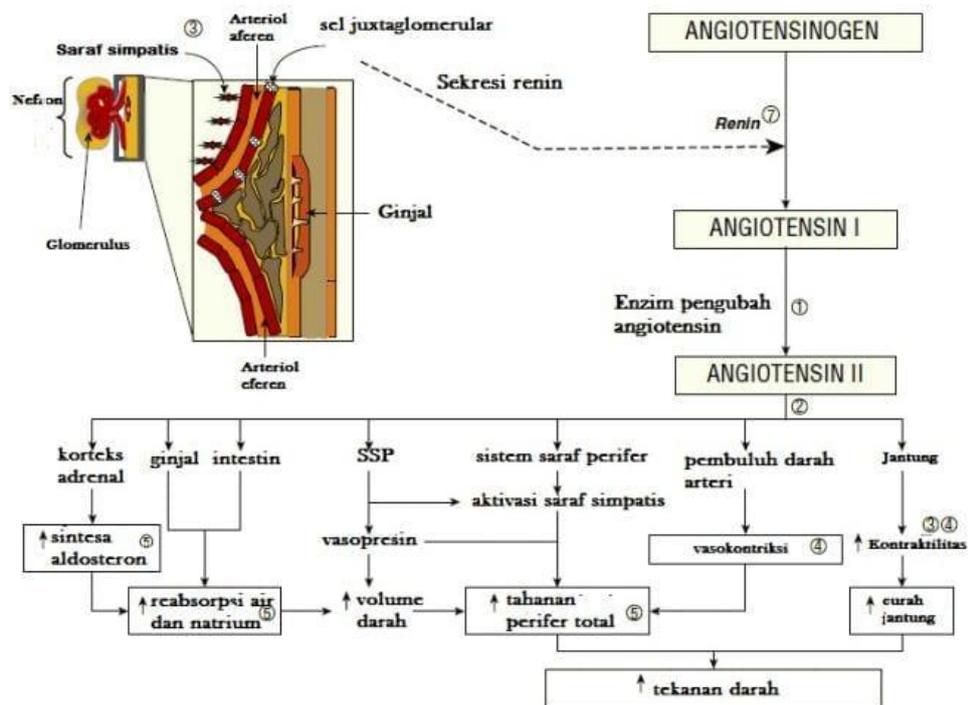
Renin adalah enzim yang disimpan didalam sel juxtaglomerular yang terletak di arteriol aferen ginjal. Pelepasan renin dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang berasal dari dalam ginjal (misalnya, tekanan perfusi ginjal, katekolamin, angiotensin II) maupun dari luar ginjal (misalnya, kadar natrium, klorida, dan kalium). Sel juxtaglomerular berfungsi sebagai sensor baroreseptor yang

mendeteksi penurunan tekanan darah ginjal dan aliran darah ginjal, yang kemudian merangsang pelepasan renin. Selain itu, bagian dari alat juxtaglomerular yaitu makula densa (sekelompok sel tubulus distal), juga terlihat dalam proses ini. Penurunan kadar natrium dari klorida yang mencapai tubulus distal merangsang pelepasan renin. Katekolamin seperti norepinefrin, meningkatkan pelepasan renin dengan merangsang saraf simpatik pada arteriol arteri, yang kemudian mengaktifkan sel juxtaglomerular. Selain itu, penurunan kadar kalium serum dan kalsium intraseluler juga dapat memicu sekresi renin oleh sel-sel juxtaglomerular (Dipiro, *et al.*, 2020).

Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin (ACE). Setelah angiotensin II berikatan dengan reseptor spesifik, yang dibedakan menjadi sub tipe AT1 dan AT2, ia memberikan efek biologis di berbagai jaringan. Reseptor AT1 terdapat di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal, dan memediasi sebagian besar respon yang penting untuk fungsi kardiovaskular dan ginjal. Sementara itu, reseptor AT2 ditemukan di jaringan medula adrenal, rahim, dan otak. Stimulasi reseptor AT2 tidak berpengaruh pada regulasi tekanan darah (Dipiro, *et al.*, 2020).

Angiotensin II meningkatkan tekanan darah melalui vasokonstriksi langsung, stimulasi pelepasan katekolamin, dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Selain itu, angiotensin II merangsang sintesis aldosteron, yang meningkatkan reabsorpsi natrium dan air, meningkatkan volume, plasma, dan tekanan darah. Aldosteron juga berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular, seperti

gagal jantung dan infark miokard. Gangguan dalam aktivasi RAAS dapat menjelaskan hipertensi kronis (Dipiro et al., 2020).



