

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik melebihi 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik melebihi 90 mmHg. Tekanan darah sistolik adalah ukuran utama yang menjadi dasar untuk menentukan diagnosis hipertensi. Distribusi keparahan hipertensi pada pasien harus dibagi menjadi hipertensi derajat 1 dengan tekanan sistolik 140-159 mmHg dan tekanan diastolik 90-99 mmHg, normal tinggi. Hipertensi derajat 2 dengan tekanan sistolik lebih dari 160 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 100 mmHg dengan melakukan pengukuran saat pasien dalam keadaan tenang dan secara berulang sebanyak 3 kali pengukuran (James *et al.*, 2014).

2.2 Tanda dan Gejala

Pada umumnya orang dengan hipertensi tidak memiliki gejala yang terlalu mencolok namun pada beberapa orang muncul gejala-gejala seperti nyeri kepala, gelisah, pusing, leher kaku, penglihatan kabur, nyeri dada, mudah lelah, impotensi dan palpitasi. Orang dengan hipertensi yang mengalami gejala nyeri kepala umumnya berat dengan ciri nyeri *region oksipital* terutama pada pagi hari. Hal ini berhubungan dengan penyakit jantung, komplikasi kardiovaskular, penyebab sekunder hipertensi dan gaya hidup pasien (James *et al.*, 2014).

2.3 Klasifikasi Hipertensi

a. Berdasarkan Nilai Tekanan Darah

Seseorang dapat disebut mengalami hipertensi apabila tekanan darah yang diukur melebihi dari batas normal:

Tabel 2.1 Kategori Tekanan Darah

Kategori Tekanan Darah	Sistolik	Diastolik
Normal	< 130 mmHg	< 85 mmHg
Meningkat (<i>Elevated</i>)	130-139 mmHg	< 85-89 mmHg
Stadium 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Stadium 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

b. Berdasarkan Penyebabnya

Terdapat beberapa hal menyebabkan seseorang mengalami hipertensi dan dikategorikan dalam hipertensi esensial yang disebabkan oleh individu dan hipertensi sekunder yang disebabkan oleh faktor yang sulit dikendalikan:

- a. Hipertensi esensial ini disebabkan oleh beberapa hal seperti peningkatan bobot tubuh, penurunan aktivitas fisik atau usia tua dengan riwayat keluarga hipertensi, faktor gaya hidup (Tekanan pekerjaan dan makan diluar rumah) mengalami hipertensi esensial kemudian
- b. Hipertensi sekunder disebabkan oleh prostatisme, penurunan berat badan, labilitas tekanan darah, mendengkur, palipitasi, intoleransi panas, edema, penyakit saluran kemih, riwayat koreksi koagulasi, obesitas sentral, wajah bulat, memar karena obat atau zat ilegal sekunder dari kanker prostat, riwayat keluarga tekanan darah tinggi, hal ini mengartikan kepada penyakit sekunder tekanan darah tinggi. (James *et al.*, 2014)

2.4 Faktor Risiko

Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa diindonesia orang dengan hipertensi berkaitan dengan aktivitas, penyakit tertentu dari individunya. Individu yang memiliki berat badan berlebih memiliki faktor besar mengalami hipertensi, hal ini disebabkan karena meningkatnya jumlah lemak pada penderita dengan jangka waktu yang lama dapat mempengaruhi kadar oksigen dan jumlah darah yang diedarkan kedalam tubuh. Individu dengan tekanan kerja yang tinggi dalam waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko hipertensi, hal ini berhubungan dengan adanya pelepasan hormon dan enzim yang mempengaruhi hal ini. Pelepasan hormon epinefrin dan adrenaline inilah yang menyebabkan peningkatan curah jantung sehingga tekanan darah meningkat pada individu tersebut. Penyakit tertentu yang meningkat risiko salah satunya penyakit ginjal kronik hal ini berhubungan dengan fungsi ginjal yakni terjadinya peningkatan resistensi peredaran darah ke ginjal dan penurunan fungsi kapiler glomerulus, kedua hal ini menyebabkan ischemia pada ginjal yang merangsang peningkatan pengeluaran renin pada glomerlar sel (Kartika & Mirsiyanto, 2021).

