

BAB II

TINJAUN PUSTAKA

2.1 Tanaman Pala (*Myristica fragrans* Houtt.)

2.1.1 Taksonomi Pala



Gambar 1. Tanaman Pala (*Myristica Fragrans* Houtt.)

Taksonomi tanaman pala sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Filum : *Tracheophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Magnoliales*

Family : *Myristicaceae*

Genus : *Myristica*

Spesies : *Myristica fragrans* Houtt.

(Ashokkumar, 2022)

2.1.2 Nama Lain Tanaman Pala

Buah pala memiliki nama yang berbeda-beda di setiap daerah di Indonesia, seperti pala (Maluku), pala (Jawa), pala (Aceh), palo (Minangkabau), pahalo (Lampung), pala (Sunda), pala bibinek (Madura), kuhipun (Pulau Buru), parang (Minahasa), pala (Melayu), pal (Timor), Falo (Nias), Kapala (Bima), palang (Sangir dan Talaud), para (Sulawesi Utara), pala bai (Bugis), Gosoro (Halmahera Utara), Goroso (Ternate), pane (Seram) (Heyne, 1988).

2.1.3 Morfologi Tanaman Pala

Pohon pala (*Myristica fragrans* Houtt.) merupakan tanaman hijau abadi dengan kanopi yang lebat, mampu mencapai tinggi sekitar 18 meter. Batangnya memiliki kulit bertekstur kasar dan berwarna coklat gelap kehitaman, dengan percabangan yang tumbuh secara horizontal. Daunnya berbentuk oval memanjang hingga elips, meruncing di bagian ujung, dan mengeluarkan aroma khas yang mirip dengan biji pala saat diremas. Pada fase muda, daun ditutupi bulu-bulu halus yang jarang, yang kemudian menghilang seiring matangnya daun. Ukuran daun berkisar antara 5–15 cm panjang dan 3–7 cm lebar (Arbain *et al.*, 2014).

Bunga pala tumbuh pada ketiak daun dalam rangkaian berbentuk payung dengan warna kuning cerah. Awalnya bunga memiliki permukaan halus yang kemudian menjadi licin. Tanaman ini bersifat berumah dua, artinya bunga jantan dan betina terletak pada individu yang berbeda. Bunga betina biasanya berjumlah satu hingga dua per kelompok, berukuran 9–10 mm, dengan tangkai induk sepanjang 10–17,5 mm dan tangkai bunga 10–15 mm. Sementara bunga jantan

dapat berjumlah sekitar 20 kuntum per kelompok, berukuran panjang 7–9 mm, memiliki tangkai induk 2,5 mm, dan tangkai bunga 7,5–15 mm. Buahnya berbentuk bulat lonjong dengan permukaan halus dan berongga di dalamnya. Selaput biji (aril) awalnya berwarna putih kekuningan, lalu berubah menjadi merah tua mengilap saat matang, serta menghasilkan aroma kuat yang khas (Arbain *et al.*, 2014).

2.1.4 Habitat dan Penyebaran Tanaman Pala

Tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt.) merupakan tanaman tropis asli Indonesia yang banyak tumbuh di kawasan hutan dan dikembangkan melalui sistem agroforestri pada lingkungan tropis yang lembap dan subur (Fauziyah *et al.*, 2015). Saat ini, pala telah menyebar dan dibudidayakan di berbagai wilayah tropis, termasuk Asia Selatan, Asia Tenggara, Karibia, dan Afrika tropis, menjadikannya komoditas rempah yang bernilai ekonomi global (Ashokkumar *et al.*, 2022). Meskipun mampu beradaptasi di beragam agroekosistem, pertumbuhan dan produksi optimal tetap memerlukan kondisi tropis lembab. Pemeliharaan dan konservasi varietas lokal menjadi penting untuk memastikan keberlanjutan produksi dan menjaga keanekaragaman genetik spesies ini (Al-Rawi *et al.*, 2024).

