

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Daun Piladang Merah

2.1.1 Klasifikasi Daun Piladang merah

Klasifikasi tanaman daun piladang merah (2024) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Sub kingdom : Tracheobionta

Super divisi : Spermapopyta

Divisi : Magnoliophyta

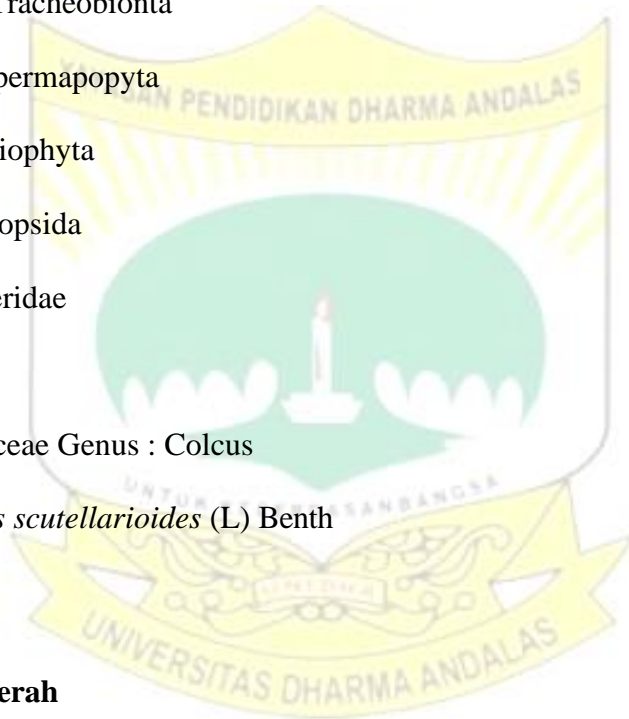
Kelas : Magnoliopsida

Sub kelas : Asteridae

Ordo : Lamiales

Family : Lamiaceae Genus : *Colcus*

Spesies : *Coleus scutellarioides* (L) Benth



2.1.2 Nama Daerah

Tanaman ini mempunyai nama lain yaitu Bulunangko (Toraja), Jawer Kotok (Sunda), Serewung (Minahasa), Ati-ati (Bugis), Sigresing (Batak), Iler (Jawa), dan Andong-andong (Palembang) (Aji *et al.*, 2016).

2.1.3 Tanaman Piladang Merah



Gambar 1 Daun Piladang Merah (*Coleus scutellarioides* (L) Benth

Sumber: <https://www.socfindoconservation.co.id/plant/194>

Tanaman Piladang termasuk dalam golongan famili yaitu tumbuhan liar yang hidup di kebun sebagai tanaman hias. Berbatang basah yang tingginya mencapai 1,5 meter, daunnya berbentuk segitiga atau bulat telur dengan warna yang sangat bervariasi, dari warna hijau dengan merah ke ungu-unguan dan mempunyai tepi yang bergerigi. Pada saat dewasa tanaman ini mempunyai bunga yang berwarna merah, ungu, atau kuning (Iler, 2012).

2.1.4 Morfologi Tanaman Piladang

Tanaman piladang tumbuh subur di daerah dataran rendah sampai ketinggian 1500 meter di atas permukaan laut dan merupakan tanaman semusim. Umumnya tumbuhan ini ditemukan di tempat lembab dan terbuka seperti pematang sawah, tepi jalan pedesaan, di kebun-kebun sebagai tanaman liar atau tanaman obat. Tumbuhan piladang memiliki batang tebal, tegak pada pangkalnya dan tumbuh tinggi berkisar 30-150 cm, dan termasuk kategori tumbuhan basah

yang batangnya mudah patah. Daun tunggal, helaian daun berbentuk hati, pangkal membulat atau melekok menyerupai bentuk jantung dan setiap tepiannya dihiasi oleh lekuk-lekuk tipis yang bersambungan dan didukung tangkai daun dengan panjang tangkai 3-4 cm yang memiliki warna beraneka ragam dan ujung meruncing serta tulang daun menyirip berupa alur. Batang bersegi empat dengan alur yang agak dalam pada masing-masing sisinya, menyirip, percabangan banyak, berwarna ungu kemerahan. Permukaan daun agak mengkilap dan berambut halus dengan panjang 7-11 cm, lebar 3-6 cm, berwarna ungu kecoklatan sampai ungu kehitaman. Bunga berbentuk untaian tersusun merah dan ungu. Tumbuhan piladang memiliki aroma bau yang khas, dan rasa yang agak pahit, sifatnya dingin. Buah keras berbentuk seperti telur dan licin. Jika seluruh bagian diremas akan mengeluarkan bau yang harum, untuk memperbanyak tanaman ini dilakukan dengan cara stek batang dan biji. (Yuniarti, 2018).

2.1.5 Kandungan Kimia Daun Piladang

Kandungan kimia daun Piladang merah berupa saponin, tanin, alkaloid, dan flavonoid, serta memiliki kandungan senyawa spesifik seperti rosmarinic acid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi serta dapat menghambat aktivitas angiotensin converting enzyme (ACE), sehingga berpotensi meredakan tekanan darah (Petersen & Simmonds, 2003). Selain itu, tanaman piladang merah juga mengandung apigenin, luteolin, eugenol serta flavonoid quersetin yang juga berperan dalam memberikan efek antihipertensi (Formica & Regelson, 1995).

