BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Mangkokan (*Polyscias scutellaria* (Burm.f.) Fosberg)

2.1.1 Klasifikasi Mangkokan



Gambar 1. Tanaman Mangkokan

Sumber: https://www.nparks.gov.sg/florafaunaweb/flora/4/5/4594

Klasifikasi tanaman mangkokan menurut Evangeline *et al* (2024) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Filum : Anthophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Apiales

Famili : Araliaceae

Genus : *Polyscias*

Spesies : *Polyscias scutellaria* (Burm.f.) Fosberg

2.1.2 Nama lain tanaman

a. Nama daerah

Tanaman Mangkokan di beberapa daerah memiliki nama yang berbeda-beda, seperti Godong Mangkok (Jawa), Kapor Mangkok (Bali), Mangkur (Sumatera Barat), balu-balu (Nias), Daun Mangkok (Bugis dan Makassar), Kalimantan (Daun Kerok) (Usda N., 2023).

b. Sinonim

Tanaman mangkokan memiliki banyak sinonim, seperti *Aralia cochleata* Lam, *Aralia rotunda* W.Bull, *Crassula scutellaria* Burm.f, *Aralia rotundifolia* hort. ex Truff, *Hedera cochleata (*Lam*.) Sweet, Hedera latifolia* Wight & Arn*,* Nothopanax cochleatus (Lam.) Miq, *Nothopanax scutellarius* (Burm.f.) Merr*, Nothopanax tricochleatus* (Lam) Miq*, Panax cochleatus* (Lam.) DC*, Panax heyneanus* Wall. ex G.Don*, Panax rotundatus* B.S.Williams, *Panax rumphii* Hassk, *Panax scutellarioides* Reinw. Ex Blume, *Paratropia latifolia* (Wight & Arn.) K.Koch, *Polyscias tricochleata* (Miq.) Fosberg, Polyscias *scutellarioides (*Reinw. Ex Blume) M.R.Almeida (Evangeline *et al*., 2024).

2.1.3 Morfologi Tanaman

Tanaman mangkokan merupakan salah satu spesies tanaman semak yang umumnya tumbuh di iklim hangat dan tidak tahan terhadap suhu dingin. Semak ini biasanya mencapai tinggi 2–7 meter, tergantung varietasnya, dan bersifat andromonoesis. Daunnya membesar di pangkal dan membungkus batang, bersayap dengan membran, serta tersusun 1-atau 2-pinnata. Tangkai daun utama panjangnya 30–35 cm, sedangkan tangkai anak daun 1–5 cm. Teksturnya seperti kertas hingga

agak menyerupai kulit, ujung bulat, pangkal sedikit berbentuk hati atau cembung, dan tepinya hampir seluruh, kadang bergerigi kasar atau sedikit bergerigi dengan gigi pendek (Evangeline *et al*., 2024).

2.1.4 Habitat dan Penyebaran

Tanaman mangkokan berasal dari pulau-pulau di Samudra Pasifik, terutama Papua Nugini dan pulau-pulau sekitarnya, serta tersebar di India, Amerika Tengah, dan Afrika. Daun dan bagian tanaman ini sering dimanfaatkan untuk keperluan obat tradisional dan hiasan (Evangeline *et al.,* 2024).

2.1.5 Kandungan Kimia

Analisis fitokimia pada berbagai bagian *Polyscias scutellaria* (Burm.f.) Fosberg menunjukkan adanya beragam metabolit sekunder, seperti lignan, turunan sianogen, sterol, senyawa fenolik, minyak atsiri, poliasetilena, dan saponin (Sliwinka, 2021). Hasil isolasi senyawa murni mengungkap ekstrak mangkokan mengandung *rutin, quercetin-3β-D-glukosida, quercetin, kaempferol, asam oleanolat,* dan *(-)-kariofilen oksida,* serta *sembilan senyawa flavonoid, lima terpena, tujuh asam fenolat,* dan *lignan* (Budiono et al., 2023). Kandungan fenolik total dilaporkan masing-masing 16,35, 24,49, dan 15,37 mg GAE/g, sedangkan flavonoid total 59,89, 63,66, dan 58,42 mg QE/g untuk ekstrak kering air, 70% etanol, dan etanol (Budiono *et al*., 2023).

Tabel 1. Identifikasi Senyawa Kimia Daun Mangkokan

No	Identifikasi Senyawa	Rumus Molekul
1.	Flavonoid *Flavonol* • *rutin* • *quercetin-3β-D-glukosida* • *quercetin* • *kaempferol* • *asam oleanolat*	 • $C_{27}H_{30}O_{16}$ • $C_{21}H_{20}O_{12}$ • $C_{15}H_{10}O_7$ • $C_{21}H_{20}O_{11}$ • $C_{15}H_{10}O_6$
2.	Terpen Monoterpen • *D-(þ)-Camphor* Triterpenes • *Ursolicacid* Sesquiterpenes • *Caryophyllene oxide*	 • $C_{10}H_{16}O$ • $C_{30}H_{48}O_3$ • $C_{15}H_{24}O$
3.	Asam Fenolik • *Caffeicacid* • *2-hydroxycinnamicacid* • *Chlorogenic Acid* • *Ferulic Acid*	 • $C_9H_8O_4$ • $C_9H_8O_3$ • $C_{16}H_{18}O_9$ • $C_{10}H_{10}O_4$
4.	Lignan • *Matairesinol*	 • $C_{20}H_{22}O_6$

