

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 DEFINISI HIPERTENSI

Hipertensi adalah penyakit yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah secara menetap (Dipiro, dkk., 2011). Umumnya, seseorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan darah berada di atas 140/90 mmHg. Hipertensi dibedakan menjadi dua macam, yakni hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder. Hipertensi dipicu oleh beberapa faktor risiko, seperti faktor genetik, obesitas, kelebihan asupan natrium, dislipidemia, kurangnya aktivitas fisik, dan defisiensi vitamin D (Dharmeizar, 2012).

II.2 ETIOLOGI HIPERTENSI

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibedakan menjadi dua, yaitu:

a. Hipertensi Essensial

Hipertensi essensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologis yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi essensial. Penyebab multifaktorial meliputi faktor genetik dan lingkungan, seperti kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stres, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin, diet, kebiasaan merokok, stres emosi, obesitas, dan lain-lain (Nafrialdi, 2008).

b. Hipertensi Sekunder Insidensi

Hipertensi sekunder mencapai 5-10% dari seluruh kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan saraf pusat, obat-obatan dan lain-lain (Nafrialdi, 2008).

II.3 PATOFISIOLOGI HIPERTENSI

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak dipusat vasomotor, pada medulla diotak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medulla spinalis ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui sistem saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepineprin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah. Berbagai faktor seperti kecemasan dan ketakutan dapat mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap rangsang

vasokonstriksi. Individu dengan hipertensi sangat sensitif terhadap norepinefrin, meskipun tidak diketahui dengan jelas mengapa hal tersebut bisa terjadi. Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatik merangsang pembuluh darah sebagai respons rangsang emosi, kelenjar adrenal juga terangsang, mengakibatkan tambahan aktivitas vasokonstriksi. Medulla adrenal mensekresi epinefrin, yang menyebabkan vasokonstriksi. Korteks adrenal mensekresi kortisol dan steroid lainnya, yang dapat memperkuat respons vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi yang mengakibatkan penurunan aliran ke ginjal, menyebabkan pelepasan rennin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan volume intra vaskuler. Semua faktor ini cenderung mencetuskan keadaan hipertensi. (Rohaendi, 2008).

II.4 GEJALA HIPERTENSI

Gejala-gejala penyakit yang biasa terjadi baik pada penderita hipertensi maupun pada seseorang dengan tekanan darah yang normal hipertensi yaitu sakit kepala, gelisah, jantung berdebar, perdarahan hidung, sulit tidur, sesak nafas, cepat marah, telinga berdenging, tekuk terasa berat, berdebar dan sering kencing di malam hari. Gejala akibat komplikasi hipertensi yang pernah dijumpai meliputi gangguan penglihatan, saraf, jantung, fungsi ginjal dan gangguan serebral (otak) yang mengakibatkan kejang dan pendarahan pembuluh darah otak yang mengakibatkan kelumpuhan dan gangguan kesadaran hingga koma (Cahyono, 2008).

II.5 TERAPI FARMAKOLOGI

Terapi farmakologis yaitu obat antihipertensi yang dianjurkan oleh JNC VII yaitu diuretika, terutama jenis *thiazide* (Thiaz) atau aldosteron antagonis, *beta blocker*, *calcium channel blocker* atau *calcium antagonist*, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*, *Angiotensin II Receptor Blocker* atau *AT1 receptor antagonist/ blocker (ARB)* diuretik tiazid (misalnya bendroflumetiazid). Adapun contoh-contoh obat anti hipertensi antara lain yaitu:

1. Diuretik Tiazid

Mekanisme kerja :