Gambar 4. Patogenesis Hipertensi

(Dipiro, *et al.*, 2020)

2.3.8 Diagnosis

Diagnosis pada hipertensi tidak dapat ditentukan hanya dari satu kali pemeriksaan, diperlukannya beberapa kali pengukuran, penelusuran riwayat pasien dan pengumpulan data. Proses diagnosis terbagi menjadi tiga tahapan yaitu: anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis dan pemeriksaan fisik dapat dilakukan dengan melihat tanda-tanda kerusakan organ simpatomatik, menelusuri faktor resiko, skrining ada hipertensi sekunder, melihat riwayat pengobatan dan tidak lupa untuk memastikan tekanan darah pasien. Sedangkan pada pemeriksaan penunjang dilakukan untuk memastikan adanya

hipertensi sekunder serta melihat ada atau tidaknya kerusakan organ. Dalam diagnosis hipertensi penegakan dilakukan pengukuran tekanan darah lebih dari 1 kali, kecuali apabila pada pemeriksaan pertama sudah memenuhi kriteria hipertensi urgensi/emergensi maka bisa didiagnosa sebagai hipertensi (Perkeni, 2015).

2.3.9 Penatalaksanaan Hipertensi

Seperti yang telah diketahui, hipertensi dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular lainnya apabila tidak cepat ditangani dengan tepat. Penatalaksanaan hipertensi bertujuan untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan hipertensi. Resiko ini berhubungan dengan kerusakan organ target misalnya gagal jantung, penyakit ginjal dan lain sebagainya (Noviana, 2016). Penatalaksanaan hipertensi dibagi menjadi 2 yaitu:

a. Terapi Farmakologi

Terdapat 5 golongan yang bekerja sebagai obat antihipertensi diantaranya yaitu : *Beta Blocker* (BB), *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), dan diuretik tipe tiazid (Chobanian, *et al.*, 2003). Strategi untuk menurunkan tekanan darah bisa dilakukan dengan cara mengurangi resistensi perifer atau curah jantung. Curah jantung bisa dikurangi melalui penurunan frekuensi denyut jantung, penurunan retensi air serta natrium dan penurunan kontraktibilitas jantung. Sementara resistensi perifer bisa dikurangkan dengan menghambat vasodilator (Nugroho, 2015).

1. ACE Inhibitor (*Penghambat Angiotensin-Converting Enzyme*)

ACE (*Angiotensin- Converting Enzyme*) adalah enzim yang penting dalam renin-angiotensin. ACE dikenal sebagai peptidil dipeptidase yang berfungsi mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang bertugas sebagai vasokonstriktor serta memicu sekresi aldosterone. Angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah, menghambat penyerapan norepinefrin, merangsang produksi aldosterone, dan mendorong pertumbuhan sel otot polos di pembuluh darah jantung (Bell, *et al.*, 1990). ACE inhibitor mengganggu sistem *renin-angiotensin-aldosteron* dengan menghambat enzim perubahan angiotensin. Ini meningkatkan natiuresis, menurunkan tekanan darah, mencegah remodelling otot polos dan miosit jantung, serta mengurangi preload dan afterload dengan mengganggu degradasi bradikinin (Timmermens, *et al.*, 1993).

Enzim ACE memiliki peran penting dalam mengatur keseimbangan antara vasodilator dan natriuretik bradikinin dengan sifat vasokonstriksi dan retensi garam angiotensin II. Inhibitor ACE mengubah keseimbangan ini dengan mengurangi pembentukan dan degradasi bradikinin, serta mempengaruhi pembentukan dan degradasi zat vasoaktif lainnya (Cascieri, *et al.*, 1984). Contoh obatnya adalah kaptopril, enalapril, lisinopril, dan ramipril (Katzung, 2012).

2. ARB (Penghambat Reseptor Angiotensin)

ARB merupakan obat lini pertama untuk hipertensi. Angiotensin II diproduksi melalui dua jalur enzimatik. RAAS yang melibatkan ACE, dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti kinase. Inhibitor ACE hanya menghambat efek angiotensin II yang diperoleh melalui RAAS, sementara ARB

menghalangi angiotensin II dari semua jalur. ARB bekerja dengan memblokir langsung reseptor angiotensin II tipe 1 yang mengatur efek-efek angiotensin II, seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan hormon antidiuretik, dan penyempitan arteriola eferen glomerulus. ARB tidak menghalangi reseptor tipe 2, sehingga efek positif dari stimulasi reseptor ini, seperti vasodilatasi dan perbaikan jaringan, tetap terjaga (Dipiro, *et al.*, 2020).