2.1.5 Kandungan Kimia Tanaman Pala

Tanaman pala memiliki senyawa aktif dalam bentuk metabolit sekunder seperti flavonoid, terpen, alkaloid, fenol dan asam lemak (Al Rawi *et al.*, 2024). Pada biji pala mengandung senyawa yang terdiri dari sabinene (21,4%), α -pinene (20,2%), cimenal (15,2%), terpinen-4-ol (11,7%), elemicin (11,5%), dan safrole (6,2%). Senyawa metabolit sekunder pada daun seperti minyak atsiri, protein, lipid,

pati. Minyak atsiri utamanya terdiri dari sabinene, kamphen, mirisitsin, elemisin, iso elemisin, eugenol, metoksieugenol, diametrikfenilpropanoida, lignandan, neolignae (Rahardiyan *et al.*, 2020). Daun pala mengandung berbagai senyawa seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, polifenol, dan triterpenoid (Ulfa & Zakiah, 2021). Selain itu daun pala juga mengandung senyawa seperti dihydrokaempferol dan myristicin (Saputri *et al.*, 2025). Minyak atsiri dalam daun pala juga mengandung eugenol (16,6%), myristicin (9,1%), sabine (17,2%), caryophyllene, α -pinene (5,4%), β -pinene, d-limonene (5,0%), β -Myrcene, copaene (3,2%), germacrene D (3,0%) (Ashokkumar *et al.*, 2020).

2.1.6 Kegunaan Tradisional Tanaman Pala

Tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt.) telah dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati diare, mual, perut kembung, gangguan pencernaan, sakit kepala, demam, infeksi parasit, infeksi kulit, rematik dan kelumpuhan (Abourashed *et al.*, 2016). Dalam pengobatan tradisional di India bunga pala digunakan untuk mengobati asma humoral, demam ringan, dan untuk meredakan keluhan saluran pencernaan (Ha *et al.*, 2020).

2.2 Sistem Kardiovaskular

2.2.1 Jantung

Sistem kardiovaskular merupakan jaringan organ yang kompleks yang berfungsi untuk mengedarkan darah, oksigen, nutrien, serta mengangkut sisa metabolisme ke seluruh tubuh. Secara struktural, sistem ini tersusun atas jantung sebagai organ pemompa sentral dan pembuluh darah yang terdiri dari arteri, vena,

dan kapiler sebagai sistem distribusi tertutup. Jantung manusia memiliki empat ruang utama, yaitu dua atrium yang berperan sebagai ruang penerima darah dan dua ventrikel yang berfungsi sebagai ruang pemompa darah ke sirkulasi pulmonal dan sistemik (Mirbod, 2022). Siklus jantung merupakan periode dari satu denyut jantung ke denyut berikutnya yang terdiri atas fase sistol, yaitu kontraksi dan ejeksi darah dari ventrikel, serta fase diastol, yaitu relaksasi dan pengisian ventrikel. Proses ini dikendalikan oleh aktivitas listrik jantung melalui sistem konduksi khusus yang meliputi nodus sinoatrial, nodus atrioventrikular, berkas His, dan serat Purkinje, yang selanjutnya memicu peristiwa mekanik berupa perubahan tekanan dan volume selama siklus jantung (Zulyadaini *et al.*, 2015)

2.2.2 Tekanan darah

Tekanan darah arteri adalah gaya yang diberikan darah terhadap dinding arteri, yang ditentukan oleh interaksi antara curah jantung (hasil kali volume sekuncup dan frekuensi jantung) dan resistensi perifer total (dipengaruhi tonus arteriolar dan viskositas darah). Regulasinya melibatkan mekanisme jangka pendek (seperti refleks baroreseptor dan kemoreseptor) serta mekanisme jangka panjang (melalui sistem RAAS, regulasi volume cairan ginjal, dan zat vasoaktif seperti nitrat oksida dan endotelin-1 yang diproduksi endotel vaskular) (Unger *et al.*, 2020).

2.2.3 Klasifikasi tekanan darah

American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) serta European Society of Cardiology (ESC) / European Society of

Hypertension (ESH) merupakan dua organisasi penting yang mengupdate informasi terkait hipertensi, serta telah mengeluarkan klasifikasi tekanan darah (PERHI, 2019). Kedua organisasi ini membagi tekanan darah menjadi 7 kelompok sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah

Kategori	Tekanan Darah Sistolik (Mmhg)	Tekanan darah Diastolik (Mmhg)
Hipotensi	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-Tinggi	130-139	85-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	160-179	100-109
Hipertensi stage 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	<90

Berdasarkan pedoman ESC/ESH 2018, tabel klasifikasi tekanan darah di atas berfungsi sebagai panduan klinis untuk mengkategorikan tingkat tekanan darah berdasarkan pengukuran di klinik, mulai dari Hipotensi (<120/80 mmHg) hingga Hipertensi Stage 3 yang berat ($\geq 180/110$ mmHg), serta Hipertensi Sistolik Terisolasi (sistolik ≥ 140 mmHg dengan diastolik normal). Kategori Normal-Tinggi (130-139/85-89 mmHg) menandakan peningkatan risiko berkembang menjadi hipertensi, sedangkan Stage 1 (140-159/90-99 mmHg) dan Stage 2 (160-179/100-109 mmHg) menandakan diagnosis hipertensi yang memerlukan intervensi gaya hidup dan obat. Diagnosis harus didasarkan pada rata-rata beberapa pengukuran,

dan keputusan terapi juga mempertimbangkan risiko kardiovaskular total pasien secara keseluruhan (Wiliams *et al.*, 2018).