Diuretik tiazid adalah diuretik dengan potensi menengah yang menurunkan tekanan darah dengan cara menghambat reabsorpsi sodium pada daerah awal tubulus distal ginjal, meningkatkan ekskresi sodium dan volume urin. Tiazid juga mempunyai efek vasodilatasi langsung pada arteriol, sehingga dapat mempertahankan efek antihipertensi lebih lama. Tiazid diabsorpsi baik pada pemberian oral, terdistribusi luas dan dimetabolisme di hati. Efek diuretik tiazid terjadi dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian dan bertahan sampai 12-24 jam, sehingga obat ini cukup diberikan sekali sehari. Efek antihipertensi terjadi pada dosis rendah dan peningkatan dosis tidak memberikan manfaat pada tekanan darah, walaupun diuresis meningkat pada dosis tinggi. Efek tiazid pada tubulus ginjal tergantung pada tingkat ekskresinya, oleh karena itu tiazid kurang bermanfaat untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Beth dkk, 2008).

Efek samping :

Peningkatan eksresi urin oleh diuretik tiazid dapat mengakibatkan hipokalemia, hiponatriemi, dan hipomagnesiemi. Hiperkalsemia dapat terjadi karena penurunan ekskresi kalsium. Interferensi dengan ekskresi asam urat dapat mengakibatkan hiperurisemia, sehingga penggunaan tiazid pada pasien gout harus hati-hati. Diuretik tiazid juga dapat mengganggu toleransi glukosa (resisten terhadap insulin) yang mengakibatkan peningkatan resiko diabetes mellitus tipe 2. Efek samping yang umum lainnya adalah hiperlipidemia, menyebabkan peningkatan LDL dan trigliserida dan penurunan HDL. 25% pria yang mendapat diuretic tiazid mengalami impotensi, tetapi efek ini akan hilang jika pemberian tiazid dihentikan (Beth dkk, 2008).

2. Beta Blocker

Mekanisme kerja :

Beta blocker memblok beta-adrenoseptor. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi reseptor beta-1 dan beta-2. Reseptor beta-1 terutama terdapat pada jantung sedangkan reseptor beta-2 banyak ditemukan di paru-paru, pembuluh darah perifer, dan otot lurik. Reseptor beta-2 juga dapat ditemukan di jantung, sedangkan reseptor beta-1 juga dapat dijumpai pada ginjal. Reseptor beta juga dapat ditemukan di otak. Stimulasi reseptor beta pada otak dan perifer akan memacu pelepasan neurotransmitter yang meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis. Stimulasi reseptor beta-1 pada nodus sino-atrial dan miokardiak meningkatkan *heart rate* dan kekuatan kontraksi. Stimulasi reseptor beta pada ginjal akan menyebabkan pelepasan renin, meningkatkan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron. Efek akhirnya adalah peningkatan *cardiac output*, peningkatan tahanan

perifer dan peningkatan sodium yang diperantarai aldosteron dan retensi air. Terapi menggunakan *beta-blocker* akan mengantagonis semua efek tersebut sehingga terjadi penurunan tekanan darah. *Beta-blocker* yang selektif (dikenal juga sebagai *cardioselective beta-blockers*), misalnya bisoprolol, bekerja pada reseptor beta-1, tetapi tidak spesifik untuk reseptor beta-1 saja oleh karena itu penggunaannya pada pasien dengan riwayat asma dan bronkhospasma harus hati-hati. *Beta-blocker* yang non-selektif (misalnya propanolol) memblok reseptor beta-1 dan beta-Beta-blocker yang mempunyai aktivitas agonis parsial (dikenal sebagai aktivitas simpatomimetik intrinsik), misalnya acebutolol, bekerja sebagai stimulan-beta pada saat aktivitas adrenergik minimal (misalnya saat tidur) tetapi akan memblok aktivitas beta pada saat aktivitas adrenergik meningkat (misalnya saat berolah raga). Hal ini menguntungkan karena mengurangi bradikardi pada siang hari. Beberapa *beta-blocker*, misalnya labetolol, dan carvedilol, juga memblok efek adrenoseptor-alfa perifer. Obat lain, misalnya celiprolol, mempunyai efek agonis beta-2 atau vasodilator. *Beta-blocker* diekskresikan lewat hati atau ginjal tergantung sifat kelarutan obat dalam air atau lipid. Obat-obat yang diekskresikan melalui hati biasanya harus diberikan beberapa kali dalam sehari sedangkan yang diekskresikan melalui ginjal biasanya mempunyai waktu paruh yang lebih lama sehingga dapat diberikan sekali dalam sehari. *Beta-blocker* tidak boleh dihentikan mendadak melainkan harus secara bertahap, terutama pada pasien dengan angina, karena dapat terjadi fenomena rebound (Beth dkk, 2008).