2.2 Hipertensi

2.2.1 Tekanan Darah

Tekanan darah (TD) merupakan hasil dari perkalian antara curah jantung dan resistensi perifer. Kenaikan TD dapat terjadi akibat peningkatan curah jantung dan peningkatan total resistensi perifer (DiPiro, *et al.* 2020). Tekanan darah umumnya diukur dalam milimeter air raksa (mmHg) karena milimeter air raksa telah menjadi standar pengukuran sejak diperkenalkan oleh Poiscuille pada tahun 1846. Tekanan darah menunjukkan gaya yang dihsilkan oleh darah pada setiap satuan luas dinding pembuluh (Guyton, 2014). Secara umum, tekanan darah terbagi menjadi tekanan sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik adalah tekanan darah tertinggi saat ventrikel berkontraksi, sedangkan tekanan diastolik adalah tekanan terendah sebelum kontraksi selanjutnya (Chalik, 2016).

Tekanan darah arteri adalah tekanan darah yang terdapat pada dinding arteri. Terdapat dua nilai tekanan darah arteri, yaitu tekanan darah sistolik (*Systolic Blood Pressure*) dan tekanan darah diastolik (*Diastolic Blood Pressure*). SBP adalah nilai tertinggi yang terjadi saat jantung berkontraksi, sedangkan DBP adalah nilai terendah yang tercapai setelah kontraksi saat ruang jantung terisi. Selisih antara SBP dan DBP dikenal sebagai tekanan nadi, yang mencerminkan ketegangan dinding arteri. Tekanan arteri rata-rata (*Mean Arterial Pressure*) adalah tekanan rata-rata yang terjadi selama siklus kontraksi jantung dan dapat digunakan secara klinis untuk menggambarkan tekanan darah arteri secara keseluruhan, terutama dalam situasi darurat hipertensi. Dalam siklus jantung, dua pertiga siklus dihabiskan dalam fase diastol dan sepertiga dalam fase sistol.

Oleh karena itu, MAP (*Mean Arterial Pressure*) dihitung dengan rumus berikut: (DiPiro, *et al.*, 2020).

$$\text{MAP} = \left(\text{SBP} \times \frac{1}{3} \right) + \left(\text{DBP} \times \frac{2}{3} \right)$$

Tekanan darah arteri secara hemodinamik merupakan hasil dan interaksi antara aliran darah dan resistensi terhadap aliran tersebut. Secara matematis, tekanan darah arteri dapat didefinisikan sebagai berikut:

$$\text{BP} = \text{CO} \times \text{TPR}$$

Curah jantung (CO) adalah faktor utama yang mempengaruhi tekanan darah sistolik (SBP), sedangkan total resistensi perifer (TPR) lebih berpengaruh terhadap tekanan darah diastolik (DBP). Selain itu, CO dipengaruhi oleh volume stroke, frekuensi denyut jantung, dan kapasistansi vena. (DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 1. Mekanisme potensial patogenesis

<p>Peningkatan curah jantung</p>	<p><i>Peningkatan beban awal jantung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Peningkatan volume cairan akibat asupan natrium berlebih atau retensi natrium ginjal</i> <p><i>Konstriksi vena:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Stimulasi berlebihan pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)</i> • <i>Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebih</i>
----------------------------------	--

Peningkatan resistensi perifer	<p>Konstriksi vaskular fungsional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimulasi berlebihan pada RAAS • Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebih • Perubahan genetik membran sel faktor • Turunan derivat endotel <p>Hipertrofi vaskular struktural</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimulasi berlebihan pada RAAS • Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebih • Perubahan genetik membran sel faktor • Turunan derivat endotel • Hiperinsulinemia
--------------------------------	---

Dalam kondisi fisiologis yang normal, tekanan darah arteri menunjukkan fluktuasi sepanjang hari yang mengikuti ritme sirkadian. Nilai tekanan darah mencapai titik terendah selama fase tidur, diikuti oleh peningkatan yang signifikan yang dimulai beberapa jam sebelum individu terbangun, dengan puncak tekanan darah biasanya terjadi pada pertengahan pagi. Selain itu, tekanan darah juga mengalami peningkatan secara akut selama aktivitas fisik atau dalam situasi stres emosional (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2.2 Penyakit Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif kardiovaskular yang sering terjadi pada lansia. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg, yang diukur dua kali dalam interval lima menit dalam kondisi tubuh yang cukup istirahat. Menurut WHO, hipertensi adalah kondisi tekanan darah tinggi yang bersifat abnormal, dengan nilai sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg.

Sering disebut sebagai “*silent killer*”, hipertensi seringkali tidak menunjukkan gejala atau keluhan yang jelas pada penderitanya, dan baru terdeteksi saat pemeriksaan fisik, terutama ketika penderita mengalami masalah kesehatan lain (Huda *et al.*, 2020).

