

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi

Hipertensi adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Hipertensi merupakan penyakit dengan peningkatan darah arteri secara persisten atau menetap (DiPiro dkk., 2016).

II.1.2 Etiologi dan Epidemiologi

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dapat digolongkan menjadi dua yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui secara pasti, sedangkan hipertensi sekunder yaitu hipertensi dengan penyebab yang spesifik (DiPiro dkk, 2016). Sekitar 90% etiologi hipertensi termasuk hipertensi esensial atau primer dan sisanya sekitar 10% merupakan hipertensi sekunder (Chisholm-Burn dkk., 2016; DiPiro dkk., 2016; Guyton dan Hall., 2014). Hipertensi primer dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain abnormalitas hormonal, gangguan pada sistem saraf pusat, kelainan pada proses autoregulatori ginjal, dan defisiensi zat vasodilatasi pada endotelium vaskular. Sedangkan hipertensi sekunder biasanya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular. Namun kondisi lain juga dapat menjadi penyebab hipertensi sekunder antara lain hiperparatiroid, hipertiroid atau juga dikarenakan obat-obatan seperti golongan kortikosteroid,

non steroidal anti inflammatory drug (NSAID) dan sebagainya (DiPiro dkk., 2016).

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2015 sekitar 1,13 miliar orang di dunia menderita hipertensi. Jumlah hipertensi di dunia terus meningkat setiap tahunnya, diperkirakan pada 2025 akan ada 1,5 miliar orang yang terkena hipertensi dan diperkirakan juga setiap tahunnya ada sekitar 9,4 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya (Depkes, 2018). Prevalensi yang terjadi pada usia 18 tahun ke atas berkisar 22,3% dimana untuk jenis kelamin laki-laki lebih tinggi (23,7%) dan perempuan sebesar 20,9%. Selain itu prevalensi di Indonesia (2015) sebanyak 22% yaitu laki-laki sekitar 22,5% dan perempuan sebesar 21,4% (WHO, 2018). Berdasarkan riset kesehatan dasar (riskesdas) tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia sebanyak 34,1% dimana prevalensi tertinggi Kalimantan Selatan (44,1%) dan terendah Papua (22,2%) (Riskesdas, 2018). Sementara itu, data survei indikator kesehatan nasional (sirkesnas) tahun 2016 menunjukkan peningkatan prevalensi hipertensi usia 18 tahun ke atas sebesar 32,4% (Depkes, 2018).

II.1.3 Patofisiologi

Dalam sistem renin-angiotensin (RAAS), ginjal menyediakan kontrol jangka panjang tekanan darah dengan cara mengubah volume darah. Baroreseptor dalam ginjal merespon terhadap penurunan tekanan arteri dan melepaskan enzim renin. Asupan natrium yang rendah dan kehilangan natrium yang besar juga meningkatkan pelepasan renin. Enzim pengonversi-angiotensin (ACE) mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor

sirkulasi yang paling poten, mengkonstriksikan arterol dan vena, menyebabkan peningkatan tekanan darah. Angiotensin II menghasilkan kerja vasokonstriktor istimewa pada arteriol eferen glomerulus ginjal, yang meningkatkan filtrasi glomerulus. Lebih lanjut angiotensin II merangsang sekresi aldosteron yang menyebabkan peningkatan tekanan volume darah, yang selanjutnya berdampak pada peningkatan tekanan darah (Harvey dan Pamela, 2013).

Angiotensin II memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon anti diuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolaritas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolaritasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume ekstraseluler sehingga akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Sharma, 2008; Sehu, 2005).

II.1.4 Klasifikasi

Berdasarkan JNC 8 (*The Eighth Report on The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*), klasifikasi hipertensi didasarkan pada rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis untuk pasien dewasa usia ≥ 18 tahun.

Tabel II.1
Klasifikasi Tekanan Darah (JNC 8)

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal tinggi	130 – 139	85 – 89
Hipertensi derajat I	140 – 159	90 – 99
Hipertensi derajat II	160 – 179	100 – 109
Hipertensi derajat III	≥ 180	≥ 110

Sumber: JNC 8, 2014

Rekomendasi dari JNC 8 dalam penanganan hipertensi:

1. Pada pasien berusia ≥ 60 tahun, mulai terapi farmakologis pada tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi untuk sistolik < 150 mmHg dan diastolik < 90 mmHg (Rekomendasi kuat-Grade A).