Efek samping :

Blokade reseptor beta-2 pada bronkhi dapat mengakibatkan bronkhospasme, bahkan jika digunakan *beta-blocker* kardioselektif. Efek samping lain adalah bradikardia, gangguan kontraktil miokard, dan tangan-kaki terasa dingin karena vasokonstriksi akibat blokade reseptor beta-2 pada otot polos pembuluh darah perifer. Kesadaran terhadap gejala hipoglikemia pada beberapa pasien DM tipe 1 dapat berkurang. Hal ini karena *beta-blocker* memblok sistem saraf simpatik yang bertanggung jawab untuk “memberi peringatan” jika terjadi hipoglikemia. Berkurangnya aliran darah simpatetik juga menyebabkan rasa malas pada pasien. Mimpi buruk kadang dialami, terutama pada penggunaan *beta-blocker* yang larut lipid seperti propanolol. Impotensi juga dapat terjadi. *Beta-blockers* non-selektif juga menyebabkan peningkatan kadar trigilserida serum dan penurunan HDL (Beth dkk, 2008).

3. ACEi dan AIIRA

Mekanisme kerja :

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) menghambat secara kompetitif pembentukan angiotensin II dari prekursor angiotensin I yang inaktif, yang terdapat pada darah, pembuluh darah, ginjal, jantung, kelenjar adrenal dan otak. Angitensin II merupakan vaso-konstriktor kuat yang memacu pelepasan aldosteron dan aktivitas simpatis sentral dan perifer. Penghambatan pembentukan angiotensin II ini akan menurunkan tekanan darah. Jika sistem angiotensin-renin-aldosteron teraktivasi (misalnya pada keadaan penurunan sodium, atau pada terapi diuretik) efek antihipertensi ACEi akan lebih besar. ACE juga bertanggungjawab terhadap degradasi kinin, termasuk bradikinin, yang mempunyai efek vasodilatasi. Penghambatan degradasi ini akan menghasilkan efek antihipertensi yang lebih kuat. Beberapa perbedaan pada parameter farmakokinetik obat ACEi. kaptopril cepat diabsorpsi tetapi mempunyai durasi kerja yang pendek, sehingga bermanfaat untuk menentukan apakah seorang pasien akan berespon baik pada pemberian ACEi. Dosis pertama ACEi harus diberikan pada malam hari karena penurunan tekanan darah mendadak mungkin terjadi; efek ini akan meningkat jika pasien mempunyai kadar sodium rendah (Beth dkk, 2008).

Antagonis Angiotensin II Reseptor angiotensin II ditemukan pada pembuluh darah dan target lainnya. Disubklasifikasikan menjadi reseptor AT1 dan AT2. Reseptor AT1 memperantara respon farmakologis angiotensin II, seperti vasokonstriksi dan penglepasan aldosteron. Dan oleh karenanya menjadi target untuk terapi obat. Fungsi reseptor AT2 masih belum begitu jelas. Banyak jaringan mampu mengkonversi angiotensin I menjadi angiotensin II tanpa melalui ACE. Oleh karena itu memblok sistem renin-angitensin melalui jalur antagonis reseptor AT1 dengan pemberian antagonis reseptor angiotensin II mungkin bermanfaat. Antagonis reseptor angiotensin II (AIIRA) mempunyai banyak kemiripan dengan ACEi, tetapi AIIRA tidak mendegradasi kinin. Karena efeknya pada ginjal, ACEi dan AIIRA dikontraindikasikan pada stenosis arteri ginjal bilateral dan pada stenosis arteri yang berat yang mensuplai ginjal yang hanya berfungsi satu (Beth dkk, 2008).