2.1.6 Khasiat dan Efek Farmakologis

Tanaman mangkokan memiliki khasiat sebagai anti-inflamasi, anti-toksin, antibakteri, antivirus, anti-disenterik, anti-neuralgia, antirematik, dan diuretik. Secara tradisional, daun mangkokan telah banyak digunakan untuk mengobati radang payudara, demam, sakit kepala, sembelit serta membantu penyembuhan luka. Hasil penelitian lain melaporkan daunnya memiliki aktivitas lain seperri

antidiabetes dan meningkatkan produksi ASI (Arockiadoss *et al*., 2025; Budiono *et al.,* 2023)

2.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses memisahkan senyawa dari simplisia dengan menggunakan pelarut yang sesuai berdasarkan prinsip "*like dissolves like*". Prinsip ini menyatakan bahwa pelarut polar akan melarutkan senyawa polar, sementara pelarut nonpolar akan melarutkan senyawa nonpolar, sehingga pemilihan pelarut sangat menentukan keberhasilan ekstraksi (Kiswandono, 2011).

2.2.1 Jenis – Jenis Metode Ekstraksi

Menurut Fernanda (2019) metoda ekstraksi dibedakan menjadi sebagai berikut:

a. Metode Ekstraksi dingin

1. Maserasi

Maserasi adalah metode penyarian yang paling sederhana, yaitu dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif tersebut kemudian larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dan di luar sel. Akibatnya, larutan yang lebih pekat terdorong keluar dari sel. Proses ini berlangsung berulang hingga akhirnya tercapai keseimbangan konsentrasi antara bagian dalam dan luar sel.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah metode penyarian simplisia dengan cara mengalirkan pelarut secara perlahan melalui serbuk simplisia yang ditempatkan di dalam perkolator. Tujuan perkolasi adalah mengekstraksi seluruh zat berkhasiat, baik yang tahan maupun tidak tahan terhadap pemanasan. Dalam proses ini, cairan penyari dialirkan dari bagian atas dan bergerak ke bawah melewati serbuk, sehingga mampu melarutkan zat aktif hingga mencapai keadaan jenuh. Gerakan pelarut ke bawah terjadi karena gaya gravitasi dari cairan itu sendiri dan cairan yang berada di atasnya, dikurangi oleh gaya kapiler yang cenderung menahan aliran tersebut.

b. Metode Ekstraksi Panas

1. *Refluxs*

Refluks adalah metode sintesis senyawa anorganik yang digunakan ketika pelarut yang dipakai bersifat volatil, sehingga jika dipanaskan secara biasa akan cepat menguap sebelum reaksi selesai. Dalam metode ini, pelarut yang menguap akibat pemanasan akan didinginkan oleh kondensor hingga mengembun kembali dan turun lagi ke dalam wadah reaksi, sehingga jumlah pelarut tetap terjaga selama proses berlangsung. Selain itu, aliran gas nitrogen (N_2) digunakan untuk mencegah masuknya uap air maupun oksigen, terutama pada sintesis senyawa organologam yang sangat reaktif terhadap udara.

2. Sokletasi

Sokletasi adalah metode pemisahan komponen dalam bahan padat melalui proses penyarian berulang menggunakan pelarut tertentu, sehingga komponen yang diinginkan dapat terisolasi seluruhnya. Proses ini umumnya menggunakan pelarut

organik. Saat pelarut dipanaskan, uap yang terbentuk akan naik, kemudian didinginkan sehingga mengembun dan terus-menerus menetes ke sampel. Secara berkala, pelarut yang telah melarutkan senyawa target kembali mengalir ke labu, membawa komponen kimia yang hendak diisolasi. Larutan yang terkumpul kemudian diuapkan dengan rotary evaporator untuk memisahkan pelarut dari senyawa hasil ekstraksi. Dengan demikian, senyawa organik dalam bentuk cair maupun padat yang terdapat dalam bahan padat dapat diekstraksi dengan efektif (Agita dan Thaha, 2017).

3. Infusa

Infusa adalah metode ekstraksi menggunakan pelarut air. Selama proses berlangsung, suhu air harus dipertahankan pada 90°C selama 15 menit. Perbandingan antara bahan dan pelarut adalah 1:10, sehingga jika bahan sebanyak 100 gram digunakan, diperlukan 1000 ml air. Prosedur umumnya dilakukan dengan memanaskan serbuk bahan dalam panci berisi air hingga suhu mencapai 90°C, kemudian dipertahankan selama 15 menit sambil sesekali diaduk. Setelah selesai, larutan disaring selagi panas menggunakan kain flanel, lalu ampasnya disiram dengan air panas hingga diperoleh volume akhir yang diinginkan. Namun, jika bahan mengandung minyak atsiri, proses penyaringan dilakukan setelah larutan mendingin.

2.3 Sistem Kardiovaskular

Sistem kardiovaskular merupakan sistem organ yang terdiri atas pembuluh darah, jantung, dan jaringan pendukung yang berfungsi mengangkut oksigen, nutrisi, hormon, serta berbagai zat penting ke seluruh tubuh. Sistem ini berperan penting dalam menjaga keseimbangan internal tubuh (homeostasis) dan mendukung fungsi berbagai organ. Di dalamnya terdapat beberapa jenis pembuluh darah yang masing-masing memiliki fungsi berbeda dalam proses peredaran darah (Kamada *et al.,* 2022).