ARB tidak mempengaruhi pemecahan bradikinin, yang berarti beberapa efek bermanfaat bradikinin seperti vasodilatasi dan regresi hipertrofi miosit tidak terlihat pada terapi ARB. ARB memiliki kejadian efek samping terendah dibandingkan dengan agen antihipertensi lainnya. Karena ARB tidak mempengaruhi bradikinin, mereka tidak memiliki potensi untuk menyebabkan batuk kering seperti pada inhibitor ACE. ARB dapat menyebabkan insufisiensi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik. Langkah kehati-hatian yang berlaku untuk inhibitor ACE pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral yang dicurigai, pasien yang mengonsumsi obat yang dapat meningkatkan kadar kalium, dan pasien yang mengonsumsi obat yang meningkatkan risiko hipotensi juga berlaku untuk ARB. Contoh obatnya yaitu losartan, valsartan, dan saralasin (Dipiro, *et al.*, 2020).

3. Diuretik tiazid

Diuretik tiazid adalah pilihan pertama dalam pengobatan hipertensi (Amstrong, 2014). Terdapat empat jenis diuretik yang digunakan dalam pengobatan hipertensi: tiazid, loop, penghemat kalium dan antagonis aldosteron. Diuretik penghemat kalium, meskipun merupakan agen antihipertensi yang lemah,

dapat memberikan efek tambahan bila digunakan bersama diuretik tiazid atau loop (Dipiro, *et al.*, 2020).

Diuretik menggerakkan natrium dan air dari dinding arteriola. Efek ini mengurangi penumpukan cairan intraseluler yang berlebihan, yang dapat menyempitkan lumen pembuluh darah. Dengan melebar dan melonggarnya lumen pembuluh darah, resistensi terhadap aliran darah berkurang, sehingga resistensi vaskular perifer menurun lebih lanjut. Asupan natrium tinggi dapat mengurangi efek ini, sementara asupan garam rendah dapat meningkatkan efek tersebut. Tiazid juga diperkirakan menyebabkan relaksasi langsung otot polos vaskular (Dipiro, *et al.*, 2020).

Diuretik tiazid adalah jenis diuretik yang lebih disukai untuk mengobati hipertensi. Pada pasien yang membutuhkan diuresis untuk mengatasi edema, seperti pada gagal jantung, diuretik loop sebaliknya dipertimbangkan. Diuretik sebaiknya diberikan dipagi hari jika dosis sekali sehari, dan pagi serta sore jika dosis dua kali sehari, untuk mengurangi risiko diuresis malam hari. Namun, dengan penggunaan jangka panjang, diuretik tipe tiazid, diuretik penghemat kalium, dan antagonis aldosteron jarang menyebabkan diuresis yang signifikan. Selain itu, diuretik menurunkan tekanan darah terutama melalui mekanisme eksternal. Hidroklortiazid dan chlorthalidon adalah dua diuretik tiazid yang paling sering digunakan dalam uji klinis utama yang menunjukkan pengurangan morbiditas dan mortalitas (Dipiro, *et al.*, 2020). Efek samping dari diuretik tipe tiazid meliputi hiperkalemia, hipomagnesemia, hipokalemia, hiperurisemia, dislipidemia, dan disfungsi seksual (Dipiro *et al.*, 2020).

4. Penghambat Adrenergik

a. Penghambat reseptor beta (β -blocker)

Pada pasien hipertensi tanpa indikasi spesifik yang kuat, *β -blocker* tidak disarankan sebagai pilihan utama. Hal ini didukung oleh meta-analisis yang menunjukkan bahwa terapi berbasis *β -blocker* mungkin kurang efektif dalam menurunkan kardiovaskular (CV) dibandingkan agen lain saat digunakan sebagai obat pertama pada pasien tan indikasi khusus (Dipiro, *et al.*, 2020).

β -blocker bekerja melalui berbagai mekanisme, meskipun tidak ada mekanisme tunggal yang secara konsisten dikaitkan dengan penurunan tekanan darah arteri. Efeknya meliputi penurunan curah jantung *cardiac output* (CO) melalui sifat negatif chronotropik dan negatif inotropik, yang sebagian menjelaskan efek antihipertensinya. Selain itu, *β -blocker* denagan aktivitas simpatomimetik intrinsik tidak mempengaruhi CO tetapi tetap menurunkan tekanan darah dengan mengurangi resistensi perifer (Dipiro, *et al.*, 2020).

β -blocker kurang cocok digunakan sebagai terapi untuk hipertensi tanpa indikasi kuat karena beberapa alasan penting. Pertama, efektivitasnya dalam mengurangi kejadian kardiovaskular lebih rendah dibandingkan obat lain seperti ACE inhibitor, ARB, atau *Calcium Channel Blocker* (CCB), kedua, *β -blocker* memiliki potensi efek samping yang merugikan seperti penurunan aliran darah perifer yang dapat memburuk kladikasio intermiten atau fenomena *raynaud*, serta mengganggu pemulihan hipoglikemia pada pasien diabetes (Dipiro, *et al.*, 2020).