Efek samping :

ACEi dan AIIRA Sebelum mulai memberikan terapi dengan ACEi atau AIIRA fungsi ginjal dan kadar elektrolit pasien harus dicek. Monitoring ini harus terus dilakukan selama terapi karena kedua golongan obat ini dapat mengganggu fungsi ginjal. Baik

ACEi dan AIIRA dapat menyebabkan hiperkalemia karena menurunkan produksi aldosteron, sehingga suplementasi kalium dan penggunaan diuretik hemat kalium harus dihindari jika pasien mendapat terapi ACEI atau AIIRA. Perbedaan antara ACEi dan AIIRA adalah batuk kering yang merupakan efek samping yang dijumpai pada 15% pasien yang mendapat terapi ACEi. AIIRA tidak menyebabkan batuk karena tidak mendegradasi bradikinin (Beth dkk, 2008).

4. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Mekanisme kerja :

Calcium channel blockers(CCB) menurunkan influks ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Efek ini akan menurunkan kontraktilitas jantung, menekan pembentukan dan propagasi impuls elektrik dalam jantung dan memacu aktivitas vasodilatasi, interferensi dengan konstriksi otot polos pembuluh darah. Semua hal di atas adalah proses yang bergantung pada ion kalsium. Terdapat tiga kelas CCB: dihidropiridin (misalnya nifedipin dan amlodipin); fenilalkalamin (verapamil) dan benzotiazipin (diltiazem). Dihidropiridin mempunyai sifat vasodilator perifer yang merupakan kerja antihipertensinya, sedangkan verapamil dan diltiazem mempunyai efek kardiak dan digunakan untuk menurunkan *heart rate* dan mencegah angina (Beth dkk, 2008).

Efek samping :

Pemerahan pada wajah, pusing dan pembengkakan pergelangan kaki sering dijumpai, karena efek vasodilatasi CCB dihidropiridin. Nyeri abdomenan dan mual juga sering terjadi. Saluran cerna juga sering terpengaruh oleh influks ion kalsium, oleh karena itu CCB sering mengakibatkan gangguan gastro-intestinal, termasuk konstipasi (Beth dkk, 2008).