2.3.1 Jantung

Jantung merupakan organ muskular berongga yang berfungsi sebagai pompa utama dalam sistem kardiovaskular. Organ ini terdiri atas empat ruang, yaitu atrium kiri dan kanan serta ventrikel kiri dan kanan. Proses kontraksi (sistol) dan relaksasi (diastol) menghasilkan tekanan yang mendorong aliran darah ke seluruh tubuh. Bagian kiri jantung memompa darah beroksigen dari paru-paru menuju sirkulasi sistemik, sedangkan bagian kanannya menerima darah yang rendah oksigen dari jaringan tubuh dan mengalirkannya kembali ke paru-paru untuk proses oksigenasi (Ames *et al.,* 2020).

2.3.2 Pembuluh Darah

Pembuluh darah berfungsi sebagai saluran transportasi darah dari dan menuju jantung, sekaligus membantu mengatur aliran darah dan tekanan darah melalui penyempitan dan pelebaran dinding pembuluh. Arteri membawa darah yang kaya oksigen dari jantung ke seluruh tubuh, sedangkan arteriola merupakan cabang kecil arteri yang mengatur aliran darah ke jaringan tertentu dengan

menyesuaikan diameter dinding ototnya. Kapiler adalah pembuluh darah terkecil yang menghubungkan arteriola dan venula, memungkinkan pertukaran oksigen, nutrisi, dan zat sisa metabolisme dengan jaringan tubuh. Venula menerima darah dari kapiler dan menyalurkannya ke vena, yang membawa darah kembali ke jantung untuk didaur ulang dan dioksigenasi kembali (Syed *et al*., 2023)

2.3.3 Tekanan Darah

Tekanan darah merupakan gaya yang diberikan darah pada dinding arteri dan dipengaruhi oleh curah jantung serta resistensi perifer. Tekanan ini mengalami fluktuasi seiring dengan kontraksi dan relaksasi jantung. Tekanan sistolik, yaitu tekanan maksimum saat ventrikel berkontraksi, dan tekanan diastolik, yaitu tekanan minimum saat ventrikel berelaksasi, menunjukkan kondisi fungsi jantung dan pembuluh darah (Chalik, 2016).

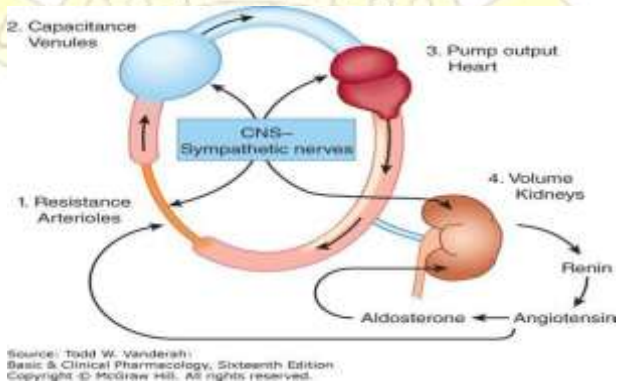
Tekanan (*Pulse pressure*) yaitu selisih antara tekanan sistolik dan diastolik yang berperan penting dalam menilai kesehatan kardiovaskular, karena fluktuasinya dapat memengaruhi organ target (Rooi *et al.,* 2024). Faktor-faktor yang memengaruhi tekanan darah antara lain curah jantung, volume darah, dan resistensi perifer, di mana peningkatan ketiganya dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, sedangkan penurunan ketiganya dapat menurunkan tekanan darah (Syaifuddin, 2011; Chalik, 2016).

2.3.4 Pengaturan Tekanan Darah

Berdasarkan konsep hidrolik, tekanan darah arteri (BP) sebanding dengan curah jantung (*cardiac output*/CO) dan resistensi aliran darah di arteriol prekapiler (*peripheral vascular resistance*/PVR) (Katzung *et al.,*2018)

$$BP = CO \times PVR$$

Pada individu sehat maupun penderita hipertensi, tekanan darah dipertahankan melalui pengaturan curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer yang berlangsung secara terus-menerus di beberapa bagian tubuh, seperti arteriol, venula pascakapiler, jantung, dan ginjal. Ginjal turut berperan dengan mengendalikan volume cairan dalam pembuluh darah. Mekanisme barorefleks yang dikendalikan sistem saraf otonom bekerja bersama sistem hormonal, termasuk sistem renin angiotensin aldosteron, untuk menjaga kestabilan tekanan darah pada keempat lokasi tersebut. Selain itu, zat-zat vasoaktif yang dilepaskan oleh endotel, seperti endotelin-1, juga berkontribusi dalam mengatur resistensi vaskular (Katzung *et al.,* 2018).