Selain itu, penghentian mendadak *β -blocker* dapat menyebabkan hipertensi rebound, yaitu lonjakan tekanan darah yang berbahaya, sehingga penggunaan

memerlukan pengawasan ketat. Karena mekanisme kerjanya yang lebih fokus pada penurunan curah jantung, manfaatnya kurang optimal untuk pasien hipertensi tanpa komorbiditas lain. Oleh karena itu, β -blocker lebih tepat digunakan pada pasien hipertensi dengan indikasi kuat seperti gagal jantung, penyakit jantung coroner, atau fibrilasi atrium, sementara obat antihipertensi lain lebih disarankan untuk hipertensi tanpa komplikasi. Contoh obat golongan β -blocker adalah propranolol, bisoprolol, timolol, dan lain-lain (Dipiro et al., 2020).

b. Penghambat reseptor alfa (α -blocker)

α -blocker seperti doxazosin, memiliki beberapa manfaat dalam pengobatan hipertensi, termasuk pengaruhnya pada sistem adrenergic dan metabolisme glukosa. Namun, α -blocker kurang efektif jika dibandingkan dengan obat lain seperti thiazid diuretik, karena obat ini dapat meningkatkan risiko gagal jantung. Sehingga tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi. Namun, α -blocker masih berguna pada pasien dengan hiperplasia prostat jinak dan hipertensi resisten. Penggunaan α -blocker terbatas dan lebih tepat untuk kondisi hipertensi kompleks atau terkait dengan gangguan lain (Hua, et al., 2022).

5. CCB (*Calcium Channel Blocker*)

CCB baik dihidropiridin dan nondihidropiridin, adalah agen lini pertama untuk hipertensi. CCB bekerja dengan menghambat masuknya kalsium melalui membran sel. Ada dua jenis saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan saluran bertegangan tinggi (tipe-L) dan saluran bertegangan rendah (tipe T). CCB yang tersedia saat ini hanya memblokir saluran tipe L, yang mengarah pada vasodilatasi koroner dan perifer. Dua subkelas CCB, dihidropiridin dan non

dihidropiridin, secara farmakologis sangat berbeda satu sama lain. Efektivitas antihipertensi serupa pada dua subkelas ini, tetapi mereka berbeda dalam efek farmakodinamik lainnya. Nondihidropiridin mengurangi laju denyut jantung dan memperlambat konduksi nodus atrioventrikular (Dipiro, *et al.*, 2020).

Efek samping lain yang mungkin terjadi dengan dihidropiridin termasuk pusing, kemerahan pada kulit, sakit kepala, pembesaran gusi, dan pembengkakan pada kaki. Efek samping akibat vasodilatasi lebih sering terjadi pada dihidropiridin dibandingkan nondihidropiridin karena dihidropiridin merupakan vasodilator yang lebih kuat. Contoh obat ini adalah nifedipin, verapamil, amlodipin, dan lain-lain (Dipiro, *et al.*, 2020).

6. Vasodilator

Vasodilator berguna dalam mengatasi hipertensi dengan cara melemaskan otot polos arterioli, sehingga menurunkan resistensi vascular sistemik. Nitrat dan natrium nitroprusid melemaskan vena yang dapat memicu respon kompensasi melalui sistem saraf simpatis dan baroreseptor. Contoh obatnya yaitu hidralazin, minoksidil dan vasodilator parenteral seperti nitroprusid dan diazoksid (Katzung, 2012).

7. Penghambat aktivitas renin

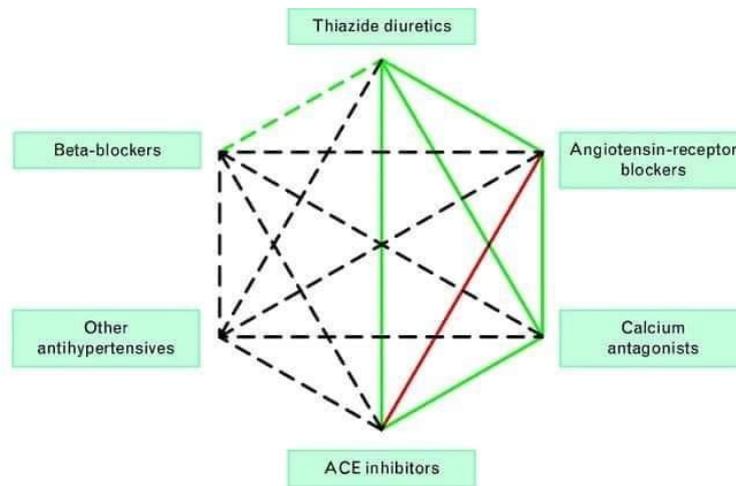
Bekerja dengan menghambat aktiitas renin plasma. Contoh obatnya aliskiren yang bekerja menghambat renin langsung, efektif menurunkan aktivitas renin plasma hingga mencapai 99% dalam waktu 5 jam setelah dosis. Obat ini dapat dipaka sebagai monoterapi atau kombinasi dengan ACE inhibitor dan ARB (Danser, 2008).