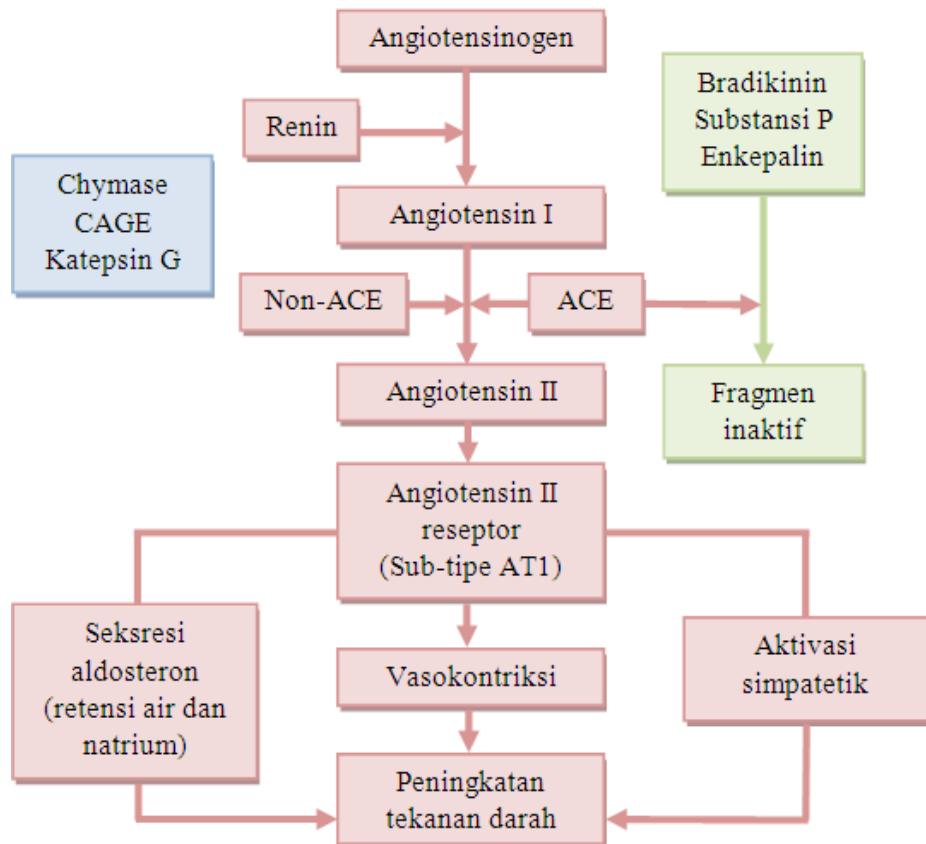
5. *Alpha-Blocker*

Mekanisme kerja :

Alpha-blocker penghambat adreno-septor alfa-1 memblok adrenoseptor alfa-1 perifer, mengakibatkan efek vasodilatasi karena merelaksasi otot polos pembuluh darah. Diindikasikan untuk hipertensi yang resisten (Beth dkk, 2008).

Efek samping :

Alpha-blocker dapat menyebabkan hipotensi postural, yang sering terjadi pada pemberian dosis pertama kali. *Alpha-blocker* bermanfaat untuk pasien laki-laki lanjut usia karena memperbaiki gejala pembesaran prostat (Beth dkk, 2008).



Gambar 2.1. Sistem RAAS yang terlibat dalam modulasi tekanan darah

II.6 TERAPI NON FARMAKOLOGI

Terapi non farmakologis terdiri dari menghentikan kebiasaan merokok, menurunkan berat badan berlebih, konsumsi alkohol berlebih, asupan garam dan asupan lemak, latihan fisik serta meningkatkan konsumsi buah dan sayur.

1. Menurunkan berat badan bila status gizi berlebih: peningkatan berat badan di usia dewasa sangat berpengaruh terhadap tekanan darahnya. Oleh karena itu, manajemen berat badan sangat penting dalam prevensi dan kontrol hipertensi.
2. Meningkatkan aktifitas fisik: orang yang aktivitasnya rendah berisiko terkena hipertensi 30-50% daripada yang aktif. Oleh karena itu, aktivitas fisik antara 30-45 menit sebanyak >3x/hari penting sebagai pencegahan primer dari hipertensi.

3. Mengurangi asupan natrium
4. Menurunkan konsumsi kafein dan alkohol: kafein dapat memacu jantung bekerja lebih cepat, sehingga mengalirkan lebih banyak cairan pada setiap detiknya. Sementara konsumsi alkohol lebih dari 2-3 gelas/hari dapat meningkatkan risiko hipertensi (Nuraini, 2015).

II.7 TANAMAN

II.7.1 DEFINISI TANAMAN

Tanaman Pegagan (*Centella asiatica (L.)*) merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh diperkebunan, tepi jalan, pematang sawah ataupun diladang yang agak basah. Pegagan memiliki tangkai daun berbentuk seperti pelepas, agak panjang dan berukuran 5-15 cm. Pada tangkai daun pegagan dipangkalnya terdapat daun sisik yang sangat pendek, licin, tidak berbulu, berpadu dengan tangkai daun. Pegagan memiliki bunga putih atau merah muda yang tersusun dalam karangan yang berbentuk paying dan bunga umumnya 3, yang ditengah duduk, yang disamping bertangkai pendek, daun pelindung 2, panjang 3-4 mm, bentuk bulat telur, mahkota bunga berwarna merah lembayung, panjang 1 -1,5 mm, lebar sampai 0,75 mm. Buah pipih lebar lebih kurang 7 mm dan tinggi lebih kurang 3mm, bertekuk dua, jelas berusuk, berwarna kuning kecoklatan, berdinding agak tebal. Buah pegagan berbentuk lonjong atau pipih, berbau harum dan rasanya pahit, panjang buah 2 –2,5 mm. Buah pegagan berdinding agak tebal, kulitnya keras, berlekuk dua, berusuk jelas, dan berwarna kuning (Syifaiyah, 2008).