Gambar 2. Tempat-tempat Kontrol Tekanan Darah

Sumber : [Basic and Clinical Pharmacology 15e - Bertram G. Katzung, AnthonyJ.Trevor-Google Buku]

a. *Barorefleks Postural*

Barorefleks berfungsi menyesuaikan tekanan darah secara cepat, terutama saat terjadi perubahan posisi tubuh, seperti dari duduk ke berdiri. Aktivitas saraf simpatis dari pusat vasomotor medula berlangsung secara tonik, sementara baroreseptor akan merespons perubahan tekanan melalui peregangan dinding arteri. Ketika tekanan darah meningkat, baroreseptor teraktivasi dan menghambat keluaran simpatis. Sebaliknya, penurunan peregangan akan menurunkan aktivitas baroreseptor. Saat seseorang berdiri, baroreseptor mendeteksi penurunan tekanan akibat penumpukan darah di vena bagian bawah tubuh, sehingga impuls simpatis meningkat untuk menaikkan resistensi pembuluh darah, memperkuat curah jantung, dan menyebabkan konstriksi pembuluh kapasitans. Mekanisme ini meningkatkan aliran balik vena dan membantu mengembalikan tekanan darah ke kondisi normal. *Barorefleks* juga berperan saat terjadi penurunan tekanan darah akibat vasodilatasi atau berkurangnya volume darah (Katzung *et al*., 2018).

b. Respon Ginjal Terhadap Penurunan Tekanan Darah

Ginjal berperan dalam pengaturan tekanan darah jangka panjang dengan mengendalikan volume darah. Ketika tekanan perfusi ginjal menurun, terjadi perubahan distribusi aliran darah intrarenal yang diikuti peningkatan reabsorpsi garam dan air. Penurunan tekanan pada arteriol ginjal, bersama dengan stimulasi saraf simpatis melalui *adrenoreseptor β*, merangsang pelepasan renin. Renin kemudian meningkatkan pembentukan angiotensin II, yang menimbulkan vasokonstriksi langsung pada pembuluh resistensi serta merangsang sekresi aldosteron di korteks adrenal. Aldosteron selanjutnya meningkatkan reabsorpsi

natrium di ginjal sehingga volume darah intravaskular meningkat. Selain itu, vasopresin yang disekresikan oleh hipofisis posterior turut berperan dalam mempertahankan tekanan darah melalui efeknya pada retensi air (Katzung *et al*., 2018).

2.3.5 Klasifikasi Tekanan Darah

Tekanan darah umumnya dinyatakan dalam bentuk nilai sistolik per diastolik, seperti 120/80 mmHg. Untuk menjaga perfusi yang memadai pada organ-organ vital serta mencegah timbulnya gejala hipotensi, diperlukan batas tekanan darah minimum yang dianggap aman. Secara umum, nilai sistolik di atas 90 mmHg dan diastolik di atas 60 mmHg sudah mencukupi untuk mempertahankan aliran darah yang efektif, meskipun batas ini dapat berbeda pada setiap individu tergantung kondisi fisiologis dan respons tubuh masing-masing (Brzezinski, 2017). Klasifikasi tekanan darah menurut *American Heart Association* (2025) sebagai berikut:

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah

Kategori Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Pra-Hipertensi	120-129	<80
Hipertensi Stadium 1	130-139	80-89
Hipertensi Stadium 2	140 atau lebih	90 atau lebih
Hipertensi Berat (Jika Tanpa Gejala)	>180	>120
Darurat Hipertensi (Jika ada gejala seperti nyeri dada, sesak napas, mati	>180	>120

Kategori Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
rasa, kelemahan, perubahan penglihatan, atau sulit berbicara		

2.4 Hipertensi

2.4.1 Definisi

Hipertensi merupakan kondisi kronis yang ditandai oleh peningkatan tekanan darah arteri secara konsisten di atas nilai normal (≥140/90 mmHg), yang secara signifikan meningkatkan risiko munculnya penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung dan stroke. Studi terbaru menunjukkan bahwa risiko kardiovaskular meningkat seiring kenaikan tekanan darah, bahkan sebelum mencapai ambang batas 140/90 mmHg, sehingga tekanan darah sistolik di bawah 120 mmHg dan diastolik di bawah 80 mmHg dianggap sebagai target ideal. Peningkatan tekanan darah sistolik khususnya pada populasi lanjut usia, memiliki hubungan yang lebih kuat dengan kejadian kardiovaskular akibat berkurangnya elastisitas pembuluh darah dan adanya proses aterosklerosis. Hipertensi sistolik terisolasi, yang ditandai oleh tekanan darah sistolik tinggi dengan diastolik normal, juga lebih sering ditemukan pada individu lansia (Goodman G, 2006).

2.4.2 Epidemiologi

Prevalensi hipertensi secara keseluruhan tampak seimbang antara pria dan wanita, tetapi menunjukkan pola berbeda menurut usia. Pada individu di bawah 65 tahun, tekanan darah tinggi lebih sering terjadi pada pria, sedangkan pada usia 65–74 tahun, angka prevalensi hampir sama. Setelah usia 74 tahun, hipertensi lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria. Analisis menurut etnis menunjukkan prevalensi tertinggi pada kulit hitam non-Hispanik (59% pria, 56% wanita), diikuti oleh kulit putih non-Hispanik (47% pria, 41% wanita), Asia non-Hispanik (45% pria, 36% wanita), dan Hispanik (45% pria, 42% wanita). Tekanan darah cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, menjadikan hipertensi sangat umum pada lansia, dengan risiko seumur hidup bagi individu berusia 55 tahun ke atas yang awalnya memiliki tekanan darah normal mencapai lebih dari 90%. Sebagian besar pasien mengalami kenaikan tekanan darah secara bertahap sebelum diagnosis, yang umumnya terjadi antara usia 30 hingga 50 tahun (DiPiro *et al.,* 2020).