2.2.3 Epidemiologi

Pada pedoman *American Collage of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) 2017, definisi hipertensi mengalami perubahan, dimana batasan tekanan darah yang dianggap hipertensi turun dari $\geq 140/90$ mmHg menjadi $\geq 130/80$ mmHg. Perubahan ini mengakibatkan peningkatan prevalensi hipertensi secara signifikan. Pada tahun 2023, peningkatan kasus hipertensi di dunia mencapai lebih dari 50% untuk wanita dan 49% untuk pria (WHO, 2023). Berdasarkan kriteria baru, sekitar 46% orang dewasa di Amerika yang berusia 20 tahun keatas kini terdiagnosis menderita hipertensi. Sedangkan peningkatan kasus hipertensi pada orang dewasa di Indonesia (usia 30-79 tahun) tercaat sekitar 36% (WHO, 2023). Meskipun prevalensi keseluruhan meningkat, hanya sekitar 1,9% dari pasien yang baru didiagnosis yang membutuhkan terapi obat tambahan. Sebagian besar pasien lainnya hanya memerlukan pengelolaan melalui pendekatan non-farmakologis (DiPiro *et al.*, 2020). Tekanan darah cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dan hipertensi (tekanan darah yang terus-menerus tinggi) sangat umum terjadi pada pasien yang lebih tua. Resiko seumur hidup untuk mengembangkan hipertensi pada orang berusia 55 tahun keratas yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal lebih dari 90%. Sebagian besar pasien sudah memiliki tekanan darah tinggi sebelum didiagnosis hipertensi, dan diagnosis umumnya terjadi pada usia 30 hingga 50 tahun (DiPiro *et al.*, 2020).

Insiden hipertensi secara umum sama antara pria dan wanita, namun bervariasi berdasarkan usia. Sebelum usia 65 tahun, prevalensi hipertensi lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita, sementara antara usia 65 hingga 74 tahun, prevalensinya hampir sama. Namun, setelah usia 74 tahun, wanita lebih sering mengalami hipertensi dibanding pria. Prevalensi tertinggi ditemukan pada kelompok non-Hispanik kulit hitam (59% pada pria, 56% pada wanita), diikuti oleh non-Hispanik kulit putih (47% pada pria, 41% pada wanita), non-Hispanik Asia (45% pada pria, 36% pada wanita), dan hispanik (45% pada pria, 42% pada wanita) (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2.4 Patofisiologi

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 pada 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 Aldosterone*) 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).

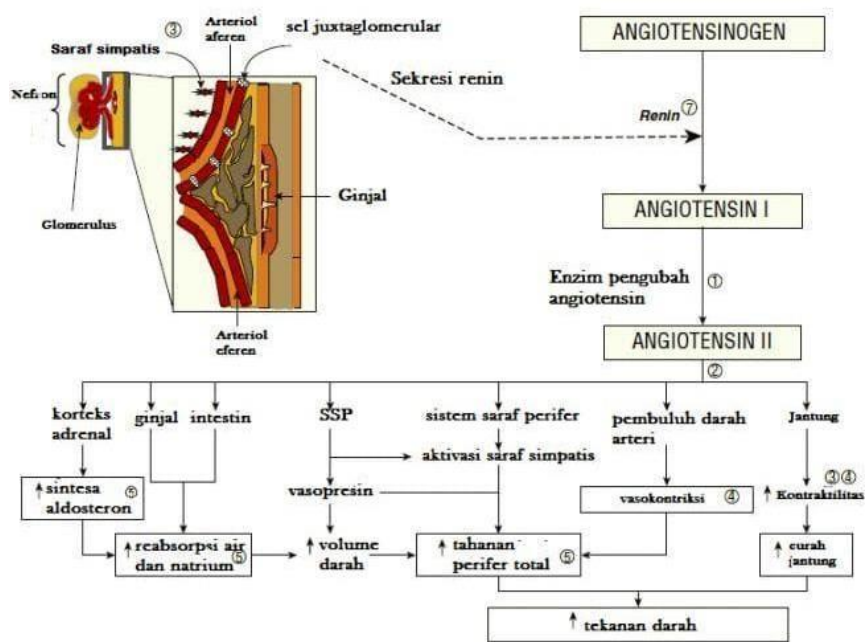
b) RAAS (*Renin-Angiotensin-Aldosterone-System*)

RAAS (*Sistem Renin Angiotensin Aldosterone*) 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/atau 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 2 Patogenesis Hipertensi

Sumber : (Dipiro et al., 2020)

c) Hormon Natriuretik

Hormon natriuretik bekerja dengan menghambat natrium dan kalium-adrenalin irifosfatase, yang mengganggu transportasi natrium melintasi membran sel. Gangguan bawaan pada kemampuan ginjal untuk mengeluarkan natrium dapat menyebabkan peningkatan volume darah. Sebagai respons kompensasi, peningkatan kadar hormon natriuretik dalam darah dapat secara teoritis meningkatkan ekskresi natrium dan air melalui urin. Namun, hormon yang sama ini juga diduga dapat menghambat transportasi aktif natrium keluar dari sel otot polos arteriola. Peningkatan konsentrasi natrium di dalam sel akhirnya akan meningkatkan tonus vaskular dan tekanan darah (DiPiro *et al.*, 2020).