2.5 Tatalaksana Hipertensi

Berdasarkan tatalaksana hipertensi yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, terapi farmakologi hipertensi dilakukan pada stadium 1 (≤ 140 mmHg) dengan mengalami konsistensi tekanan darah dalam priode lebih dari 6 bulan

menjalankan pola hidup sehat dan memperhatikan kepatuhan pasien dalam terapi hipertensi dengan meminimalisir efek samping yang di timbulkan dari terapi. Maka dari itu perlunya perhatian khusus dari tenaga medis dalam pemberian terapi yakni:

1. Prioritaskan pemberian dosisi tunggal pada pasien bila dimungkinkan
2. Pemberian obat generik untuk meminimalisir biaya pengobatan yang di dikeluarkan oleh pasien
3. Pasien dengan rentang usia diatas 50 sampai 80 tahun, melakukan pemberian terapi dengan memperhatikan komorbid yang di alami pasien
4. Tidak melakukan pemberian terapi kombinasi ACE Inhibitor dengan ARBs
5. Tenaga medis melakukan edukasi secara paripurna kepada pasien dan keluarga agar dapat meningkatkan keberhasilan terapi
6. Tenaga medis melakukan monitoring efek samping secara berkala kepada pasien (James *et al.*, 2014)

Untuk meningkatkan keberhasilan terapi diperlukannya pemahaman yang baik antara pasien dan keluarga dalam penerapan pola hidup sehat yakni menurunkan bobot tubuh pada pasien obesitas/ gemuk, mengurangi asupan garam pada pasien untuk menstabilkan tekanan darah, olahraga yang cukup dengan intensitas 30-60 menit setiap hari atau minimal 3 hari seminggu, tidak mengkonsumsi alkohol untuk meningkatkan keberhasilan terapi, tidak mengkonsumsi rokok (PERKI, 2015).