2.4.3 Etiologi

a. Hipertensi primer

Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak jelas penyebabnya dan ditandai oleh peningkatan beban kerja jantung akibat penyempitan pembuluh darah perifer. Kondisi ini mencakup lebih dari 90% kasus hipertensi dan muncul karena kombinasi berbagai faktor, termasuk faktor genetik, gaya hidup, dan pengaruh lingkungan (DiPiro *et al.,* 2020).

c. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang muncul akibat penyakit penyerta atau penggunaan obat tertentu, dan kasusnya lebih jarang dibanding hipertensi primer, dengan prevalensi sekitar 10%. Penyebab utamanya meliputi gangguan fungsi ginjal, seperti penyakit ginjal kronis berat atau penyakit renovaskular. Selain itu, beberapa obat atau zat tertentu dapat meningkatkan tekanan darah secara langsung maupun tidak langsung, memperburuk kondisi hipertensi yang ada. Penanganannya difokuskan pada penghentian faktor penyebab jika memungkinkan, serta mengobati kondisi penyerta yang mendasarinya (DiPiro *et al*., 2020).

2.4.4 Manifestasi Klinis

Gejala klinis yang paling umum muncul pada penderita hipertensi meliputi rasa pegal pada tengkuk, pusing, mual, muntah, peningkatan tekanan darah, dan sakit kepala. Namun, pada beberapa kasus, hipertensi dapat berlangsung tanpa gejala yang jelas selama bertahun-tahun sehingga sering terdeteksi secara tidak sengaja. Pada pemeriksaan fisik rutin, biasanya tidak ditemukan kelainan selain peningkatan tekanan darah, yang menjadi indikator utama adanya hipertensi **(**DiPiro *et al.,* 2020).

2.4.5 Patofisiologi

1. Sistem Renin Angiostensin Aldosteron (RAAS)

Mekanisme RAAS (*Renin-Angiotensin-Aldosteron System*) berperan penting dalam mempertahankan homeostasis melalui regulasi ginjal. Renin yang dilepaskan oleh ginjal mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I melalui enzim pengubah angiotensin (ACE), yang selanjutnya dikonversi menjadi angiotensin II. Angiotensin II meningkatkan tekanan darah melalui dua mekanisme utama. Pertama, hormon ini merangsang sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan memicu rasa haus. ADH, yang diproduksi di hipotalamus dan dilepaskan oleh kelenjar pituitari, bekerja di ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Peningkatan ADH menyebabkan retensi urin dan urine lebih pekat, sementara cairan dari intraseluler bergeser ke ekstraseluler, sehingga volume darah meningkat dan tekanan darah naik (DiPiro *et al.,* 2020).

Mekanisme kedua dari angiotensin II adalah merangsang sekresi hormon aldosteron oleh korteks adrenal. Sebagai hormon steroid, aldosteron berperan penting dalam pengaturan fungsi ginjal, khususnya dalam mengontrol volume cairan ekstraseluler. Hormon ini menekan ekskresi natrium dan klorida dengan meningkatkan reabsorpsi di tubulus ginjal. Peningkatan konsentrasi natrium kemudian diikuti oleh retensi cairan, yang menambah volume darah dan secara langsung meningkatkan tekanan darah (DiPiro *et al.,* 2020).

1. Endotelium

Tegangan endotel vaskular dan otot polos berperan penting dalam pengaturan tonus pembuluh darah dan tekanan darah (TD), yang dikendalikan oleh senyawa-vasoaktif yang disintesis oleh sel endotelium. Ketidakseimbangan antara vasodilator seperti prostasiklin dan bradikinin dengan vasokonstriktor seperti angiotensin II dan endotelin-1 diyakini berkontribusi pada perkembangan hipertensi esensial, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular lainnya. Salah satu mediator utama yang diproduksi oleh endotelium adalah nitrit oksida (NO), vasodilator kuat yang melemaskan dinding pembuluh darah dan berperan sebagai pengatur utama tekanan darah arteri. Pada pasien hipertensi, defisiensi NO bawaan dapat terjadi, sehingga vasodilatasi tidak optimal dan disfungsi vaskular lebih mudah berkembang.

Tekanan darah merupakan hasil dari interaksi curah jantung dan resistensi vaskular, yang dipengaruhi oleh volume intravaskular serta berbagai faktor neuronal dan humoral, termasuk sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), sistem saraf simpatik, sistem kekebalan, dan peptida natriuretik yang bekerja pada endotelium. Natrium juga berperan dalam meningkatkan tekanan darah melalui mekanisme volumetrik dan vaskular. Selain NO, endotelium juga menghasilkan mediator lain seperti prostasiklin dan faktor hiperpolarisasi turunan endotel, serta vasokonstriktor seperti endotelin-1 dan angiotensin II, sehingga endotelium memiliki peran krusial dalam patogenesis hipertensi (Dipiro *et al.,* 2020; *Gallo et al*., 2022).