2.3 Hipertensi

2.3.1 Definisi

Hipertensi adalah suatu kondisi ketika tekanan darah arteri meningkat melebihi batas normal yang dapat menyebabkan risiko penyakit kardiovaskular. Tekanan darah normal berada pada nilai $<120/80$ mmHg dan hipertensi pada nilai $>130/80$ mmHg. Hipertensi dikenal sebagai *silent killer* yang dapat menyebabkan kematian tiba-tiba tanpa disadari (Singh *et al.*, 2017).

2.3.2 Etiologi hipertensi

Etiologi hipertensi dibagi menjadi dua jenis, yaitu hipertensi primer dan sekunder:

1. Hipertensi Primer

Hipertensi primer merupakan tekanan darah tinggi yang paling sering terjadi. Kondisi ini disebabkan oleh berbagai faktor yang saling memengaruhi, terutama peningkatan hambatan aliran darah pada pembuluh darah kecil. Hipertensi primer dipengaruhi oleh faktor keturunan dan kebiasaan hidup, seperti pola makan tidak sehat, konsumsi garam berlebihan, kurang aktivitas fisik, serta kelebihan berat badan, yang bersama faktor genetik dapat menyebabkan perubahan pada pembuluh darah dan mengganggu keseimbangan sistem jantung dan pembuluh darah. Akibatnya, tekanan darah dapat meningkat dan menetap dalam jangka waktu lama (Oparil *et al.*, 2018).

2. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder dapat terjadi akibat gangguan ginjal, terutama stenosis arteri renalis yang menyebabkan hipoperfusi ginjal dan mengaktivasi sistem renin–angiotensin sehingga tekanan darah meningkat (Falah & Harun, 2018). (Menurut Sica *et al.*, 2008), hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh gangguan endokrin seperti hiperaldosteronisme primer, penyakit Cushing, dan feokromositoma. Selain itu, penggunaan obat-obatan tertentu serta gangguan tidur juga perlu dipertimbangkan sebagai penyebab dalam penelusuran etiologi hipertensi sekunder.

2.3.3 Patofisiologi hipertensi

Tekanan darah dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis dan gangguan pada faktor-faktor tersebut dapat berperan dalam terjadinya hipertensi esensial. Faktor tersebut meliputi disfungsi mekanisme humoral seperti sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), kelainan mekanisme vasodepresor, gangguan regulasi saraf, ketidakseimbangan autoregulasi perifer, serta perubahan fungsi hormon natriuretik, natrium, dan kalsium. Sebagian besar faktor tersebut secara langsung atau tidak langsung dipengaruhi oleh kompleksitas sistem RAAS yang berperan penting dalam pengendalian tekanan darah arteri (Dipiro, *et al.*, 2020).

1. Sistem Renin–Angiotensin–Aldosteron (RAAS)

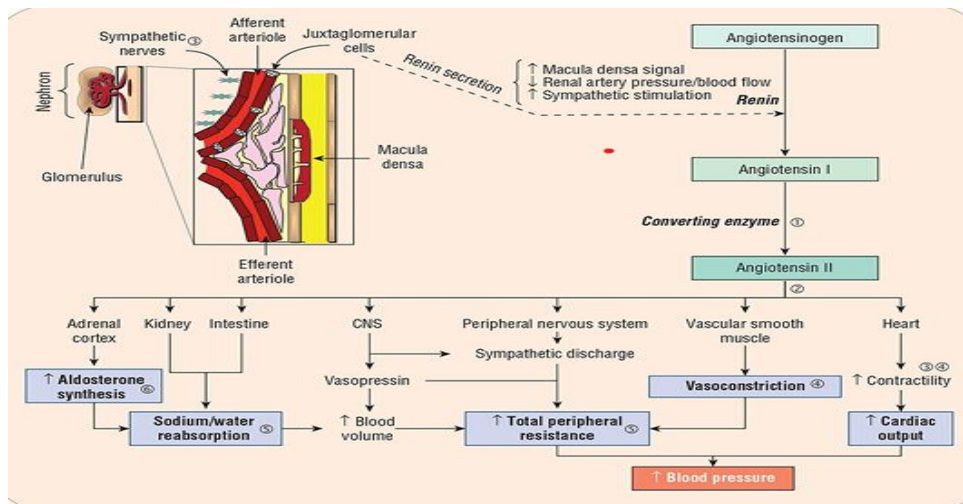
Sistem Renin–Angiotensin–Aldosteron (RAAS) merupakan mekanisme endogen yang berlangsung secara kompleks dan berperan pada sebagian besar proses pengaturan tekanan darah arteri. Aktivasi serta pengendalian sistem ini umumnya berada di bawah kontrol ginjal. RAAS berfungsi mengatur keseimbangan natrium, kalium, serta volume cairan darah, sehingga memiliki pengaruh besar terhadap tonus pembuluh darah dan respons sistem saraf simpatik. Dengan demikian, RAAS menjadi salah satu sistem paling dominan dalam mempertahankan homeostasis tekanan darah (Dipiro, *et al.*, 2020).