d) Resistensi Insulin dan Hiperinsulinemia

Perkembangan hipertensi dan gangguan metabolit terkait dikenal sebagai sindrom metabolik. Secara teori, peningkatan kadar insulin dapat menyebabkan hipertensi melalui peningkatan resistensi natrium oleh ginjal dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Selain itu, insulin memiliki efek mirip hormon pertumbuhan yang dapat merangsang hipertrofi sel otot polos vaskular. Insulin juga dapat meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan kadar kalsium intraseluler, yang berujung pada peningkatan resistensi vaskular. Meskipun mekanisme pasti yang menghubungkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia dengan hipertensi belum sepenuhnya dipahami, hubungan ini cukup kuat, karena banyak kriteria yang digunakan untuk mendefinisikan sindrom metabolik (seperti hipertensi, obesitas, abdominal, dislipidemia, dan peningkatan kadar glukosa puasa) sering ditemukan pada pasien hipertensi (DiPiro *et al.*, 2020).

e) Regulasi Neuronal

Sistem saraf pusat dan otonom berperan penting dalam pengaturan tekanan darah arteri. Sejumlah reseptor yang dapat meningkatkan atau menghambat pelepasan norepinefrin terletak di permukaan presinaptik terminal simpatetik. Reseptor presinaptik α dan β berfungsi dalam mekanisme umpan balik positif dan negatif terhadap vesikel norepinefrin di ujung neuron. Stimulasi reseptor presinaptik α (α_2) menghambat pelepasan norepinefrin, sedangkan stimulasi reseptor presinaptik β memfasilitasi pelepasan norepinefrin (DiPiro *et al.*, 2020).

Serat neuron simpatetik yang menginervasi reseptor α dan β di permukaan sel efektor. Stimulasi reseptor postsinaptik α (α_1) pada arteriola dan venula menyebabkan vasokonstriksi. Ada dua jenis reseptor β postsinaptik. β_1 dan β_2 . Kedua jenis reseptor ini ada di semua jaringan yang diinervasi sistem saraf simpatik, tetapi, pada beberapa jaringan, β_1 lebih dominan, sedangkan pada jaringan lain, β_2 lebih dominan. Stimulasi β_1 di jantung meningkatkan frekuensi detak jantung dan kontraktilitas, sedangkan stimulasi β_2 pada pembuluh darah menyebabkan vasodilatasi (DiPiro *et al.*, 2020).

Sistem refleksi baroreseptor adalah mekanisme umpan balik negatif utama yang mengatur aktivitas simpatik. Baroreseptor adalah ujung saraf yang terletak pada dinding arteri besar, terutama pada arteri karotis dan lengkung aorta. Perubahan tekanan arteri secara cepat mengaktifkan baroreseptor yang kemudian mengirimkan impuls ke batang otak melalui saraf kranial kesembilan dan saraf vagus. Dalam sistem refleksi ini, penurunan tekanan darah arteri merangsang baroreseptor yang menyebabkan vasokonstriksi refleks serta peningkatan frekuensi dan kekuatan kontraksi jantung. (DiPiro *et al.*, 2020).

Stimulasi pada bagian tertentu sistem saraf pusat, seperti nukleus, straktus solitanus, nukleus vagal, dan pusat vasomotor, dapat mempengaruhi tekanan darah. Misalnya, stimulasi α_2 -adrenergik menurunkan tekanan darah melalui inhibisi pusat vasomotor, sementara angiotensin II meningkatkan aktivitas simpatis, yang dapat menaikkan tekanan darah. Mekanisme ini berfungsi untuk mengatur tekanan darah dan menjaga homeostatis. Gangguan pada komponen utama seperti serat saraf otonom, reseptor adrenergik, baroreseptor, atau sistem saraf pusat dapat menyebabkan hipertensi kronis (DiPiro *et al.*, 2020).

f) Komponen Autoregulasi Perifer

Gangguan dalam sistem autoregulasi ginjal atau jaringan dapat berkontribusi pada hipertensi. Adanya kelainan pada ginjal dalam mengeliminasi natrium dapat terjadi lebih dahulu, yang kemudian mengarah pada penyesuaian proses autoregulasi jaringan, sehingga meningkatkan tekanan darah arteri. Ginjal umumnya menjaga tekanan darah normal melalui mekanisme adaptif volume tekanan. Saat tekanan darah menurun, ginjal merespons dengan meningkatkan retensi natrium dan air, yang menyebabkan peningkatan volume plasma dan tekanan darah. Sebaliknya, ketika tekanan darah melebihi normal, ginjal meningkatkan ekskresi natrium dan air untuk mengurangi volume plasma dan curah jantung, yang membantu menjaga kestabilan tekanan darah (DiPiro *et al.*, 2020).