Gambar 2.2. Daun Pegagan (*Centella asiatica (L.)*)

Sumber : <https://www.nusantaratv.com/health/read/10114882/Manfaat-Daun-Pegagan-untuk-Kesehatan-Tubuh>

Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica (L.)*) :

Kingdom : Plantae

Division : Tracheophyta

Sub Division : Spermatophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Apiales

Family : Apiaceae
Genus : Centella
Spesies : *Centella asiatica* (L.).

II.7.2 KHASIAT TANAMAN

Pegagan bersifat sebagai *Brain Tonic* dan karena kemampuan nya sering disebut makanan otak. Selain khasiatnya yang mampu mengembalikan kemampuan otak dan daya ingat, pegagan juga kaya akan antioksidan. Pegagan pun dikenal untuk revitalisasi sel tubuh dan kesuburan wanita, memperbaiki sirkulasi dengan revitalisasi pembuluh darah (mempertinggi permeabilitas kapiler), menurunkan tekanan darah, mengobati stroke, mengatasi peradangan (radang paru-paru, tenggorokan, lambung), dan mengobati bronchitis. (Suryo, 2010)

II.7.3 KANDUNGAN KIMIA TANAMAN

Kandungan bahan aktif yang ditemukan dalam pegagan antara lain triterpenoid saponin, triterpenoid genin, minyak esensial, flavonoid, fitosterol, dan bahan aktif lainnya. Kandungan triterpenoid saponin dalam pegagan berkisar 1-8%. Unsur utama dalam triterpenoid saponin adalah asiatikosida dan madekassosida (Gupta and Kumar, 2003).

Flavonoid memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi, analgesik, antihipertensi dan antioksidan (Mardiana, 2013). Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6. Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya. Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas antioksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat padaereal, sayur -sayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Redha, 2010).

Kandungan flavonoid dikaitkan dengan efek perlindungan terhadap fungsi endotel dan menghambat agregasi platelet, sehingga dapat menurunkan resiko penyakit jantung koroner, penyakit kardiovaskuler. Flavonoid memiliki efek hipotensi dengan mekanisme menghambat aktivitas ACE, serta sebagai diuretik. Flavonoid dapat menghambat ACE.

Diketahui ACE memegang peran dalam pembentukan angiotensin II yang merupakan salah satu penyebab hipertensi. Angiotensin II menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor menyebabkan pembuluh darah melebar sehingga darah lebih banyak mengalir ke jantung, mengakibatkan penurunan tekanan darah. Selain itu, flavonoid dapat meningkatkan urinasi dan pengeluaran elektrolit, yang mana berfungsi layaknya kalium,yaitu mengabsorbsi cairan ion-ion elektrolit seperti natrium yang ada di dalam intraseluler darah untuk menuju ekstraseluler memasuki tubulus ginjal. *Glomerular filtration rate* (GFR) yang tinggi akibat adanya aktivitas flavonoid menyebabkan ginjal mampu mengeluarkan produk buangan dari tubuh dengan cepat (Nadila, 2014).

Triterpenoid merupakan senyawa berbentuk Kristal, tidak berwarna, dan memiliki titik leleh yang tinggi (Indrawati dan Razimin, 2013).

Saponin yaitu metabolit sekunder yang banyak terdapat di alam, terdiri dari gugus gula yang berkaitan dengan aglikon atau sapogen. Saponin memiliki sifat antibakteri dan antivirus berkhasiat sebagai obat antikanker, antitumor, dan penurun kolesterol (Mardiana, 2013).