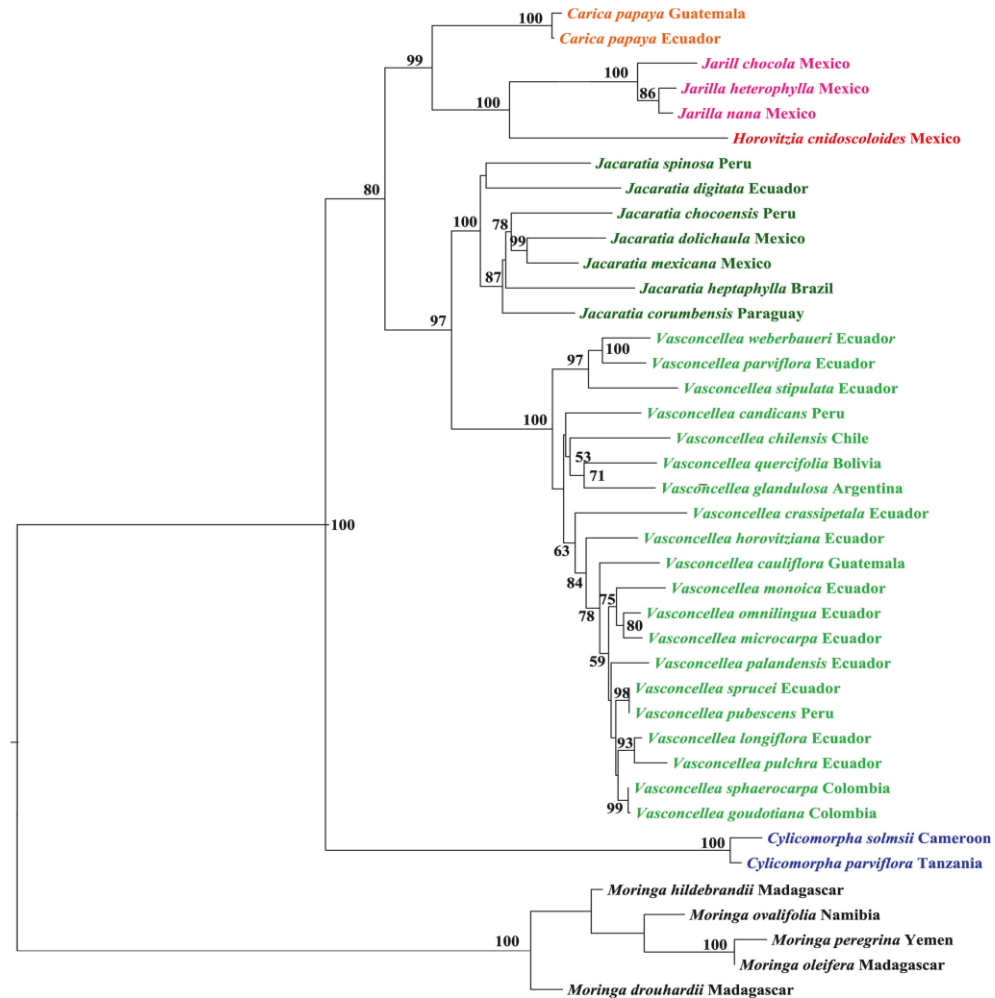
2.6 Famili *Caricaceae*

Caricaceae memiliki sekitar 36 spesies dan 6 genus yang tersebar di benua amerika dengan iklim neotropis dan Benua Afrika. Satu satunya genus yang terdapat hanya di afrika adalah *Cylicomorpha*, 5 genus yang lain tersebar di benua amerika seperti *Carica*, *Javilla*, *Jacaratia*, *Horovitzia* dan *Vasconcellea*.



Gambar 2.1 Tumbuhan Famili *Caricaceae*

(a, c) *Cylicomorpha parviflora* from Kiangombe, (b) *Cylicomorpha solmsii* from Yaoundé, Cameroon, (d) *Jacaratia digitata* with fruits, (e) Mexican herbs *Jarilla heterophylla*, (f) *Jarilla chocola*, (g) *Jarilla heterophylla* (Carvalho and Renner, 2014).



Gambar 2.2 Klasifikasi Famili *Caricaceae*

Seluruh spesies dalam famili *caricaceae* yang tersebar di seluruh dunia dengan 36 spesies dan 6 genus yang memiliki aktivitas antihipertensi dengan kandungan yang terbukti secara empiris dan secara ilmiah (Carvalho and Renner, 2014).

2.7 *Carica papaya*

Carica papaya berasal dari Amerika Tengah dan Timur yang beriklim tropis dengan ketinggian mencapai 10 meter, tumbuhan ini begitu populer dan dikonsumsi buah yang matang namun pada buah *Carica papaya* mentah memiliki kemampuan memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh yang lebih baik.

Klasifikasi *Carica Papaya*

Kingdom : *Plantae*
Sub Kingdom : *Tracheobionta*
Class : *Magnoliopsida*
Subclass : *Dilleniidae*
Superdivision : *Spermatophyta*
Phyllum : *Steptophyta*
Order : *Brassicales*
Family : *Caricaceae*
Genus : *Carica*
Spesies : *Carica papaya* (Vij and Prashar, 2015)



Gambar 2.3 Tumbuhan *Carica papaya*

Carica papaya menjadi spesies dari famili *Caricaceae* yang memiliki potensi pengembangan yang paling diminati para peneliti. *Carica papaya* merupakan spesies yang banyak diteliti oleh para peneliti dikarenakan begitu besar potensi yang dimiliki oleh spesies ini, berdasarkan penelitian Gadge pada tahun 2020 *Carica papaya* memiliki kemampuan antifungi yang di ujikan kepada *Candida albicans* efektif melakukan degradasi dinding sel, selain itu *Carica papaya* potensi sebagai antiinflamasi, antibakteri, antihipertensi, antifertilitas, antimalaria, antiamuba, antikanker, antioksidan, meningkatkan jumlah trombosit, anti-sickling, mencerahkan kulit, mencegah kebotakan dan melembutkan rambut (S Gadge, 2020).

Fitokimia *Carica papaya* memiliki berbagai macam senyawa metabolit sekunder yang telah dilakukan dengan screening menggunakan pereaksi tertentu dan menggunakan teknologi LCMS Spektrum, dari hasil penelitian dilakukan oleh *Carica papaya* memiliki metabolit sekunder seperti alkaloid, fenolid dan flavonoid (Akhila and Vijayalakshmi, 2015). Dalam penelitian yang berbeda didapatkan berbagai mineral seperti kalsium, potasium,

magnesium, besi, tembaga dan zinc. Dari jurnal yang sama didapatkan berbagai macam senyawa kimia yang ada dalam *Carica papaya*.