8. Antiplatelet

Bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase-1, protein kinase C- α , dan metabolisme kalsium serta merangsang protein kinase G dan A (Fuentes, 2014). Contoh obatnya yaitu aspirin yang diberikan pada ibu hamil untuk menurunkan resistensi arteri uterine yang abnormal akibat vasokonstriksi pembuluh darah uteroplasenta (Rachmi, 2021).

9. Diuretik loop

Diuretik loop bukanlah pilihan pertama untuk mengobati hipertensi. Namun, dilihat dari mekanisme kerjanya, diuretik loop bekerja dengan cara meningkatkan pengeluaran natrium dibagian moduler dan kortikal dari cabang asenden tebal, yang menyebabkan penurunan volume tubuh dan pada akhirnya menurunkan tekanan darah. Diuretik loop lebih efektif untuk mengobati edema perifer yang terkait dengan gagal jantung kongestif serta kondisi edema non-kardiak lainnya, seperti pada penyakit hati dan ginjal. Efek samping yang mungkin terjadi berkaitan dengan ketidak seimbangan elektrolit, sehingga menyebabkan hypokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, dan hipokloremia. Reaksi metabolik yang merugikan lainnya adalah dehidrasi, hiperrurisemia dan hiperlipidemia. Contoh obat golongan ini adalah furosemid, bumetanid, torsemid (Khalil, *et al.*, 2023).



Gambar 5. Terapi kombinasi 2 obat yang direkomendasikan

(*European Society of Hypertension, 2013*)

Garis hitam putus-putus menunjukkan kombinasi yang mungkin digunakan namun kurang diuji, dan garis merah menunjukkan kombinasi yang tidak direkomendasikan. Garis hijau lurus menunjukkan kombinasi yang sesuai digunakan. Garis hijau putus-putus menunjukkan kombinasi yang dapat digunakan namun memiliki keterbatasan. Terapi kombinasi ini bisa dipertimbangkan untuk pasien hipertensi yang memiliki resiko penyakit kardiovaskular tinggi. Jika kombinasi 2 obat tidak bisa mencapai target tekanan darah, maka dapat dilakukan dengan menambah obat ketiga atau menaiki kombinasi dua obat sebelumnya dengan dosis maksimal (Mancia, *et al.*, 2013).

b. Terapi Nonfarmakologi

Manajemen nonfarmakologi melibatkan pola hidup sehat untuk menurunkan tekanan darah atau mengurangi ketergantungan obat (Anggorodiputro, *et al.*, 2023). Perawatan hipertensi disesuaikan dengan karakteristik pasien seperti, stadium penyakit, tingkat kepatuhan, dan kondisi

komorbiditas, dan sering kali melibatkan intervensi farmakologis dan nonfarmakologis. Meskipun pilihan pengobatan telah berkembang, beban hipertensi terus meningkat secara global karena penuaan populasi dan tingginya angka obesitas. Jika hipertensi tidak diatasi segera, dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular dan masalah kesehatan lainnya. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas fisik, pengurangan konsumsi garam dan alkohol, berhenti merokok, serta manajemen stres sangat mendukung pengelolaan hipertensi pasien (Kodela, *et al.*, 2023).

Tabel 2. Modifikasi Gaya Hidup Untuk Mengontrol Hipertensi

(Consensus Penatalaksanaan Hipertensi, 2021).

Modifikasi	Rekomendasi
Penurunan Berat Badan (BB)	Pemeliharaan BB Normal (BMI 18,5-24,9)
Adopsi Pola Makan DASH (<i>Dietary Approaches To Stop Hypertension</i>)	Diet Kaya Dengan Buah, Sayur, Dan Produk Susu Rendah Lemak
Diet Rendah Sodium	Mengurangi Diet Sodium, Tidak Lebih Dari 100meq/L (2,4 Gram Sodium Atau 6 Gram Sodium Klorida)
Aktifitas Fisik	Regular Aktifitas Fisik Aerobik Seperti Jalan Kaki 30 Menit/Hari, Beberapa Minggu
Kurangi Konsumsi Alkohol	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari untuk laki-laki (30 ml etanol, missal 720 ml beer, 300 ml wine) dan 1/hari untuk perempuan

Pola hidup sehat sangat penting pada saat mencegah hipertensi dan menjadi penunjang terapi yang penting dalam keberhasilan penanganan hipertensi. Pola makan DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) merupakan diet yang kaya dengan sayur, buah dan produk susu rendah lemak dengan kadar lemak total dan lemak jenuh berkurang. Natrium yang direkomendasikan yaitu <2,4 g

(100mEq)/hari. Tujuan dari diet rendah natrium ini untuk menurunkan tekanan darah serta untuk mencegah edema dan penyakit jantung. Adapun yang dimaksud dengan diet rendah natrium bukan hanya membatasi konsumsi gram dapur, namun juga mengkonsumsi makanan dengan kandungan natrium yang rendah (Gunawan, 2001).