2. Sistem Saraf Simpatis

Hipertensi menyebabkan peningkatan peregangan pada dinding arteri, yang seharusnya direspon oleh baroreseptor sebagai mekanoreseptor utama pengatur tekanan darah. Pada pasien dengan hipertensi resisten, studi meta-analisis menunjukkan bahwa stimulasi karotid baroreseptor secara akut mampu menekan aktivitas saraf simpatis perifer (MSNA), menegaskan bahwa hiperaktivitas simpatis berperan penting dalam mempertahankan tekanan darah tinggi ketika mekanisme barorefleks mengalami gangguan. Temuan ini menyoroti interaksi kompleks antara regulasi saraf otonom dan tekanan arteri, serta menjelaskan mengapa resistensi vaskular dan dysregulasi simpatis tetap menjadi faktor kunci pada hipertensi yang sulit dikendalikan (Biffi *et al*., 2024).

3. Sistem Imun

Hipertensi tidak hanya dipengaruhi faktor hemodinamik, tetapi juga melibatkan sistem imun dan proses peradangan yang kompleks. Sel imun, termasuk T-sel, B-sel, makrofag, monosit, dan sel dendritik, aktif dalam hipertensi melalui pelepasan sitokin seperti IL-6, IL-17, IFN-γ, dan TNF-α. Sel-sel ini bermigrasi ke organ target, termasuk pembuluh darah, ginjal, jantung, dan otak, sehingga memicu hipertrofi dan remodeling vaskular, fibrosis ginjal, serta disfungsi endotel. Mediator inflamasi ini juga menurunkan ketersediaan NO, meningkatkan kontraktilitas vaskular, serta memengaruhi reabsorpsi natrium dan air di ginjal. Di sisi lain, sel T regulator dan IL-10 bersifat protektif, menunjukkan bahwa keseimbangan antara respons proinflamasi dan antiinflamasi menentukan perkembangan hipertensi (Agata dan Thaha, 2017).

4. Viskositas Darah

Viskositas darah merupakan faktor penting yang memengaruhi tekanan darah karena perubahan viskositas berdampak langsung pada resistensi vaskular dan beban kerja jantung. Saat viskositas darah meningkat, resistensi perifer total ikut meningkat sehingga aliran darah menjadi terbatas, memaksa jantung untuk bekerja lebih keras agar tekanan darah sistolik tetap terjaga pada tingkat yang optimal. Sebaliknya, ketika viskositas darah menurun, resistensi perifer berkurang dan aliran darah menjadi lebih lancar, yang dapat menurunkan tekanan darah sistolik. Dengan demikian, viskositas darah yang tinggi tidak hanya menurunkan efisiensi aliran darah tetapi juga meningkatkan kerja jantung, menunjukkan bahwa viskositas merupakan salah satu factor utama dalam regulasi tekanan arteri (Kalyan *et al.,* 2017).

2.4.6 Diagnossis

Diagnosis hipertensi memerlukan pendekatan yang komprehensif karena tidak cukup hanya menilai angka tekanan darah, tetapi juga harus mempertimbangkan kemungkinan penyebab serta potensi kerusakan organ target. Walaupun sebagian besar kasus merupakan hipertensi primer, kewaspadaan terhadap hipertensi sekunder tetap diperlukan, terutama ketika disertai kondisi seperti penyakit ginjal kronis, gangguan renovaskular, atau kelainan endokrin tertentu. Identifikasi hipertensi sekunder umumnya didukung oleh pemeriksaan laboratorium khusus, seperti pengukuran kadar kalium atau analisis urin untuk mendeteksi tanda-tanda adanya patologi ginjal.

Selain itu, penegakan diagnosis hipertensi dianjurkan menggunakan rata-rata beberapa hasil pengukuran tekanan darah dari kunjungan yang berbeda guna menghindari kesalahan akibat fluktuasi sementara. Pemeriksaan fisik yang menyeluruh juga penting dilakukan untuk menilai adanya kerusakan organ akhir, termasuk perubahan pada mata, jantung, maupun fungsi ginjal, mengingat hipertensi yang berlangsung lama dapat menimbulkan komplikasi serius pada sistem kardiovaskular dan organ vital lainnya (Dipiro *et al.,* 2020).

2.4.7 Pengobatan

a. Terapi Farmakologis

1) ACE Inhibitor (*Angiotensin-converting enzyme Inhibitor)*

ACE inhibitor merupakan kelompok obat yang bekerja dengan menghambat enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Karena angiotensin II berfungsi sebagai vasokonstriktor sekaligus merangsang pelepasan aldosteron, pemblokiran pembentukannya akan menurunkan volume darah dan menurunkan resistensi pembuluh darah. Dengan mekanisme tersebut, ACE inhibitor efektif menurunkan tekanan darah melalui penurunan resistensi vaskular perifer, curah jantung, serta frekuensi denyut jantung. Obat ini juga mempertahankan kadar bradikinin, yaitu suatu vasodilator yang memicu pelepasan nitrit oksida dan prostasiklin sehingga efek penurunan tekanan darah semakin kuat. Contoh obat golongan ini antara lain kaptopril, enalapril, lisinopril, dan ramipril (Katzung *et al.,* 2018; Dipiro *et al*., 2020; Sweetman, 2020).

2) ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*)

Obat-obatan golongan ARB bekerja dengan menghambat efek angiotensin II langsung pada reseptor AT1. Cara kerja ini menjadi penting karena angiotensin II dapat terbentuk melalui beberapa jalur enzim, tidak hanya melalui ACE, sehingga pemblokiran di tingkat reseptor memberikan penghambatan yang lebih menyeluruh. Ketika reseptor AT1 diblokir, efek vasokonstriksi dan peningkatan aldosteron yang biasanya dipicu angiotensin II menjadi berkurang, sehingga retensi natrium dan cairan menurun dan tekanan darah pun ikut turun. Berbeda dengan ACE inhibitor, ARB tidak memengaruhi kadar bradikinin, sehingga risiko timbulnya batuk kering jauh lebih rendah. Contoh obat golongan ini antara lain losartan, valsartan, dan irbesartan, Azilsartan (Katzung *et al.,* 2018; Dipiro *et al.,* 2020; Sweetman, 2020).

3) (CCB) *calcium channel blocker*

Obat-obatan golongan *calcium channel blocker* (CCB) bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos arteri, sehingga menurunkan resistensi perifer dan pada akhirnya menurunkan tekanan darah. Dengan menghambat saluran kalsium yang bergantung pada tegangan, obat ini mendorong terjadinya relaksasi pada pembuluh darah maupun otot jantung, yang kemudian menghasilkan vasodilatasi. Di antara golongan CCB, nifedipin dan kelompok dihidropiridin lainnya lebih dominan memberikan efek vasodilatasi pembuluh darah dan hanya sedikit mempengaruhi kerja jantung. Sebaliknya, verapamil dan diltiazem memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap fungsi

jantung, terutama dalam menurunkan frekuensi dan kontraktilitas Azilsartan (Katzung *et al*., 2018; Dipiro *et al.,* 2020; Sweetman, 2020).

4) Diuretik

Obat diuretik menurunkan tekanan darah dengan mengurangi kadar natrium dalam tubuh, karena natrium berperan dalam meningkatkan ketahanan dan kekakuan pembuluh darah serta memengaruhi reaktivitas saraf melalui perubahan pertukaran ion natrium–kalsium yang meningkatkan kalsium intraseluler. Diuretik tiazid menjadi pilihan utama dalam terapi hipertensi primer karena efektivitas dan keamanannya, sementara diuretik loop dan diuretik hemat kalium digunakan pada kondisi khusus, seperti hipertensi yang disertai penyakit ginjal kronis atau gagal jantung. Contoh obat dalam kelompok ini meliputi furosemid, spironolakton, dan hidroklortiazid (Katzung *et al.,* 2018; Dipiro *et al.,* 2020; Sweetman, 2020).

5) Alpha dan Beta Adrenoreceptor Blocker

Beta blocker menjadi pilihan utama dalam pengelolaan hipertensi pada pasien dengan penyakit jantung koroner, terutama yang mengalami angina, karena obat ini membantu mengurangi iskemia dan gejala angina. Mekanismenya meliputi efek inotropik dan kronotropik negatif, serta penghambatan pelepasan renin di ginjal, sehingga menurunkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung. Penggunaan beta blocker terbukti dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien hipertensi lanjut usia, sekaligus mengurangi risiko komplikasi jantung koroner. Contoh obat dalam kelompok ini antara lain asebutolol, karteolol, atenolol, betaksolol, dan bisoprolol (Katzung *et al*., 2018; Dipiro *et al*., 2020; Sweetman, 2020).

Prasozin, terasozin, dan doksazosin termasuk obat golongan penghambat reseptor alfa-1. Obat ini bekerja dengan menghalangi efek katekolamin pada otot polos pembuluh darah perifer, sehingga menimbulkan vasodilatasi tanpa memicu takikardia. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah kemungkinan terjadinya hipotensi ortostatik (Dipiro *et al.,* 2020).

Bloker alpha dan beta adrenoreseptor bekerja secara kompetitif dengan menghalangi ikatan katekolamin pada reseptornya. Bloker alfa menargetkan reseptor alfa-1 postsinaptik, sehingga menghasilkan relaksasi otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi. Sementara itu, bloker beta menghambat katekolamin pada reseptor beta-1 di jantung serta beta-2 di sirkulasi perifer dan bronkus, memengaruhi kontraksi jantung dan tonus pembuluh darah bisoprolol (Katzung *et al.*, 2018; Dipiro *et al.,* 2020; Sweetman, 2020).

6) Vasodilator

Obat golongan vasodilator bekerja dengan melemaskan otot polos arteriol, sehingga menurunkan resistensi vaskular sistemik dan membantu menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi. Penurunan resistensi ini sering memicu respons kompensasi tubuh melalui baroreseptor, sistem saraf simpatis, dan aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS). Beberapa vasodilator tersedia dalam bentuk oral, seperti hidralazin dan minoksidil, sementara vasodilator parenteral, seperti nitroprusid, diazoksid, dan fenoldopam, digunakan pada kondisi hipertensi darurat untuk penurunan tekanan darah yang cepat dan terkontrol (Katzung *et al*., 2018; Dipiro *et al*., 2020; Sweetman, 2020).

b. Terapi Non Farmakologis

Modifikasi gaya hidup (*lifestyle*) perlu menjadi langkah pertama pada pasien hipertensi, mencakup penurunan berat badan bila kelebihan berat badan, pembatasan asupan natrium (garam), peningkatan aktivitas fisik seperti olahraga aerobik, dan penghentian konsumsi alkohol serta rokok (Ballut *et al*., 2023). Bagi pasien dengan prahipertensi, perubahan gaya hidup ini sering kali cukup untuk menstabilkan tekanan darah tanpa obat, tetapi pada pasien hipertensi dengan faktor risiko kardiovaskular atau kerusakan organ, intervensi non-farmakologis harus dikombinasikan dengan terapi farmakologi agar hasilnya optimal (Maniero *et al*.,2023). Intervensi non-obat memiliki bukti kuat untuk menurunkan tekanan darah jangka panjang: tinjauan sistematik menunjukkan bahwa pembatasan garam, penurunan berat badan, dan aktivitas fisik secara teratur memberikan manfaat penurunan tekanan darah yang signifikan (Maniero *et al*., 2023).