Renin merupakan enzim yang disimpan dalam sel jukstaglomerular yang terletak pada arteriola aferen ginjal. Sekresinya diatur oleh berbagai faktor, baik yang berasal dari dalam ginjal seperti tekanan perfusi ginjal, katekolamin, dan angiotensin II, maupun faktor eksternal seperti konsentrasi natrium, klorida, dan kalium. Sel jukstaglomerular bertindak sebagai baroreseptor yang mampu mendeteksi perubahan tekanan. Penurunan tekanan arteri dan aliran darah ginjal akan teridentifikasi oleh sel tersebut sehingga memicu peningkatan sekresi renin. Selain itu, berkurangnya kadar natrium dan klorida yang mencapai tubulus distal turut merangsang pelepasan renin. Katekolamin juga diketahui dapat meningkatkan produksi renin, kemungkinan melalui stimulasi saraf simpatik pada arteriola aferen yang kemudian mengaktifkan sel jukstaglomerular (Dipiro, *et al.*, 2020).

Renin berperan sebagai katalis dalam mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam sirkulasi darah. Selanjutnya, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin (ACE). Angiotensin II kemudian berinteraksi dengan reseptor spesifiknya, yang diklasifikasikan sebagai reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dan tipe 2 (AT2), untuk menghasilkan respons biologis pada berbagai jaringan. Reseptor AT1 tersebar di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, serta kelenjar adrenal, dan bertanggung jawab terhadap sebagian besar respons utama yang berkaitan dengan fungsi kardiovaskular dan ginjal. Sementara itu, reseptor AT2 ditemukan pada medula adrenal, jaringan uterus, dan otak, dan aktivasi reseptor ini tidak memberikan pengaruh terhadap pengaturan tekanan darah (Dipiro, *et al.*, 2020).

Angiotensin II yang beredar dalam sirkulasi mampu meningkatkan tekanan darah melalui mekanisme peningkatan tekanan (pressor) dan regulasi volume. Mekanisme pressor mencakup vasokonstriksi secara langsung, stimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, serta peningkatan aktivitas saraf simpatik yang dikendalikan oleh pusat saraf. Selain itu, angiotensin II menstimulasi produksi aldosteron di korteks adrenal, yang memicu peningkatan reabsorpsi natrium dan air sehingga berdampak pada peningkatan volume plasma, resistensi perifer total (TPR), dan pada akhirnya tekanan darah. Aldosteron juga diketahui memberikan efek negatif terhadap patofisiologi berbagai penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, infark miokard, dan gangguan ginjal melalui proses remodeling jaringan yang

menyebabkan fibrosis miokard dan gangguan fungsi vaskular. Dengan demikian, setiap kondisi yang memicu aktivasi RAAS dapat berkontribusi pada timbulnya hipertensi kronis (Dipiro, *et al.*, 2020).



Gambar 2. Diagram Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

2. Hormon Natriuretik

Hormon natriuretik bekerja dengan menghambat natrium dan kalium adenosin trifosfatase, sehingga mengganggu proses perpindahan natrium melalui membran sel. Gangguan bawaan pada kemampuan ginjal untuk mengekskresikan natrium dapat mengakibatkan peningkatan volume darah. Peningkatan kadar hormon natriuretik dalam sirkulasi secara teoritis dapat mempercepat pembuangan natrium dan air melalui urin. Meskipun demikian, hormon ini juga berpotensi menghambat transport natrium secara aktif keluar dari sel otot polos arteriola. Akumulasi natrium di dalam sel pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan tonus vaskular dan tekanan darah (Dipiro, *et al.*, 2020).