Pada pasien berusia ≥ 60 tahun, jika terapi farmakologis hipertensi menghasilkan tekanan darah sistolik lebih rendah (misal < 140 mmHg) dan ditoleransi baik tanpa efek samping kesehatan dan kualitas hidup, dosis tidak perlu disesuaikan (Opini ahli-Kelas E).

2. Pada pasien berusia < 60 tahun, mulai terapi farmakologis pada tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target < 90 mmHg (untuk usia 30-59 tahun, Rekomendasi kuat-Grade A; untuk usia 18-29 tahun, Opini ahli-Kelas E).
3. Pada pasien berusia < 60 tahun, mulai terapi farmakologis pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dengan target terapi < 140 mmHg (Opini ahli-Kelas E).
4. Pada pasien berusia ≥ 18 tahun dengan penyakit ginjal kronis, mulai terapi farmakologis pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi sistolik < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg (Opini ahli-Kelas E).
5. Pada pasien berusia ≥ 18 tahun dengan diabetes, mulai terapi farmakologis pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi untuk tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan tekanan darah diastolik < 90 mmHg (Opini ahli-Kelas E).
6. Pada populasi umum bukan kulit hitam, termasuk orang-orang dengan diabetes, terapi antihipertensi awal sebaiknya mencakup diuretik tipe tiazid, CCB, ACE inhibitor atau ARB (Rekomendasi sedang-Grade B).
7. Pada populasi umum kulit hitam, termasuk orang-orang dengan diabetes, terapi antihipertensi awal harus mencakup diuretik tipe tiazid atau CCB (untuk penduduk kulit hitam umum: Rekomendasi sedang-Grade B, untuk pasien hitam dengan diabetes: Rekomendasi lemah-Grade C).

8. Pada penduduk usia ≥ 18 tahun dengan penyakit ginjal kronis, terapi awal (atau tambahan) antihipertensi sebaiknya mencakup ACE inhibitor atau ARB untuk meningkatkan *outcome* ginjal (Rekomendasi sedang-Grade B).
9. Tujuan utama terapi hipertensi adalah mencapai dan mempertahankan target tekanan darah. Jika target tekanan darah tidak tercapai dalam waktu 1 bulan pengobatan, tingkatan dosis obat awal atau menambahkan obat kedua dari salah satu kelas dalam Rekomendasi 6. Jika target tekanan darah tidak dapat dicapai dengan dua obat, tambahkan dan titrasi obat ketiga dari daftar yang tersedia. Jangan gunakan ACEI dan ARB bersama-sama pada satu pasien. Jika target tekanan darah tidak dapat dicapai hanya dengan menggunakan obat-obatan dalam Rekomendasi 6 karena kontraindikasi atau kebutuhan untuk menggunakan lebih dari 3 obat untuk mencapai target tekanan darah, maka obat antihipertensi dari kelas lain dapat digunakan. (Opini Ahli-Kelas E)

II.2 Antihipertensi

II.2.1 Definisi

Antihipertensi merupakan obat-obat yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah dalam terapi farmakologis. Tujuan pengobatan hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terjadi (Chisholm-Burn dkk., 2016; DiPiro dkk., 2016).

II.2.2 Jenis-Jenis Antihipertensi

Berikut ini merupakan beberapa jenis antihipertensi antara lain:

a. Diuretika

Mekanisme kerja diuretik adalah ekskresi garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun selama penggunaan diuretik (DiPiro dkk., 2016). Diuretik terbagi menjadi tiga golongan yaitu golongan tiazid (hidroklorotiazid); golongan diuretik kuat/*loop diuretics* (furosemid); serta diuretik hemat kalium (spironolakton) (Gunawan dkk., 2011).

b. Penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE-Inhibitors)

Mekanisme kerja ACEI yaitu menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II dan meningkatkan kadar bradikinin. ACEI menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan kadar angiotensin II sebagai vasokonstriktor poten dan menurunkan sekresi aldosteron mengakibatkan penurunan natrium dan retensi air. Golongan ACEI yang poten yaitu captopril dan enalapril (DiPiro dkk., 2016; Harvey dan Pamela, 2013).

c. Penghambat Reseptor Angiotensin (Angiotensin-Receptor Blocker, ARB)

Mekanisme kerja ARB dengan menghambat langsung reseptor angiotensin tipe 1 (AT₁), reseptor yang memperantarai efek angiotensin II (vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivitas simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik, dan konstriksi arterioler eferen glomerulus). Contohnya seperti irbesartan, valsartan dan losartan (DiPiro dkk., 2016; Harvey dan Pamela, 2013).