2.4 Model Hewan Hipertensi

Hewan yang mengalami hipertensi memiliki kemiripan dengan yang ada pada manusia. Dengan merujuk faktor etiologis yang dianggap memiliki pengaruh pada manusia seperti sistem renin angiotensin aldosteron. Intake garam dan faktor lainnya. Tipe-tipe model hewan hipertensi yaitu :

1. Model genetik

Model genetik dapat secara spontan maupun transgenik. Model spontan disebabkan oleh faktor generik pada tikus, tikus ini disebut *Spontaneous Hypertensive Rat* (SHR). Model ini dikembangkan dari *meticolus genetic inbreedimh* dan bisa menyebabkan tekanan darah meningkat pada minggu ke-4 sampai minggu ke-6 dan mencapai tekanan darah sistolik 180-200 mmHg (Razny, 2014). Model transgenik dikembangkan dengan menempatkan gen yang bertanggung jawab sebagai sintesis ranin ke dalam genom tikus. Gen ini dinamakan Ren-2 yang berasal dari tikus (Leong, *et al.*, 2015).

2. Hipertensi endokrin

Hewan diinduksi senyawa mineralokortikoid untuk mendapatkan hewan hipertensi, senyawa pertama yang digunakan adalah DOCA

(*Deoksikortikosteron Asetat*). Biasanya sering dilakukan kombinasi menggunakan diet garam tinggi maupun nefrektomi unilateral. Penginduksi DOCA dapat memberikan model hipertensi renin yang rendah sehingga bisa mempengaruhi peningkatan berat jantung, proteinuria, glomerulosklerosis, dan gangguan endothelium-dependent rileksasi (Leong, *et al.*, 2015).

3. Hipertensi dengan penyempitan arteri ginjal

Metode ini terjadi penyempitan arteri ginjal dengan menggunakan klip, sehingga aliran darah ke ginjal menjadi berkurang. Hipertensi penyempitan ginjal terbagi menjadi tiga yaitu:

- a. Hipertensi 1K1C (*One Kidney One Clip*) yaitu satu arteri ginjal dibuang dan satu lagi dipasangkan klip.
- b. Hipertensi 2K1C (*Two Kidney One Clip*) yaitu salah satu arteri ginjal dipasangkan klip, sedangkan arteri ginjal yang lainnya dibiarkan normal.
- c. Hipertensi 2K2C (*Two Kidney Two Clip*) yaitu kedua arteri ginjal dipasangkan klip (Razny, 2014).

4. Hipertensi farmakologis

Yang sangat berperan di model ini defisiensi nitrit oksidase, dimana hewan percobaan diinduksi dengan inhibitor NOS (*Nitrit Oxidase Synthase*) contohnya L-NAMA. Peningkatan tekanan darah dilaporkan selama pengobatan oral jangka panjang dengan inhibitor NOS.

Peningkatan tekanan darah dikaitkan dengan disfungsi endotel (Leong, *et al.*, 2015).

5. Hipertensi oleh faktor lingkungan

Model ini dengan cara pemberian stress, menggunakan lampu yang berkedip, pengungkit, suara keras dan rangsangan panas atau dingin. Aktivitas sistem saraf simpatik dan RAAS dapat berpengaruh terhadap tekanan darah (Leong, *et al.*, 2015).

2.5 Agen Induksi

2.5.1 Prednison

Prednison adalah glukokortikoid sintesis antiinflamasi yang berasal kortison. Obat ini secara biologis inert dan diubah menjadi prednisolon di hati. Efek samping prednisolon yang paling umum dan mungkin terjadi adalah peningkatan tekanan darah. Prednison dapat meningkatkan tekanan darah dengan cara, yaitu melalui retensi cairan, seperti retensi natrium dan air, yang menyebabkan peningkatan volume darah dan meningkatkan beban kerja jantung, sehingga meningkatkan tekanan darah. Selain itu, glukokortikoid juga dapat mempengaruhi sistem renin-angiotensin dan sistem saraf simpatis, keduanya berperan dalam regulasi tekanan darah (Fandet, *et al.*, 2015).