2.5 Hewan Uji

Berbagai hewan seperti tikus, mencit, hamster, dan kelinci telah lama digunakan dalam penelitian. Mencit (*Mus musculus*) sangat populer dalam penelitian biomedis karena kemampuannya mencerminkan banyak aspek biologi manusia secara efisien. Ukurannya kecil dan siklus reproduksinya cepat, memungkinkan pemeliharaan dan pengembangbiakan secara ekonomis dalam jumlah besar. Selain itu, mencit memiliki kesamaan genetik dan organ dengan manusia, sehingga sangat cocok untuk memodelkan berbagai penyakit dan proses fisiologis manusia (Standley *et al*., 2024).

2.6 Pengukuran Tekanan Darah pada Hewan

a. Invansif

Pengukuran tekanan darah secara invasif dilakukan dengan mengukur tekanan darah secara langsung dari pembuluh darah arteri. Pada mencit, metode ini umumnya dilakukan melalui arteri karotis dengan menggunakan sistem telemetri atau kanula yang dihubungkan ke transduser tekanan. Prosedur diawali dengan tindakan anestesi, kemudian dilakukan pemasangan kateter ke dalam pembuluh darah sehingga tekanan darah dapat direkam secara kontinu dan real-time. Meskipun memiliki tingkat akurasi yang tinggi, metode invasif memerlukan prosedur pembedahan, bersifat lebih kompleks, dan berpotensi menimbulkan stres maupun cedera pada hewan uji (Badyal *et al*., 2003).

b. Non-invasif

Pengukuran tekanan darah secara non-invasif pada mencit umumnya dilakukan menggunakan metode *tail cuff*, yaitu dengan memasang manset (*occlusion cuff*) pada ekor hewan untuk menghentikan aliran darah sementara. Setelah tekanan pada manset dilepaskan secara bertahap, perubahan volume darah pada ekor akan dideteksi menggunakan teknologi *Volume Pressure Recording* (VPR). Metode ini memungkinkan pengukuran tekanan darah tanpa tindakan pembedahan sehingga lebih sederhana dan dapat digunakan secara berulang pada hewan uji.

Salah satu alat yang menerapkan metode tersebut adalah sistem CODA®. Sistem ini memanfaatkan kombinasi *occlusion cuff* dan teknologi VPR untuk mengukur tekanan darah berdasarkan perubahan volume darah pada ekor. Selain

menghasilkan nilai tekanan darah sistolik, diastolik, dan tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*), CODA® juga dapat mengukur laju jantung (*heart rate*), aliran darah ekor (*tail blood flow*), dan volume darah ekor (*tail blood volume*). Oleh karena itu, sistem CODA® banyak digunakan dalam penelitian praklinis karena mampu memberikan hasil pengukuran yang akurat, bersifat non-invasif, serta dapat digunakan pada hewan dalam kondisi sadar maupun teranestesi (Daugherty *et al*., 2009; Rumiyati *et al.,* 2016).

2.7 Agen Induktor

2.7.1 Prednison

Prednison adalah glukokortikoid sintesis intiinflamasi yang berasal dari kortison. Obat ini secara biologis inert dan diubah menjadi prednisone di hati. Efek samping prednison yang paling umum dan mungkin terjadi adalah peningkatan tekanan darah. Prednison dapat meningkatkan tekanan darah melalui 2 mekanisme, yaitu 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 (Fardet *et al*., 2015).

2.7.2 Natrium Klorida (NaCI)

Peningkatan kronis natrium (Na^+) di cairan serebrospinal (CSF) terdeteksi oleh saluran Na_x pada sel glial di organum vasculosum lamina terminalis (OVLT), yang kemudian memicu aktivitas neuron yang memproyeksikan ke nukleus paraventrikular (PVN) dan medula rostral ventrolateral (RVLM). Aktivasi ini

meningkatkan aktivitas saraf simpatik dan berkontribusi pada hipertensi karena gangguan keseimbangan antara sinyal neuron eksitatori dan inhibitor (E/I) di sirkuit pusat, yang menunjukkan bahwa mekanisme neurogenik otak bisa menjadi target terapi baru untuk hipertensi (Xia *et al*., 2024). Penelitian yang dilakukan Septiyan *et al* (2024) menunjukkan bahwa mencit putih Jantan yang di induksi dengan NaCI mengalami peningkatan tekanan darah yang signifikan.

YAYASAN PENDIDIKAN DHARMA ANDALAS
UNTUK KECERDASAN BANGSA
UNIVERSITAS DHARMA ANDALAS