Tabel 2.2 Kategori dan senyawa kimia dalam *C.papaya*

No.	Kategori	Senyawa
1.	Enzim	Papain, chymopapain A dan B, endopeptidase papain III dan IV glutamine siklotransferase, peptidase A dan B dan lisozim.
2.	Karotenoid	Karoten, cryptoxanthin, violaxanthin dan zeaxanthin.
3.	Alkaloid	Carpinine, carpaine, pseudocarpine, kolin dan carposide.
4.	Glucosinolat	Benzil isotiosinat, benzylthiourea, sitosterol, minyak pepaya, caricin dan enzim myrosin.
5.	Mineral	Kalsium, kalium, magnesium, besi, tembaga dan seng
6.	Monoterpenoid	4-terpineol, linalool dan linalool oksida.
7.	Flavonoid	Quercetin, myricetin dan kaempferol.
8.	Vitamin	Tiamin, riboflavin, niasin, asam askorbat dan tokoferol.
9.	Karbohidrat	Glukosa, sukrosa dan fruktosa.

Dengan banyaknya senyawa kimia dalam *Carica papaya* ini potensi pengobatan komplementer dapat memberikan efektifitas yang baik dan mengembangkan penelitian yang lebih mendalam untuk pengembangan pengobatan yang lebih baik (Karunamoorthi *et al.*, 2014).

2.8 Kalium

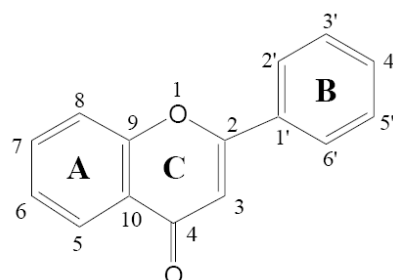
Kalium adalah kation antar sel utama dan memiliki peran kunci dalam mempertahankan fungsi sel, kalium memiliki pengaruh yang nyata pada gradien elektro-kimia transmembran. Total kalium tubuh (K^+) diperkirakan sekitar 43 mEq/kg pada orang dewasa, dengan hanya 2% ini ditemukan dalam cairan ekstraseluler dan sebagian besar kandungan kalium tubuh ditemukan di intraseluler ruang otot rangka. Gradien kalium melintasi membran sel menentukan potensial membran sel, berdasarkan rasio normal K^+ intraseluler dan ekstraseluler adalah 90 mV. Beda potensial dipertahankan sebagian besar oleh saluran pompa ion natrium -kalium (Na^+-K^+) ATPase. Saat diaktifkan pompa Na^+-K^+ ATPase menukar dua ion K^+ ekstraseluler menjadi tiga ion natrium (Na^+) intraseluler, mempengaruhi potensial membran berdasarkan eksitasi fisiologis atau

inhibisi. Saluran ini sebagian bertanggung jawab, bersama dengan sporter $\text{Na}^+\text{-K}^+$ klorida (Cl) dan penukar natrium-kalsium (Ca), untuk mempertahankan perbedaan potensial di seluruh membran sel (Stone, Martyn and Weaver, 2016).

Potensial membran istirahat dan perbedaan elektrokimia di seluruh sel membran sangat penting untuk biologi sel normal, terutama di otot dan jaringan saraf. Efek antihipertensi dari peningkatan asupan kalium terkait dengan berbagai mekanisme. Peningkatan kalium plasma dikaitkan dengan vasodilatasi tergantung endotel melalui stimulasi pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase dan pembukaan saluran kalium di pembuluh darah halus sel otot dan reseptor saraf adrenergik. Dosis kalium jangka panjang menginduksi peningkatan jumlah pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase di membran sel basolateral dan meningkat di transepitel voltase. Peningkatan pemompaan dapat disebabkan oleh peningkatan pergantian $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase (K^+ akut pembebanan) atau peningkatan jumlah pompa (pemuatan K^+ jangka panjang), atau keduanya. Meningkatkan vasodilatasi, mekanisme lain yang mungkin di mana kalium untuk menurunkan tekanan darah dan meningkatkan hasil vaskular termasuk peningkatan ekskresi natrium, modulasi baroreseptor sensitivitas, penurunan sensitivitas terhadap katekolamin terkait vasokonstriksi, peningkatan sensitivitas insulin, dan penurunan stres oksidatif dan peradangan (Stone, Martyn and Weaver, 2016).