3. Regulasi Neuronal

Sistem saraf pusat dan otonom merupakan regulator kunci tekanan darah arteri. Pada terminal saraf simpatik, reseptor presinaptik α_2 dan β mengatur pelepasan norepinefrin melalui umpan balik negatif dan positif. Di sisi efektor, stimulasi reseptor α_1 postsinaptik menyebabkan vasokonstriksi, sedangkan reseptor β_1 meningkatkan denyut dan kontraksi jantung, dan β_2 menyebabkan vasodilatasi. Mekanisme refleks baroreseptor di arteri besar berfungsi sebagai umpan balik negatif utama dengan mengirim sinyal ke batang otak untuk menyesuaikan aktivitas simpatis. Selain itu, area spesifik di sistem saraf pusat seperti nukleus traktus solitarius dan pusat vasomotor dapat memodulasi tekanan darah, misalnya melalui inhibisi oleh reseptor α_2 -adrenergik sentral atau stimulasi oleh angiotensin II. Gangguan pada komponen sistem saraf otonom, reseptor, baroreseptor, atau saraf pusat dapat berkontribusi pada perkembangan hipertensi kronis (DiPiro, *et al.*, 2020).

4. Komponen Autoregulasi Perifer

Gangguan pada mekanisme autoregulasi ginjal dan jaringan dapat menyebabkan hipertensi. Jika ginjal gagal mengekskresikan natrium secara adekuat, mekanisme autoregulasi jaringan akan menyesuaikan ulang (reset) untuk menstabilkan tekanan darah pada tingkat yang lebih tinggi. Secara fisiologis, ginjal mengatur tekanan darah melalui keseimbangan volume: tekanan rendah merangsang retensi natrium dan air untuk meningkatkan volume plasma, sebaliknya tekanan tinggi meningkatkan ekskresi natrium dan air untuk

menurunkannya. Autoregulasi lokal bertujuan mempertahankan suplai oksigen jaringan; jika aliran darah ke jaringan meningkat akibat gangguan ginjal, respons kompensasi berupa vasokonstriksi akan meningkatkan resistensi vaskular perifer. Jika kondisi ini kronis, dapat terjadi penebalan dinding arteriol dan peningkatan resistensi permanen, yang merupakan ciri khas hipertensi esensial (DiPiro *et al.*, 2020).

5. Mekanisme Endotel Vaskular

Endotel vaskular bersama sel otot polos memiliki peran utama dalam pengaturan tonus pembuluh darah dan tekanan darah. Proses pengaturan ini dilakukan melalui produksi berbagai senyawa vasoaktif yang dihasilkan oleh sel endotel. Kekurangan sintesis vasodilator lokal (seperti prostasiklin dan bradikinin) atau peningkatan produksi mediator vasokonstriktor (seperti angiotensin II dan endotelin I) dapat berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi esensial, aterosklerosis, serta berbagai gangguan kardiovaskular lainnya (DiPiro *et al.*, 2020).

Nitrat oksida yang diproduksi oleh sel endotel dan berperan dalam menghasilkan relaksasi dinding pembuluh darah, sehingga bertindak sebagai vasodilator yang sangat kuat. Sistem nitrat oksida memiliki fungsi krusial dalam mengatur tekanan arteri. Pada kondisi hipertensi, kekurangan nitrat oksida dapat menyebabkan vasodilatasi yang tidak optimal (DiPiro *et al.*, 2020).

6. Elektrolit

Konsumsi natrium yang berlebihan memiliki keterkaitan kuat dengan terjadinya hipertensi. Kondisi ini diduga disebabkan oleh peningkatan hormon natriuretik yang beredar yang menghambat transportasi natrium intra seluler, meningkatkan reaktivitas vaskular, dan pada akhirnya memengaruhi tekanan darah. Kekurangan kalsium juga dapat mengganggu keseimbangan antara kalsium intraseluler dan ekstraseluler, sehingga meningkatkan kadar kalsium intraseluler, mengubah fungsi otot polos vaskular, serta meningkatkan resistensi vaskular perifer (DiPiro, *et al.*, 2020).

2.3.4 Diagnosa hipertensi

Penegakan diagnosis hipertensi didasarkan pada serangkaian pengukuran tekanan darah yang terstandarisasi dan direplikasi. Pedoman kontemporer menekankan konfirmasi melalui dua hingga tiga kunjungan terpisah dengan metodologi pengukuran yang ketat, mencakup periode istirahat, posisi tubuh, dan ukuran manset yang sesuai. Untuk mengatasi variabilitas dan fenomena *white-coat hypertension*, pemantauan tekanan darah ambulasi 24-jam (*ABPM*) atau pemantauan mandiri di rumah (*HBPM*) direkomendasikan, di mana *ABPM* diakui sebagai standar emas konfirmasi diagnostik (Williams *et al.*, 2018).