d. Penghambat Kanal Kalsium (Calcium Channel Blocker, CCB)

Mekanisme kerja CCB menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Relaksasi otot polos vaskuler menyebabkan vasodilatasi dan berhubungan dengan reduksi tekanan darah. Contoh obatnya amlodipin, verapamil dan diltiazem (DiPiro dkk., 2016).

e. Penghambat Reseptor β (β -blockers)

Mekanisme penurunan tekanan darah akibat pemberian β -bloker dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor β_1 antara lain: penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung; hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomerular ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II; serta efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan aktivitas neuron adrenegik perifer dan peningkatan biosintetik prostasiklin (Gunawan dkk., 2011)

II.2.3 Furosemid

Furosemid termasuk golongan diuretik kuat (*loop diuretics*) bekerja terutama dengan menghambat reabsorpsi aktif ion klorida di *ascending limb* lengkung henle. Mekanisme tersebut menghasilkan osmolaritas rendah pada medula sehingga menghambat reabsorpsi air oleh ginjal. Furosemid diserap dalam saluran pencernaan dengan bioavailabilitas sekitar 60-70% dan waktu paruh dalam keadaan normal sekitar 2 jam (Sweetman, 2009). Furosemid sekitar 50% dari

dosis oral diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam. Onset kerja atau timbulnya efek setelah penggunaan pada bentuk sediaan diuresis oral 30-60 menit dan durasi/ lamanya efek diuresis pada sediaan oral 6-8 jam (Tjay dan Kirana, 2015). Furosemid diberikan secara oral biasanya di pagi hari. Dalam pengobatan hipertensi, furosemid diberikan dalam dosis 40 sampai 80 mg sehari baik sendiri atau dengan antihipertensi lain. Penyesuaian dosis tergantung pada respon pasien. Selama pengobatan furosemid dosis tinggi diperlukan kontrol laboratorium yaitu keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Terapi furosemid dosis tinggi dikontraindikasikan pada gagal ginjal yang disebabkan oleh obat nefrotoksik atau hepatotoksik dan gagal ginjal terkait dengan koma hepatic (Sweetman dkk., 2009).

II.2.4 Captopril

Captopril merupakan contoh golongan ACEI yang sering digunakan pada pengobatan hipertensi maupun gagal jantung karena sifatnya yang efektif dan tingkat toksisitasnya juga rendah. Captopril mempunyai waktu paruh yang relatif singkat sehingga cocok untuk dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat (Asyarie dkk., 2007). Sekitar 60-75% dari dosis captopril diabsorpsi dari sistem gastrointestinal dan puncak konsentrasi plasma dicapai sampai sekitar 1 jam. Captopril memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) 3 jam, volume distribusi (V_d) 2 liter/kg dan nilai f sebesar 0,65 (Ritschel dan Kearns, 2004). Captopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 mL air pada pH 1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90% sehingga termasuk Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas III (Shargel dkk., 2005).

II.3 Tanaman Sirih Merah

II.3.1 Taksonomi

Taksonomi sirih merah (Sudewo, 2010) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Magnolidae
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: Piper
Spesies	: <i>Piper croctum</i> Ruiz & Pav.
Sinonim	: <i>Steffensia crocata</i> Kunth; <i>Artanthe crocata</i> Miq.



Sumber: Parfati dan Tri, 2016

Gambar II.1: Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)

II.3.2 Ekologi dan Penyebaran

Tanaman sirih-sirihan (*Piper*, suku: Piperaceae) banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai tanaman hias, rempah-rempah, ramuan obat maupun sebagai perlengkapan dalam upacara adat. Di dunia terdapat sekitar 700-2000 jenis *Piper* diberbagai negara. Di Pulau Jawa, terdapat sekitar 23 jenis *Piper*. *Piper* tumbuh di ketinggian 0 sampai 2500 m dan hanya beberapa jenis yang tumbuh di ketinggian di atas 3000 m. Di Indonesia, sirih-sirihan merupakan tanaman populer untuk obat, antara lain lada/merica (*Piper nigrum* L.), cabe jawa (*Piper longum* L.) dan kemukus (*Piper cubeba* L.). Akhir-akhir ini diperkenalkan suatu jenis *Piper* yang oleh masyarakat dimanfaatkan selain sebagai tanaman hias, juga sebagai ramuan obat Nusantara, yaitu sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) (Parfati dan Tri, 2016).