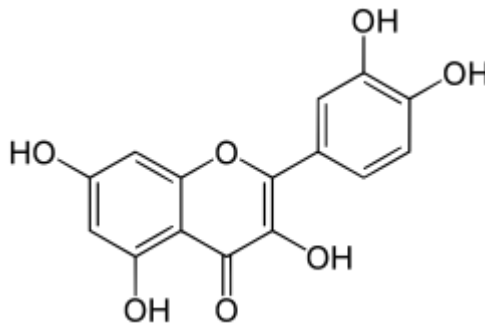
2.9 Flavonoid

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang memiliki kemampuan antioksidan yang kuat, flavonoid memiliki mekanisme sebagai pendonor hidrogen yang kuat dan penerima oksigen reaktif dan nitrogen reaktif secara *in vitro*. Senyawa ini merupakan derivat senyawa fenol secara umum dengan memiliki 15 karbon ($\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$) yaitu dua cincin aromatik dihubungkan dengan 3 karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ke tiga. Pada struktur flavonoid tidak semua memiliki gugus hidroksil khususnya pada cincin A pada gambar pada posisi 5 dan 7, cincin B pada posisi 3 dan 4, cincin C pada posisi 3 (Kasprzak, Erxleben and Ochocki, 2015).

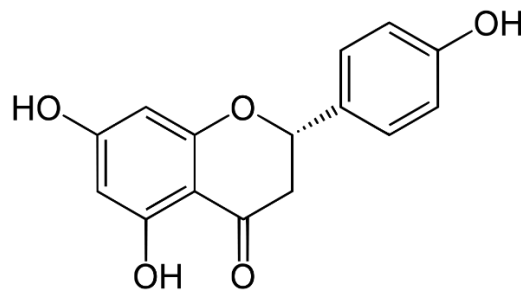


Gambar 2.4 Struktur Flavonoid

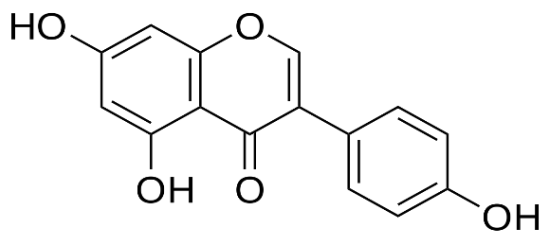
Flavonoid di klasifikasi menurut struktur dan fungsinya. Flavonoid di bagi menjadi 3 berdasarkan pada fungsinya yakni flavonol, flavanon dan Isoflavon :



Gambar2.5 Struktur Flavonol: Kuersetin



Gambar 2.6 Struktur Flavanon: Naringenin



Gambar 2.7 Struktur Isoflavon: Genistein

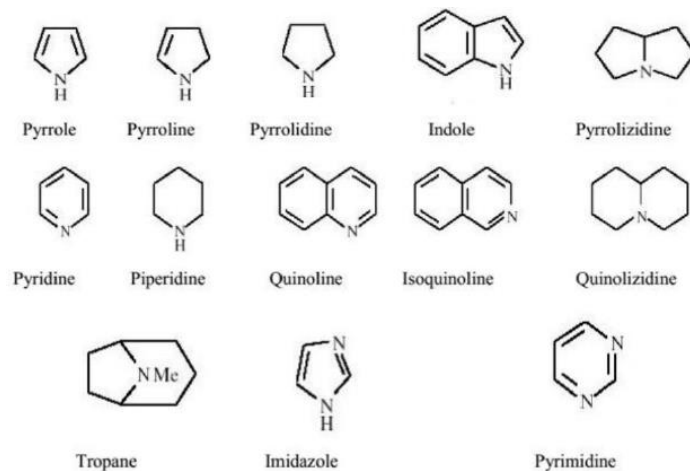
Senyawa flavonoid ini terdapat pada tumbuhan, buah dan sayur yang memiliki kemampuan antioksidan yang kuat, pada beberapa penelitian sebelumnya flavonoid memiliki kemampuan mengobati penyakit kardiovaskular seperti hipertensi dan jantung koroner. Aktivitas antihipertensi dari flavonoid karena terdapat nitrogen reaktif yang mampu menstimulasi produksi nitrit oksida (Huang *et al.*, 2017).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memberikan satu atau lebih elektron pada radikal bebas yang mampu meredam radikal bebas dan tidak merusak sel sehat dalam tubuh. Flavonoid sebagai antioksidan karena flavonoid bertindak sebagai penangkal radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Atom hidrogen yang dilepaskan mampu berikatan dengan radikal bebas, hingga bermuatan