Kriteria diagnostik mengalami stratifikasi berdasarkan metode pengukuran. *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* mendefinisikan hipertensi sebagai tekanan darah sistolik ≥ 130

mmHg atau diastolik ≥ 80 mmHg pada pengukuran klinis (Whelton *et al.*, 2018). Sebaliknya, *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* mempertahankan ambang batas klasik $\geq 140/90$ mmHg untuk pengukuran di klinik (Williams *et al.*, 2018).

2.3.5 Tatalaksana Pengobatan

a. Terapi Farmakologi

1. ACE Inhibitor (Penghambat Angiotensin-Converting Enzyme)



Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitor) merupakan salah satu kelas terapi farmakologis utama dalam manajemen hipertensi. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat enzim konversi angiotensin (ACE), yang secara katalitik juga dikenal sebagai kininase II, sehingga mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II suatu peptida vasokonstriktor poten yang merangsang sekresi aldosteron dan meningkatkan retensi natrium serta air. Selain itu, penghambatan ACE meningkatkan konsentrasi bradikinin dan zat vasodilator lainnya seperti prostaglandin, yang turut berkontribusi pada efek penurunan tekanan darah melalui vasodilatasi perifer.

Peran penghambatan ACE tidak hanya terbatas pada sirkulasi sistemik, tetapi juga penting dalam jaringan, khususnya pada sel endotel pembuluh darah, yang menjadi lokasi utama produksi angiotensin II lokal. Peningkatan kadar bradikinin akibat penghambatan degradasinya memperkuat efek antihipertensi, namun juga bertanggung jawab terhadap efek samping yang

sering dilaporkan, yaitu batuk kering. Efek samping lain yang perlu diwaspadai meliputi hiperkalemia, penurunan fungsi ginjal akut (terutama pada pasien dengan stenosis arteri renalis), dan angioedema. Oleh karena itu, pemantauan fungsi ginjal dan kadar elektrolit diperlukan selama pemberian terapi ini (DiPiro, *et al.*,2020).

2. ARB (Penghambat Reseptor Angiotensin)

Angiotensin Receptor Blocker (ARB) menempati posisi sebagai terapi lini pertama dalam penatalaksanaan hipertensi. Obat ini bekerja dengan cara menghambat secara selektif reseptor angiotensin II tipe 1, sehingga memblokir berbagai efek fisiologis angiotensin II seperti vasokonstriksi, sekresi aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, dan retensi natrium. Berbeda dengan ACE inhibitor yang menghambat pembentukan angiotensin II terutama melalui jalur enzim konversi angiotensin (ACE), ARB berperan sebagai antagonis reseptor yang efektif terhadap angiotensin II yang dihasilkan dari semua jalur, termasuk enzim non-ACE seperti kimase.

Kelebihan farmakologis ARB terletak pada sifatnya yang tidak memengaruhi metabolisme bradikinin. Hal ini menyebabkan ARB jarang menimbulkan efek samping batuk kering yang umum terjadi pada penggunaan ACE inhibitor. Meskipun demikian, efek vasodilatasi dan perbaikan jaringan yang dimediasi oleh bradikinin juga tidak diperoleh. Secara umum, ARB memiliki tolerabilitas yang baik dengan profil efek samping yang relatif ringan. Namun, potensi efek samping seperti hiperkalemia, gangguan fungsi ginjal (terutama pada pasien dengan stenosis arteri renalis bilateral), dan hipotensi

ortostatik tetap memerlukan perhatian klinis, serupa dengan kewaspadaan yang diterapkan pada terapi ACE inhibitor (DiPiro, *et al.*, 2020)

3. Diuretik

Diuretik, dengan tiazid sebagai fondasi terapi, menempati posisi sentral dalam penatalaksanaan awal hipertensi. Mekanisme antihipertensi utamanya dihasilkan dari natriuresis dan diuresis, yang mengurangi volume cairan intraseluler di arteriol sehingga menurunkan resistensi vaskular perifer. Selain itu, terdapat kontribusi efek vasodilatasi langsung yang diperantarai tiazid. Respons terapi ini bersifat natrium-sensitif.