Autoregulasi lokal berperan menjaga oksigenasi jaringan. Saat permintaan oksigen jaringan normal atau rendah, arteriola tetap berkonstriksi. Namun, ketika permintaan metabolik meningkat, arteriola mengalami vasodilatasi, yang menurunkan resistensi vaskular perifer dan meningkatkan aliran darah serta pengiriman oksigen ke jaringan (DiPiro *et al.*, 2020).

Gangguan pada mekanisme adaptif ginjal dapat menyebabkan peningkatan volume plasma dan aliran darah ke jaringan perifer meskipun tekanan darah tetap normal. Untuk mengimbangi peningkatan aliran darah ini, proses autoregulasi lokal yang menyebabkan vasokonstriksi akan aktif. Efek ini meningkatkan resistensi vaskular perifer, dan jika berlangsung lama, dapat menyebabkan penebalan dinding arteriola. Hal ini menjelaskan komponen patofisiologis yang sering ditemukan pada pasien dengan hipertensi esensial, dimana peningkatan resistensi perifer menjadi temuan utama (DiPiro *et al.*, 2020).

g) Mekanisme Endotel Vaskular

Endotel vaskular dan otot polos berperan penting dalam mengatur tonus pembuluh darah dan tekanan darah. Regulasi ini dilakukan melalui zat vasoaktif yang disintesis oleh sel-sel endotel. Kekurangan sistem vasodilator lokal (seperti prostasiklin dan bradikinin) atau kelebihan vasokonstriktor (seperti angiotensin II dan endotelin I) dapat berkontribusi pada hipertensi esensial, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular lainnya (DiPiro *et al.*, 2020).

Nitric oxide yang diproduksi oleh endotel berfungsi merelaksasi otot polos vaskular dan merupakan vasodilator yang sangat kuat. Sistem *nitric oxide* memainkan peran penting dalam pengaturan tekanan darah arteri. Pada pasien hipertensi, kekurangan *nitric oxide* dapat menyebabkan vasodilatasi yang tidak memadai (DiPiro *et al.*, 2020).

h) Elektrolit dan Faktor Kimia Lainnya

Asupan natrium yang berlebih berhubungan dengan hipertensi. Hal ini diduga terkait dengan peningkatan hormon natriuretik yang beredar, yang menghambat transportasi natrium intraseluler, meningkatkan reaktivitas vaskular, dan pada akhirnya meningkatkan tekanan darah. Kekurangan kalsium juga dapat mengganggu keseimbangan kalsium antara ruang intraseluler dan ekstraseluler, meningkatkan kadar kalsium intraseluler, serta mengubah fungsi otot polos vaskular, yang pada gilirannya meningkatkan resistensi vaskular perifer. Selain itu, fluktuasi kadar kalium juga dapat mempengaruhi tekanan darah, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Kekurangan kalium dapat meningkatkan resistensi vaskular perifer (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2.5 Klasifikasi Hipertensi

Tekanan darah biasanya dinyatakan dengan format sistolik per diastolik. Misalnya 120/80 mmHg. Batas minimum tekanan darah yang aman diperlukan untuk memastikan perfusi yang cukup ke organ vital tanpa menimbulkan gejala hipotensi. Batas ini umumnya lebih dari 90 mmHg untuk sistolik dan 60 mmHg untuk diastolik, meskipun nilai ini dapat bervariasi pada setiap individu (Brzezinski, 2017).

Tabel 2 Hasil pengukuran Tekanan Darah pada Individu Usia 18 Tahun ke Atas

Tekanan Sistolik/Diastolik (mmHg)	Kategori
>120/<80	Optimal
120-129/80-84	Normal
130-139/85-89	Normal tinggi
140-159 /90-99	Hipertensi stage 1
160-179/100-109	Hipertensi stage 2
>180/ >110	Hipertensi stage 3

. (Brzezinski, 2017 ; Kemenkes RI, 2021).

2.2.6 Klasifikasi hipertensi berdasarkan jenisnya

- Hipertensi Primer

Faktor genetik diperkirakan memiliki peran penting dalam timbulnya hipertensi primer, dengan adanya gangguan pada keseimbangan natrium atau jalur regulasi tekanan darah lainnya. Ada bentuk disfungsi tekanan darah yang bersifat monogenik dan poligenik yang dapat menjadi penyebab hipertensi esensial. Banyak dari varian genetik ini terkait dengan gen-gen yang mempengaruhi keseimbangan natrium, sementara mutasi genetik yang mempengaruhi ekskresi kalikrein urin, pelepasan nitrogen oksida, serta ekskresi aldosteron dan pengaruh pada kelenjar adrenal lainnya juga berkontribusi (DiPiro *et al.*, 2020).