netral. Flavonoid kehilangan atom hidrogen sehingga mengalami resonansi dari gugus hidroksil kemudian menyebabkan energi aktivitasnya berkurang dan tetap stabil. Radikal bebas yang distabilkan akan berhenti melakukan reaksi berantai dan mencegah terjadinya kerusakan lipid, protein, atau DNA (Huang *et al.*, 2017).

2.10 Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa metabolit sekunder yang memiliki sifat basa dengan mengandung nitrogen yang tergabung dalam cincin heterosiklik. Alkaloid memiliki sifat dasar yang dapat membentuk garam dengan asam mineral (sulfat, nitrat, hidroklorida) atau asam organik (tartrat, sulfamat dan maleat), garam garam alkaloid umumnya dapat larut dalam air dan dalam larutan encer. Alkaloid memiliki bentuk struktur yang beragam, umumnya distribusinya menurut struktur utama (Kerangka C-N utama)(Bribi, 2018).



Gambar 2.8 Struktur Heterosiklik Senyawa Alkaloid

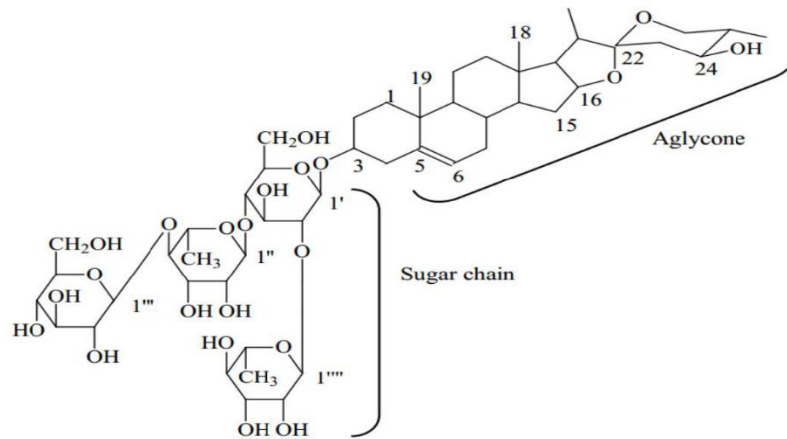
Aktivitas alkaloid terhadap herbivora, toksisitas pada vertebrata, aktivitas sitotoksitas, target molekul alkaloid, aktivitas mutagenik atau karsinogenik, sifat antibakteri, antijamur, dan antivirus, dan kemungkinan perannya sebagai fitoaleksin telah ditabulasi. Tanaman yang mengandung alkaloid protoberberine dilaporkan digunakan sebagai analgesik, antiseptik, obat penenang, dan stomatik dalam pengobatan tradisional Cina. Alkaloid kuaterner dan turunan tetrahidronya memiliki banyak efek biologis dan terapeutik yang dibuktikan, misalnya palmatine, jatrorrhizine, dan tetrahydropalmatine telah dilaporkan menunjukkan aktivitas antimalaria secara *in vitro*. Di Cina, tetrahydropalmatine digunakan sebagai analgesik, dan telah dilaporkan menunjukkan aktivitas bradikardial, hipotensi, dan sedatif. Alkaloid isoquinoline dari *Fumaria capreolata*, selain mengerahkan antioksidan, analgesik, dan usus aktivitas anti-inflamasi dalam model DNBS dari kolitis eksperimental pada tikus, tidak memiliki toksisitas yang

signifikan ketika diberikan secara oral pada tikus. Alkaloid zephyrantine dan narcyclasine-glucoside menunjukkan aktivitas antitumor. secocepharantine menunjukkan efek antivirus. alkaloid norberbamine-2 ternyata merupakan penghambat kuat reverse transcriptase, sedangkan alkaloid noscapine, obat anti batuk. alkaloid isoquinoline yang diisolasi dari *C. chinensis*, menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker payudara ZR-75-30 dengan menargetkan Ephrin-B2 (Bribi, 2018).