2.5.2 Natrium klorida (NaCl)

Natrium klorida (NaCl) dianggap sebagai faktor utama yang dapat dikendalikan dalam mempengaruhi peningkatan tekanan darah. Konsumsi garam yang berlebihan meningkatkan kadar Na^+ dalam cairan serebrospinal, yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas saraf simpatik. Aktivitas saraf simpatik memicu

vasokonstriksi, atau penyempitan pembuluh darah, yang berujung pada peningkatan tekanan darah. Na^+ dalam CSF (Cerebrospinal Fluid) terdeteksi oleh organ sirkum ventrikular di otak, yang kemudian memicu sekresi ouabain (EO). EO ini berperan dalam memperkuat jalur yang mengatur Sistem Saraf Simpatik, termasuk meningkatkan produksi aldosteron, aktivitas pompa Na^+ , dan pengaruh angiotensin II yang juga terlibat dalam regulasi tekanan darah. Ditingkat perifer, EO meningkatkan vasokonstriksi dengan mengaktifkan jalur sinyal tertentu yang melibatkan pompa Na^+ dan saluran ion kalsium. Secara keseluruhan peningkatan Na^+ dalam tubuh mengaktifkan jalur molekuler yang menyebabkan pembuluh darah menyempit, dan akhirnya menyebabkan hipertensi (Blaustein, *et al.*, 2012).

2.6 Hewan Uji

Berbagai hewan seperti tikus, hamster, kelinci, ikan (misalnya ikan zebra dan trout), burung (seperti ayam), marmut, amfibi (misalnya katak xenopus), serta anjing dan kucing telah lama digunakan dalam berbagai penelitian. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menguji obat-obatan dan melakukan skrining toksikologi yang penting dalam pengembangan terapi dalam baru untuk penyakit menular maupun tidak menular. Selain itu, hewan-hewan ini juga digunakan untuk memahami dampak prosedur medis dan eksperimen bedah pada tubuh (Doke & Dhawale, 2015).

Tikus sering digunakan dalam penelitian laboratorium dibidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, dan histopatologi. Penggunaan tikus sebagai organisme model untuk mempelajari biologi manusia didasarkan pada kesamaan genetika dan fisiologi antara spesies tersebut. Meskipun demikian, tikus dan

manusia telah berevolusi dan beradaptasi dengan lingkungan yang berbeda dan karenanya, mereka telah menjadi organisme yang sangat berbeda (Kolata, 1998).

Tikus jantan sering digunakan dalam penelitian, hal ini dikarenakan stabilitas hormonal tikus jantan lebih baik dibandingkan betina. Tikus jantan memiliki kadar estrogen yang sangat rendah, membuatnya lebih stabil secara hormonal. Sebaliknya, tikus betina mengalami fluktuasi hormonal, terutama selama siklus estrus, kehamilan dan menyusui, yang dapat mempengaruhi kondisi psikologis dan potensi hasil uji. Selain itu, tingkat stress yang lebih tinggi pada tikus betina dapat mengganggu proses pengujian (Suhendi, *et al.*, 2014).

2.7 Ekstraksi dan Ekstrak

2.7.1 Definisi

Ekstraksi adalah pengambilan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang menjadi target untuk dipisahkan dari biomasa atau ampas atau bagian yang tidak diperlukan karena sifatnya yang mengganggu baik dalam penyajian karena mengganggu efektivitas khasiat dari bahan aktifnya. Prinsip proses ekstraksi dimulai dengan proses pembukaan jaringan atau dinding sel dengan perlakuan panas, yang dilanjutkan dengan proses penarikan senyawa target menggunakan pelarut organik yang sesuai, berdasarkan prinsip kedekatan sifat kepolaran/polaritas dari senyawa dan pelarut. Berbagai macam pelarut organik ataupun air dapat digunakan untuk ekstraksi (Leba, 2017).

Ekstrak merupakan sediaan yang dibuat dengan cara mengekstraksi zat aktif dari simplisia tumbuhan atau hewan menggunakan pelarut tertentu. Selain itu, sebagian besar pelarut diuapkan, sehingga diperoleh massa atau serbuk

dengan konsentrasi tinggi yang kemudian diproses sesuai standar kualitas. Ekstrak dari tanaman obat yang berasal dari simplisia bisa berperan sebagai bahan awal, bahan setengah jadi, atau produk akhir. Untuk itu, kualitas harus terjamin, dari bahan mentah hingga tahap pengujian. Mutu ekstrak dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk jenis, dan jumlah senyawa yang terkandung, metode ekstraksi, dan jenis pelarut. Selain itu, faktor lain seperti jenis tanaman, lingkungan tumbuh, proses pascapanen, teknologi yang digunakan dalam ekstraksi, proses pengentalan, dan pengeringan serta metode penyimpanan turut menentukan kualitas akhir dari ekstrak tersebut (Riyanto & Haryanto, 2023).