- Hipertensi Sekunder

Pada sebagian besar kasus, disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronis patah atau penyakit renovaskular merupakan penyebab sekunder yang paling umum. Beberapa jenis obat, baik yang bekerja langsung maupun tidak langsung, dapat menyebabkan atau memperburuk hipertensi dengan meningkatkan tekanan darah. Tabel 15-1 menunjukkan agen-agen yang paling sering terlibat. Beberapa diantaranya merupakan produk herbal, yang meskipun bukan obat dalam pengertian teknis, telah didefinisikan sebagai penyebab sekunder. Jika penyebab sekunder ditentukan, langkah pertama dalam penggunaan adalah menghilangkan agen penyebab (jika memungkinkan) atau mengobati/memperbaiki kondisi komorbid yang mendasarinya (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2.7 Gejala dan Diagnosa

a. Gejala Hipertensi

Bagi sebagian orang, hipertensi tidak menunjukkan adanya gejala selama bertahun-tahun. Ketika gejala mulai muncul, seringkali gejalanya tidak spesifik dan bersifat umum. Namun, gejala yang biasa seperti sakit kepala, pusing, insomnia, dan detak jantung yang cepat bisa terjadi bersama dengan gejala yang lebih jarang seperti mual, kecemasan, dan mimisan. Di antara gejala-gejala tersebut, sakit kepala adalah keluhan yang paling umum dialami oleh pasien hipertensi (Kowalski *et al.*, 2023).

b. Diagnosis Hipertensi

Berdasarkan panduan *Joint National Comminston* (JNC), diagnosis hipertensi biasanya ditegakkan melalui pengukuran tekanan darah (TD) sebesar 140/90 mmHg atau lebih pada tiga kali pemeriksaan terpisah, dengan interval minimal satu minggu, pada pasien dibawah usia 60 tahun (150/90 mmHg bagi pasien diatas 60 tahun). Penilaian sebelum terapi mencakup pengukuran TD berulang, riwayat kesehatan, pemeriksaan fisik untuk mengevaluasi faktor resiko, serta tes laboratorium untuk mendeteksi kemungkinan kerusakan organ. Pasien yang menerima kemoterapi perlu pemantauan TD secara ketat selama pengobatan (setiap minggu pada siklus pertama, kemudian setiap 2-3 minggu jika terapi beresiko tinggi menyebabkan hipertensi. Pemantauan dapat dilakukan melalui kunjungan mingguan ke fasilitas medis atau melakukan pemantauan dirumah menggunakan alat manset lengan yang terstandar. Edukasi pasien juga penting, dan pasien dianjurkan berkonsultasi dengan dokter setidaknya seminggu sekali untuk melaporkan kenaikan tekanan darah yang tidak biasa agar segera dapat ditangani

(Williams, *et al.*, 2018).

2.2.8 Tatalaksana Pengobatan

A. Terapi Farmakologi

Pemilihan obat antihipertensi awal bergantung pada tingkat kenaikan tekanan darah dan adanya indikasi khusus. Untuk sebagian besar pasien, dengan diagnosis baru hipertensi tahap 1, penghambatan awal dianjurkan dimulai dengan satu obat antihipertensi hari pertama. Terapi kombinasi dengan dua obat lini pertama lebih disarankan sebagai langkah awal pada pasien dengan hipertensi baru yang mengalami kenaikan tekanan darah lebih tinggi (tahap 2) (DiPiro *et al.*, 2020).

- ACEi (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*)

Inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) merupakan obat lini pertama untuk hipertensi. ACE berperan dalam produksi angiotensin II yang penting dalam regulasi tekanan darah arteri. Enzim ini ditemukan di banyak jaringan, terutama di sel endotel, yang menjadikannya lokasi utama produksi angiotensin II pada pembuluh darah, bukan di ginjal. ACE inhibitor menghambat enzim ini (juga dikenal sebagai bradikininase), sehingga menghalangi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang merangsang sekresi aldosteron, meningkatkan reabsorpsi natrium dan air serta mengurangi kalium. Dengan menghambat ACE, terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron (DiPiro *et al.*, 2020).

ACE inhibitor juga menghambat degradasi bradikinin dan meningkatkan produksi zat vasodilator lain seperti prostaglandin, E2, dan prostasiklin. Penggunaan ACE inhibitor pasien dengan renin plasma normal membuktikan

bahwa bradikinin dan produksi ACE di jaringan memiliki peran penting dalam hipertensi. Peningkatan bradikinin memperkuat efek penurunan tekanan darah dari ACE inhibitor, namun juga menyebabkan efek samping berupa batuk kering (DiPiro *et al.*, 2020).

Efek samping ACE inhibitor meliputi hiperkalemia, gagal ginjal akut, penurunan GFR, angioedema, dan batuk kering. Hiperkalemia dapat terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau yang mengonsumsi obat lain seperti diuretik penghemat kalium. Gagal ginjal akut lebih beresiko pada pasien dengan stenosis arteri ginjal. Batuk kering yang disebabkan oleh penghambatan degradasi bradikinin dapat mengganggu kenyamanan pasien. Selain itu, ACE inhibitor juga dikontraindikasikan pada kehamilan dan dapat meningkatkan kadar litium dalam darah, sehingga perlu pemantauan ketat. Contoh obat ini adalah kaptopril, lisinopril, ramipril, enalapril, dan lain-lain (DiPiro *et al.*, 2020).

- ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*)

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 atau “*tissue ACE*”. inhibitor ACE hanya menghambat efek angiotensin II yang diproduksi melalui RAAS, sementara ARB menghalangi angiotensin II dari semua jalur. ARB bekerja dengan memblokir langsung reseptor angiotensin II tipe I yang mengatur efek-efek angiotensin II, seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan hormon antidiuretik, dan penyempitan arteriola aferest 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 memengaruhi pemecahan bradikinin yang berarti beberapa efek bermanfaat seperti vasodilatasi dan regresi hipertrofi limfosit tidak terlihat pada terapi ARB. ARB memiliki kejadian efek samping setelah 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, dari pasien yang mengonsumsi obat yang meningkatkan resiko hipotensi berlaku untuk ARB. Contoh obat ini adalah fosartan, candesartan, dan lain-lain (DiPiro *et al.*, 2020).

- 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 memblok saluran tipe L, yang mengarah pada vasodilatasi koroner dan perifer. Dua subkelas CCB, dihidropiridin dan nondihidropiridin, secara farmakologis sangat berbeda satu sama lain. Efektivitas antihipertensi serupa pada kedua subkelas ini, tetapi mereka berbeda dalam efek farmakodinamik lainnya. Nondihidropiridin mengurangi laju denyut jantung dan memperlambat kondisi 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 ini 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).

- Diuretik Tiazid

Diuretik tiazid, merupakan obat lini pertama untuk hipertensi. Terdapat empat jenis diuretik yang digunakan dalam pengobatan hipertensi: tiazid, loop, penghemat kalium, dan antagonis aldosteron. Diuretik penghambat kalsium meskipun merupakan agen antihipertensi yang lemah, dapat memberikan efek tambahan bila digunakan bersama diuretik tiazid atau loop (DiPiro *et al.*, 2020)

Diuretik tiazid menggerakkan natrium dan air dari dinding arteriolar. Efek ini mengurangi penumpukkan cairan intraseluler yang berlebihan, yang dapat mempersempit 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 menggerakkan natrium dan air dari dinding arteriolar. Efek ini mengurangi penumpukkan cairan intraseluler yang berlebihan, yang dapat mempersempit 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 sebaiknya diberikan di pagi hari jika dosis sekali sehari, dan pagi serta sore jika dosis dua kali sehari, untuk mengurangi resiko 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 *chlorthalidone* 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 hipokalemia, hipomagnesemia, hiperkalemia, hiperurisemia, hiperglikemia, dislipidemia, dan disfungsi seksual (DiPiro *et al.*, 2020)

- *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 kejadian kardiovaskular (CV) dibandingkan agen lain saat digunakan sebagai obat pertama pada pasien tanpa 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 *negative chronotropic* dan *negative inotropic*, yang sebagian menjelaskan efek antihipertensinya. Selain itu, β -Blocker dengan aktivitas simpatomimetik intrinsik tidak mempengaruhi CO tetapi tetap menurunkan tekanan darah dengan mengurangi resistansi 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 memperburuk klaudikain intermiten atau fenomena Raynaud, serta mengganggu pemulihan hipoglikemia pada pasien diabetes. Selain itu, penghentian mendadak β -Blocker dapat menyebabkan hipertensi rebound, yaitu lonjakan tekanan darah yang berbahaya, sehingga penggunaannya memerlukan pengawasan ketat. Karena mekanisme kerjanya yang lebih berfokus 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 koroner, 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)

- Diuretik Loop

Diuretik loop bukanlah pilihan pertama untuk mengobati hipertensi. Namun, dilihat dari mekanisme kerjanya, diuretik loop bekerja dengan meningkatkan pengeluaran natrium di bagian meduler 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 kongesif serta kondisi edema non-kardiak lainnya, seperti pada penyakit hati dan ginjal. Efek samping yang mungkin terjadi berkaitan dengan ketidakseimbangan elektrolit, sehingga menyebabkan hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, dan hipokloremia. Reaksi metabolik yang merugikan lainnya adalah dehidrasi, hiperurisemia, dan hiperlipidemia. Contoh obat golongan ini adalah furosemid, binnelamid, (Kerling, *et al*, 2023).

- α 1-blocker

α 1-blocker, seperti doxazosin, memiliki beberapa manfaat dalam pengobatan hipertensi, termasuk pengaruhnya pada sistem adrenergik dan metabolisme glukosa. Namun, α 1-blocker kurang efektif jika dibandingkan dengan obat lain seperti thiazide diuretic, karena obat ini dapat meningkatkan resiko gagal jantung. Sehingga tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi. Namun, α 1-blocker masih berguna pada pasien dengan hiperplasia prostat jinak dan hipertensi resisten. Penggunaan α 1-blocker terbatas dan lebih tepat untuk kondisi hipertensi yang kompleks atau terkait dengan gangguan lain (Li, Y., *et al*. 2022).