Secara klinis, tiazid diindikasikan untuk hipertensi esensial, sementara diuretik loop diperuntukkan bagi kondisi yang memerlukan diuresis agresif. Pemberian dosis direkomendasikan pada awal hari untuk meminimalkan nokturia. Bukti dari berbagai studi besar mendukung efikasi hydrochlorothiazide dan chlorthalidone dalam menurunkan kejadian kardiovaskular. Namun, terapi jangka panjang dikaitkan dengan efek samping potensial berupa gangguan elektrolit (seperti hipokalemia) dan abnormalitas metabolik termasuk dislipidemia serta intoleransi glukosa (DiPiro *et al.*, 2020).

4. CCB (Calcium Channel Blockers)

Calcium Channel Blocker (CCB) baik dari subkelas dihidropiridin maupun nondihidropiridin, merupakan agen lini pertama yang direkomendasikan dalam tata laksana hipertensi. Kelas obat ini bekerja dengan cara menghambat masuknya ion kalsium melalui saluran kalsium tipe L, yang

peka terhadap perubahan tegangan membran, sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer dan koroner. Walaupun kedua subkelas tersebut menunjukkan efikasi antihipertensi yang setara, mereka memiliki profil farmakodinamik yang berbeda secara signifikan. CCB nondihidropiridin cenderung memiliki efek kardiodepresan yang lebih menonjol, seperti penurunan denyut jantung dan perlambatan konduksi pada nodus atrioventrikular (AV), sedangkan dihidropiridin memiliki potensi vasodilatasi yang lebih kuat.

Adapun profil efek samping kedua subkelas ini juga berbeda. Pada dihidropiridin, efek samping seperti sakit kepala, pusing, kemerahan pada wajah (flushing), edema perifer, dan hiperplasia gingiva lebih sering dilaporkan. Keluhan tersebut terutama merupakan konsekuensi dari vasodilatasi yang lebih kuat pada pembuluh darah arteriol. Sementara itu, efek samping akibat vasodilatasi umumnya lebih jarang terjadi pada penggunaan nondihidropiridin (DiPiro *et al.*, 2020).

5. Beta-blocker (β -blocker)

Berdasarkan bukti terkini, β -blocker tidak direkomendasikan sebagai terapi awal lini pertama untuk hipertensi esensial tanpa komorbiditas spesifik. Hal ini karena efektivitasnya lebih rendah dibandingkan kelas obat lain seperti ACE inhibitor atau ARB dalam mencegah kejadian kardiovaskular. Meskipun mekanisme hipotensifnya belum sepenuhnya jelas, penurunan curah jantung dianggap sebagai faktor utama. β -blocker juga dikaitkan dengan efek samping

seperti intoleransi olahraga dan dapat menutupi gejala hipoglikemia. Penggunaannya saat ini lebih tepat difokuskan untuk pasien hipertensi dengan kondisi komorbid seperti gagal jantung atau riwayat infark miokard. Contoh obat golongan B-blocker adalah propranolol, bisoprolol, timolol dan lain-lain (DiPiro *et al.*, 2020).

b. Terapi Nonfarmakologi

Modifikasi gaya hidup merupakan pilar utama dalam penatalaksanaan hipertensi, dan salah satu intervensi non-farmakologis yang paling konsisten menunjukkan efektivitas adalah pola makan Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Diet ini, yang kaya akan kalium, magnesium, serat, serta rendah lemak jenuh, terbukti secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada individu dengan maupun tanpa hipertensi (Filippou *et al.*, 2020). Restriksi natrium secara ketat, yaitu di bawah 2 gram/hari, memperkuat efek antihipertensi dari pola makan sehat ini (Filippini *et al.*, 2021). Selain itu, penurunan berat badan secara terprogram pada individu dengan indeks massa tubuh tinggi dan aktivitas fisik aerobik teratur berhubungan dengan perbaikan fungsi endotel dan penurunan resistensi perifer vaskular (Cornelissen & Smart, 2013).

2.4 Agen Induktor

2.4.1 Prednison

Prednison merupakan glukokortikoid sintetis yang bekerja sebagai agen antiinflamasi dan berasal dari struktur kortison. Secara alami, prednison belum

aktif dan akan mengalami aktivasi di organ hati menjadi prednisolon. Peningkatan tekanan darah merupakan salah satu efek samping yang sering ditemui. Hal tersebut dapat disebabkan oleh dua mekanisme, yaitu retensi cairan seperti natrium dan air yang memicu bertambahnya volume darah serta beban jantung sehingga tekanan darah meningkat. Selain itu, glukokortikoid turut memengaruhi aktivitas sistem renin-angiotensin dan sistem saraf simpatis, yang berperan dalam regulasi tekanan darah (Fardet *et al.*, 2015).