II.3.3 Morfologi

Sirih merah merupakan tanaman semak, batang bersulur dan beruas, dengan jarak buku antara 5-10 cm dan pada setiap buku tumbuh bakal akar. Daun bertangkai, berbentuk ellips, bagian atas meruncing, tepi rata, mengkilap atau tidak berbulu. Panjangnya 9-12 cm dan lebarnya 4-5cm. Daun bagian atas berwarna hijau tua dengan daerah sekitar tulang daun keperakan, dan bagian bawah berwarna merah keunguan. Daun berlendir, berasa pahit dengan bau yang kurang spesifik (Parfati dan Tri, 2016).

II.3.4 Kandungan Kimia

Berdasarkan skrining fitokimia, menunjukkan bahwa daun sirih merah mengandung senyawa golongan flavonoid, alkaloid, tanin-polifenol, steroid-terpenoid, dan saponin. Selain itu, sirih merah juga mengandung minyak atsiri golongan monoterpen (α -thujene, α -pinene, sabinene, β -myrcene, α -terpinene, β -phellandrene, γ -terpinene, α -terpinolen, copaene) dan seskuiterpen (caryophyllene, α -caryophyllene dan germacrene) (Fitriyani dkk., 2011; Rahmawati dan Ciptati, 2011; Safithri dan Farah, 2008).

II.3.5 Khasiat

Dalam pengobatan tradisional, sirih merah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kanker payudara, nyeri sendi, penurun dan pengontrol gula darah, kosmetika, obat gangguan jantung, TBC tulang, tumor payudara, antiseptik, obat kumur, dan obat batuk ekspektoran (Parfati dan Tri., 2016). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sirih merah memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antiinflamasi, antioksidan, antiproliferasi dan antihiperglikemik (Rachmawaty dkk., 2018; Fitriyani dkk., 2011; Rachmawati dan Ciptati, 2011; Wicaksono dkk., 2009; Safithri dan Farah, 2008).

II.4 Uji Antihipertensi

Pengujian antihipertensi dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu sebagai berikut:

a) Metode Diuretik

Pengujian antihipertensi terlebih dahulu dilakukan dengan metode diuretik yaitu metode Lipschitz (Vogel, 2002) dengan mengukur volume total urin dari hewan uji. Hewan uji yang sudah dipuasakan, diberikan perlakuan berdasarkan kelompok masing-masing. Sebelumnya hewan diberikan larutan aquadest hangat sebanyak 15 mL/kg BB (Aulia dkk., 2015) sebagai penginduksi sebelum diberikan larutan pembanding atau larutan uji. Hewan dimasukkan ke kandang metabolik dan volume urin diukur tiap 1 jam selama 6 jam dan volume total urin setelah 24 jam. Volume urin yang lebih besar dari kelompok normal menunjukkan adanya aktivitas diuretik.

b) Metode Non Invasive Blood Pressure

Pengujian antihipertensi dengan metode *non invasive blood pressure* berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik dari hewan uji. Alat pengukur tekanan darah metode *Non Invasive Blood System* yaitu CODA[®]. Sensor VPR yang terdapat pada alat ini memungkinkan adanya pengukuran non invasif dari volume darah pada ekor tikus (Malkoff, 2005). Alat disiapkan dan disesuaikan terlebih dahulu pada suhu 30-31°C selama sekitar 15-30 menit. Hewan uji dimasukkan ke dalam *holder* kemudian dipasangkan manset ekor dan diletakkan pada papan penghangat selama 10-15 menit agar tekanan darah dapat terukur dengan tepat dan konsisten oleh sistem

VPR *tail-cuff* . Suhu tubuh hewan uji harus terus dipantau agar tetap stabil dan dijaga agar hewan tidak stress karena hal ini akan mempengaruhi aliran darah ke ekor (Rumiyati dkk., 2016). Hewan uji yang telah dipuasakan, tiap kelompoknya diukur tekanan darah awal. Selain kelompok normal, hewan diberikan penginduksi larutan Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2%. Kemudian tekanan darah hewan uji diukur kembali pada hari ke-14 dan hari ke-28.

Menurut Thomson, suatu zat uji dikatakan mempunyai efek antihipertensi jika mampu menurunkan tekanan darah sistolik ≥ 20 mmHg (Puspitaningrum dkk., 2014).