2.7.2 Metode Ekstraksi

a. Maserasi

Maserasi adalah metode ekstraksi yang sederhana dan telah lama digunakan karena keunggulannya, seperti biaya rendah, alat yang sederhana, dan tidak melibatkan pemanasan, sehingga cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas. Prosesnya melibatkan perendaman bahan kering dalam pelarut pada suhu ruang selama beberapa waktu. Proses dapat dihentikan saat mencapai kesetimbangan konsentrasi ekstrak dan bahan, kemudian hasil ekstraksi disaring untuk memisahkan larutan dari bahan asal. Untuk meningkatkan rendemen, prosedur maserasi dapat diulangi dua atau tiga kali dengan memanfaatkan sisa bahan hasil ekstraksi pertama (Leba, 2017).

b. Perkolasi

Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang juga tidak membutuhkan pemanasan dalam proses ekstraksinya. Alat utama perkolasi adalah percolator,

sebuah wadah berbentuk silinder atau kerucut terbalik dengan lubang atau sebuah keran dibagian bawah. Dalam proses perkolasi, pelarut dialirkan melalui sampel yang sudah ditata dalam percolator, sehingga senyawa metabolit pada bahan larut dan ikut mengalir keluar bersama pelarut (Leba, 2017).

c. Refluks

Refluks adalah metode ekstraksi dimana pelarut diputar kembali atau didaur ulang secara terus-menerus melalui kondensasi berulang dengan menggunakan alat kondensor. Pada teknik ini, bahan yang akan diekstraksi direndam dalam pelarut yang diletakkan dalam sebuah bejana atau labu berbentuk bulat, yang kemudian dipanaskan menggunakan water bath, heating mantle atau hot plate. Bejana tersebut dilengkapi dengan lubang dibagian atas yang dihubungkan dengan kondensor untuk mengembalikan pelarut yang telah menguap. Lubang ini juga berfungsi memasukkan dan mengeluarkan bahan, pelarut, serta hasil ekstrak yang diperoleh selama proses (Leba, 2017).

d. Sokletasi

Prinsip ekstraksi dengan metode soklet melibatkan bahan yang telah dihancurkan dan dibungkus dalam kertas saring, lalu dimasukkan kedalam alat soxhlet. Pelarut ditempatkan pada labu soklet dibagian bawah. Ketika alat tersebut dipanaskan, pelarut yang ada di labu akan menguap, kemudian terkondensasi kembali melalui sistem pendingin pada bagian atas. Hasil kondensasi pelarut yang cair akan merendam bahan yang terbungkus kertas saring, sehingga memungkinkan pelarut untuk mengekstraksi senyawa metabolit dari bahan tersebut.

Proses ini berulang secara terus-menerus, yang memungkinkan ekstraksi lebih efektif dan efisien (Leba, 2017).

e. Ultrasonika

Metode ekstraksi ultrasonik adalah modifikasi dari maserasi yang mnggantikan pengadukan dengan penggunaan gelombang suara frekuensi tinggi (ultrasonik) untuk merusak sel dan jaringan bahan yang akan diekstrak. Gelombang ini menciptakan getaran mekanis yang mengakibatkan efek tekanan tinggi pada dinding sel, menyebabkan sel terbuka dan mempercepat larutnya senyawa metabolit kedalam pelarut. Metode ini meningkatkan efisiensi ekstraksi dan rendemen karena kerusakan sel mempercepat proses ekstraksi senyawa aktif (Leba, 2017).

f. Pelarut Bertekanan

Prinsip kerja metode ini melibatkan penempatan sampel bahan dalam sel ekstraksi, diamana pelarut dipompa untuk merendam bahan dengan voleme tertentu. Selanjutnya, sampel dipanaskan dan diberi tekanan menggunakan gas nitrogen pada suhu waktu yang terkontrol. Parameter-parameter seperti suhu, tekanan, dan waktu yang diprogram secara akurat untuk memastikan ekstraksi optimal. Setelah proses mencapai titik yang diinginkan, katup output dibuka dan gas nitrogen bertekanan akan mendesak larutan ekstrak keluar dari matriks sampel. Ekstrak yang terpisah kemudian akan ditampung didalam labu penampung (Leba, 2017).

2.8 CODA®

Sistem ini menggunakan teknologi tail-cuff dengan metode *Volume Pressure Recording* (VPR) untuk mengukur tekanan darah berdasarkan volume darah yang di ekor. Sistem ini menggunakan alat pengukur tekanan yang dirancang khusus untuk mengukur perbedaan tekanan, serta memasang o-cuff (ikat pinggang) disekitar ekor untuk menghentikan aliran darah sementara. Hal ini memungkinkan pengukuran volume darah yang ada di ekor, yang digunakan untuk menentukan tekanan darah tanpa harus mendeteksi detak jantung satu per satu. Selain itu, sistem ini dapat mengukur enam parameter tekanan darah yang berbeda, yaitu tekanan darah sistolik, diastolik, tekanan darah rata-rata, denyut jantung, aliran darah di ekor, dan volume darah di ekor (Daugherty, *et al.*, 2009).