- Vasodilator

Vasodilator bekerja untuk mengatasi hipertensi dengan cara merelaksasi otot polos arteriol, yang mengurangi resistensi vaskular sistemik. Beberapa obat seperti natrium nitroprusid dan nitrat juga memiliki efek relaksasi pada vena. Penurunan resistensi arteri ini memicu respons kompensasi yang dimediasi oleh baroreseptor, sistem saraf simpatik, dan sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS). Kelompok obat vasodilator ini termasuk vasodilator oral seperti hidralazin dan minoksidil, serta vasodilator parenteral seperti nitroprusid, diazoksid, dan fenoldopam, yang digunakan untuk mengatasi hipertensi darurat (Katzung, 2012).

B. Terapi non-farmakologi

Mengelola hipertensi secara efektif mencakup perubahan gaya hidup seperti olahraga, penurunan berat badan, pengaturan pola makan rendah garam, pembatasan alkohol, berhenti merokok, dan manajemen stres untuk membantu menurunkan tekanan darah. 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 (Putra, *et al.*, 2024).

2.2.9. Agen Induktor

- Prednison

Prednison adalah glukokortikoid sintesis antiinflamasi yang berasal dari 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 system renin-angiotensin dan system saraf simpatis, keduanya berperan dalam regulasi tekanan darah (Godeau, *et al.*, 2016).

- Natrium Klorida (NaCl)

Natrium klorida (NaCl) dianggap sebagai faktor utama yang dapat dikendalikan dalam mempengaruhi peningkatan tekanan darah (BP). Konsumsi garam yang berlebihan meningkatkan kadar Na^+ dalam cairan serebrospinal (CSF), yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas saraf simpatik (SNA). Aktivitas SNA memicu vasokonstriksi, atau penyempitan pembuluh darah, yang berujung pada peningkatan tekanan darah (BP). Na^+ dalam CSF (*Cerebrospinal Fluid*) terdeteksi oleh organ sirkumventrikular di otak, yang kemudian memicu sekresi ouabain (EO). EO ini berperan dalam memperkuat jalur yang mengatur SNA (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).

2.3 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 system renin angiotensin aldosteron. Intake garam dan faktor lainnya. Tipe-tipe model hewan hipertensi yaitu :

1. Model genetic

Model genetic dapat secara spontan maupun transgenic. Model spontan disebabkan oleh faktor generic 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 (Whitworth, *et al.*, 1995). Model transgenic dikembangkan dengan menempatkan gen yang bertanggung jawab sebagai sintesis ranin ke dalam genom tikus. Gen ini dinamakan Ren-2 yang berasal dari tikus (Kawasaki, *et al.*, 2019).

2. Hipertensi endokrin

Hewan di induksi 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 (Williams, *et al.*, 2020).

3. Hipertensi dengan penyimpanan 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 (Hsu, *et al.*, 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. (Bruno, *et al.*, 2018).

5. Hipertensi oleh faktor lingkungan

Model ini dengan cara pemberian stres, menggunakan lampu yang berkedip, pengungkit, suara keras dan rangsangan panas atau dingin. Aktivitas system saraf simpatik dan RAAS dapat berpengaruh terhadap tekanan darah (Bruno, *et al.*, 2018).

- Hewan Uji

Berbagai hewan seperti tikus, mencit, 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 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).

2.4 Ekstraksi

2.4.1 Definisi Ekstraksi

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 atau dari senyawa dan pelarut. Berbagai macam pelarut organik ataupun air dapat digunakan untuk ekstraksi (Nugroho, 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).

2.4.2 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 (Nugroho, 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 (Nugroho, 2017).

c. Reflux

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 (Nugroho, 2017).

d. Sokletasi

Prinsip ekstraksi dengan metode soxhlet melibatkan bahan yang telah dihancurkan dan dibungkus dalam kertas saring, lalu dimasukkan kedalam alat soxhlet. Pelarut ditempatkan pada labu soxhlet 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 (Nugroho, 2017).

2.5 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)

2.6 Rotary Evaporator

Rotary evaporator adalah alat laboratorium yang digunakan untuk menghilangkan atau memekatkan pelarut (solvent) dari sampel dengan efisiensi tinggi. Prinsip kerjanya menggabungkan vakum, panas, dan rotasi untuk mempercepat proses penguapan sambil menjaga stabilitas senyawa yang sensitif terhadap panas. Prinsip dasar kerja:

1. Pengurangan Tekanan (Vakum)
 - a) Sistem dikaitkan dengan pompa vakum sehingga tekanan di dalam labu penguapan turun.
 - b) Tekanan rendah menurunkan titik didih pelarut, sehingga pelarut menguap pada suhu lebih rendah dari titik didih normalnya.
2. Rotasi Labu
 - a) Labu alas bulat diputar pada kecepatan tertentu.
 - b) Rotasi ini membuat larutan membentuk film tipis dan luas pada dinding labu, sehingga luas permukaan penguapan meningkat dan laju evaporasi lebih cepat.
3. Pemanasan Terkontrol
 - a) Labu direndam di water/oil bath yang suhunya diatur secara konstan.
 - b) Panas ini memberikan energi yang dibutuhkan untuk menguapkan pelarut.
4. Kondensasi
 - a) Uap pelarut yang terbentuk dialirkan ke kondensor (coil) yang didinginkan.
 - b) Uap menjadi cair dan terkumpul di labu penampung (receiver flask).