2.11 Saponin

Saponin adalah metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan dengan berat molekul tinggi. Saponin memiliki sifat surfaktan yang memungkinkan terbentuknya busa seperti sabun yang stabil saat dikocok dalam larutan berair. Saponin merupakan molekul besar dan mengandung bagian hidrofobik, terdiri dari triterpenoid (30 atom karbon) atau steroid (27 atom karbon dengan spirostan 6 cincin atau kerangka furostane 5 cincin) dan bagian hidrofilik yang terdiri dari beberapa residu sakarida, melekat pada perancah hidrofobik melalui ikatan glikosida. Saponin terdiri dari terpenoid dan steroid yang ditemukan pada tumbuhan dikotil dan monokotil (Moghimpour and Handali, 2015).

Secara struktur saponin terdiri atas 2 bagian utama yakni rantai glusidik yang larut dalam air dan struktur liposolubel. terdapat bagian non gula yang disebut aglikon yang terdiri atas triterpenoid atau steroid dan bagian gula disebut glikon yang terdiri atas L-arabinose, D-xylose, D-glukosa, D-asam glukuronat, D-galaktosa, L rhamnosa dan Dfruktosa. Aglikom berkaitan dengan aglikon melalui ester atau eter glikosidik linkage pada satu atau dua situs glikosilasi, aglikon dapat mengandung satu atau lebih ikatan C-C tak jenuh. Saponin diklasifikasikan dalam dua kelompok utama menurut sifat aglikon mereka; saponosida dengan aglikon steroid dan saponosida dengan aglikon triterpenik. Aglikon steroid memiliki kerangka dengan 27 atom karbon. Molekul-molekul ini berasal dari cetalisasi intramolekul yang mengintervensi setelah oksidasi dalam C16, C22 dan C26 dari prekursor kolestanik dengan mempertimbangkan sifat spiro C22; rangka heksasiklik ini biasanya dilambangkan dengan istilah spirostan. Pada tumbuhan segar, tidak jarang hidroksil dalam C26 berikatan dengan gula. Strukturnya mungkin pentasiklik; yang disebut furostan. Aglikon triterpenik, berasal dari siklisasi (3S)-2,3-epoksi-2,3-dihidroksualen. 209 Siklisasi ini menghasilkan senyawa pentasiklik seperti dammaranes, oleananes, ursanes, dan hopane. Mayoritas sapogenin triterpenik termasuk dalam empat kerangka dasar ini. Kemungkinan struktur saponin yang berbeda (Moghimpour and Handali, 2015).



Gambar 2.9 Struktur Saponin

Senyawa saponin dapat pada tumbuhan dapat dihasilkan melalui ekstraksi secara panas dengan reflux (22 %) dan secara dingin dengan maserasi (36%). Senyawa saponin memiliki peranan yang baik dalam mengobati penyakit sebagai antimikroba, antikanker, penyakit kardiovaskular dan anti-inflamasi. Konsumsi makanan yang mengandung saponin menurunkan kadar kolesterol dalam aliran darah dan sebagai hasilnya menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Saponin pada ginseng menurunkan kadar kolesterol darah pada kelinci dengan meningkatkan ekskresi kolesterol melalui pembentukan asam empedu (Moghimpour and Handali, 2015). Elekofehinti et al. pada tahun 2012 menunjukkan bahwa konsumsi saponin dari buah *Solanum anguivi* dapat menurunkan risiko gejala hiperlipidemia dan penyakit jantung. Telah diketahui bahwa total saponin yang diekstraksi dari *G. Glabra* dan *Q. saponaria* mampu membentuk kompleks dengan kolesterol sehingga menurunkan penyerapan kolesterol melalui sistem pencernaan dan menurunkan kolesterol dalam darah (Elekofehinti et al., 2012).