2.4.2 Natrium Klorida (NaCl)

Natrium klorida (NaCl) merupakan salah satu faktor yang dapat dikontrol dalam kaitannya dengan peningkatan tekanan darah. Asupan garam yang tinggi dapat meningkatkan konsentrasi natrium (Na^+) pada cairan serebrospinal (CSF), yang kemudian memperkuat aktivitas saraf simpatis (SNA). Peningkatan aktivitas simpatis tersebut memicu vasokonstriksi atau penyempitan pembuluh darah, sehingga tekanan darah meningkat. Na dalam CSF dikenali oleh organ sirkumventrikular di otak yang kemudian merangsang pelepasan ouabain endogen (EO). EO berperan memperkuat pengaturan SNA, termasuk memacu sekresi aldosteron, mengaktivasi pompa Na^+ , serta memengaruhi kinerja angiotensin II, yang semuanya memiliki peran dalam kontrol tekanan darah. Di tingkat perifer, EO menyebabkan vasokonstriksi melalui aktivasi jalur sinyal tertentu yang melibatkan pompa Na^+ serta kanal ion kalsium. Secara keseluruhan, peningkatan natrium dalam tubuh memicu serangkaian mekanisme molekuler yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan pada akhirnya menimbulkan hipertensi (Blaustein *et al.*, 2012).

2.5 Model Hewan Hipertensi

1. Spontaneously Hypertensive Rat (SHR)

Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) merupakan model hewan terstandarisasi yang penting dalam penelitian hipertensi dan penyakit kardiovaskular terkait, karena secara genetik telah diprogram untuk mengalami peningkatan tekanan darah secara progresif yang menyerupai patogenesis hipertensi esensial pada manusia. Strain ini memfasilitasi studi longitudinal mengenai mekanisme neurogenik, disfungsi endotel, dan remodeling jantung, sekaligus berfungsi sebagai platform kritikal untuk validasi farmakologis terapeutik baru sebelum uji klinis (Kreutz *et al.*, 2015).

2. Dahl Salt-Sensitive (SS) Rat

Tikus Dahl Sensitif-Garam (SS) merupakan model hewan yang sangat berharga untuk mempelajari hipertensi yang dipicu oleh asupan natrium, di mana strain ini dengan cepat mengembangkan hipertensi, disfungsi ginjal, dan kerusakan organ akhir sebagai respons terhadap diet tinggi garam. Model ini mereplikasi mekanisme patofisiologi kunci yang diamati pada subkelompok pasien manusia dengan sensitivitas garam, sehingga memungkinkan investigasi mendalam tentang interaksi gen-lingkungan, regulasi natrium ginjal, serta perkembangan cedera kardiovaskular dan renal yang dipengaruhi oleh diet (Lindner *et al.*, 2012).

3. Transgenic Hypertension Model

Model Hipertensi Transgenik direkayasa melalui manipulasi genetik yang ditargetkan untuk mengekspresikan atau menonaktifkan gen tertentu yang terlibat dalam regulasi tekanan darah, seperti komponen sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) atau jalur sinyal endotelin, sehingga memungkinkan studi kausal mengenai peran molekuler spesifik dalam patogenesis hipertensi dan kerusakan organ akhir. Pendekatan ini memberikan presisi mekanistik yang unggul dibandingkan model spontan, memfasilitasi validasi target terapeutik baru dan dekonstruksi jalur pensinyalan kompleks yang mendasari penyakit kardiovaskular (Billet & Cai, 2015).

4. Renal Model

Model hipertensi renovaskular dan nefrogenik secara eksperimental digunakan untuk mengkaji keterlibatan sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) dalam peningkatan tekanan darah, terutama melalui gangguan fungsi ginjal, peningkatan retensi natrium dan cairan, serta terjadinya remodeling vaskular, sehingga dapat dimanfaatkan untuk menilai efektivitas berbagai intervensi terapeutik yang menargetkan jalur patogenetik hipertensi (Hsu & Tain, 2021; Pacurari *et al.*, 2014).

2.6 Metoda Infusa

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi bahan tanaman menggunakan air panas pada suhu 90°C selama kurang lebih 15

menit, kemudian diikuti pendinginan dan penyaringan untuk memisahkan zat aktif dari ampas tanaman. Pemanasan berperan membantu proses ekstraksi dengan mempercepat pelepasan senyawa bioaktif dari jaringan tanaman ke dalam pelarut air (World Health Organization, 2019).