

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Hipertensi

II.1.1 Definisi

Hipertensi adalah penyakit umum yang hanya didefinisikan sebagai tekanan darah arteri (BP) yang terus meningkat (Dipiro J dkk, 2016). Berdasarkan JNC VII seorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan sistolik 140 mmHg atau lebih dan diastolik 90 mmHg atau lebih. Tekanan darah tinggi bisa menyebabkan kerusakan ginjal, dan menimbulkan resiko serangan jantung, stroke, dan kardiovaskular lainnya. Penyebab 3 dari 5 kasus gagal jantung pada wanita adalah tekanan darah tinggi. Tekanan darah tinggi biasanya tidak menimbulkan gejala apapun pada tahap awal. Gejala yang berhubungan dengan tekanan darah tinggi bias meliputi: nafas tersengal (dyspnea), kelelahan, pusing, atau pingsan (sinkop), nyeri dada, bengkak (edema) di pergelangan kaki, warna kebiruan pada bibir dan kulit (sianosis), denyut nadi, sakit kepala (Dipiro, 2016)

II.1.2. Etiologi

Menurut Herbert Benson, dkk, hipertensi berdasarkan etiologinya dibedakan menjadi dua, yaitu:

- 1) Hipertensi primer merupakan hipertensi yang tidak jelas penyebabnya, hal ini ditandai dengan terjadinya peningkatan kerja jantung akibat penyempitan pembuluh darah tepi. Lebih dari 90% kasus hipertensi yang termasuk dalam kelompok ini. Penyebabnya adalah gaya hidup, faktor genetik, dan lingkungan.
- 2) Hipertensi sekunder, yaitu merupakan hipertensi yang disebabkan oleh penyakit sistemik lain yaitu, seperti renal arteri stenosis, hyperldosteronism, hyperthyroidism, pheochromocytoma, gangguan hormon dan penyakit sistemik lainnya. Prevalensinya hanya sekitar 5-10% dari seluruh penderita hipertensi (Herbert Benson, dkk 2012).

II.1.3 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7 untuk pasien dewasa (umur \geq 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih

kunjungan klinis. Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) < 120 mm Hg dan tekanan darah diastolik (TDD) < 80 mm Hg. Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat (stage) hipertensi , dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat.

Tabel II.1 klasifikasi Hipertensi menurut (Joint National Committee VIII.)

Klasifikasi hipertensi		
Kategori	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	<120 mmHg	< 80 mmHg
Pre - Hipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Stage 1 Hipertensi	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Stage 2 Hipertensi	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

Sumber: (Joint National Committee (JNC) VIII)

II.1.4 Diagnosis

Evaluasi hipertensi

Ada 3 tujuan evaluasi pasien dengan hipertensi:

1. Menilai gaya hidup dan mengidentifikasi faktor-faktor yang menjadi resiko kardiovaskular atau penyakit bawaan lain yang mungkin dapat mempengaruhi prognosis sehingga dapat memberi petunjuk dalam pengobatan.
2. menelaah penyebab tekanan darah tinggi.
3. Menentukan dan melihat ada tidaknya kerusakan pada organ target yaitu ginjal, jantung dll dan penyakit kardiovaskular . Data diperoleh melalui mengenai keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, tes laboratorium rutin , pemeriksaan fisik, dan prosedur diagnostik lainnya.

Pemeriksaan fisik termasuk pengukuran tekanan darah yang benar, pemeriksaan funduskopi, perhitungan BMI (*body mass index*) yaitu berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (meter kuadrat), auskultasi arteri karotis, abdominal, dan bruit arteri femoralis; palpasi pada kelenjar tiroid; pemeriksaan lengkap jantung dan paru-paru; pemeriksaan abdomen untuk melihat terjadinya pembesaran ginjal, massa intra abdominal, dan pulsasi aorta yang abnormal; palpasi ekstremitas bawah untuk melihat adanya edema dan denyut nadi, serta penilaian neurologis.

Diagnosis

Hipertensi seringkali disebut sebagai “silent killer” karena pasien yang menderita hipertensi esensial biasanya tidak ada gejala (asimptomatik). Tanda tanda fisik yang utama yaitu terjadinya peningkatan tekanan darah. Untuk mendiagnosis penyakit hipertensi dilakukan pengukuran biasanya dua kali atau lebih dan dalam waktu dua kali kontrol ditentukan. Mendiagnosis dan mengklasifikasikan dilihat dari tekanan darahnya sesuai dengan tingkatnya.

II.1.5 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi yaitu dengan terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin I-converting enzyme (ACE). ACE mempunyai peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormone, rennin yang diproduksi oleh ginjal akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peran penting dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama menaikkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. Produksi ADH terjadi di hipotalamus (kelenjar pituitary) dan berperan pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis) sangat tedikit, sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Oleh karena itu untuk mengencernanya, volume cairan ekstraseluler harus ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Sehingga menyebabkan volume darah meningkat dan pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Aksi kedua yaitu menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peran penting pada ginjal. Untuk mencairkan volume cairan ekstraseluler, aldosteron

akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorbsinya dari tubulus ginjal. Terjadi kenaikan konsentrasi NaCl yang akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume darah dan tekanan darah (Wardani, 2009)

II.1.3 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi merupakan penanganan awal sebelum penambahan obat-obatan hipertensi, juga harus diperhatikan oleh seorang yang sedang dalam terapi obat. Sedangkan pasien hipertensi yang telah terkontrol, terapan non farmakologi ini dapat membantu pengurangan dosis obat pada sebagian penderita. Oleh karena itu, modifikasi atau menjaga gaya dan hidup merupakan hal yang penting diperhatikan, karena berperan dalam keberhasilan penanganan hipertensi (Nurkhalida, 2003).

Table II.2 Modifikasi Gaya Hidup Dalam Pengelolaan Hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Perkiraan penurunan tekanan diastole yang terjadi
Penurunan berat badan	Pengaturan berat badan normal	5-20 mmHg/penurunan 10 Kg
Adaptasi pengaturan pola makan berdasarkan DASH	Konsumsi makanan yang banyak mengandung buah dan sayur serta mengurangi asupan lemak atau yang mengandung lemak	8-14 mmHg
Diet rendah garam	Penurunan konsumsi garam tidak lebih dari 6 gram natrium klorida	2-8 mmHg
Aktivitas fisik	Aktifitas olahraga aerobik (jogging sekitar 30 menit)	4-9 mmHg

	setiap hari, atau lebih dari sekali dalam seminggu)	
Pengurangan komsumsi alcohol	Tidak lebih dari dua jenis minuman ber alkohol atau bahkan penghentian penggunaan alkohol	2-4 mmHg

II.1.4 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis yaitu dengan menggunakan obat-obatan antihipertensi. Dalam pengobatan penyakit hipertensi masing-masing obat antihipertensi memiliki efektivitas dan keamanan. terapi farmakologi hipertensi terdiri dari sebelas kelompok antihipertensi, antara lain:

1) Diuretik

Obat jenis diuretik adalah obat pilihan pertama pada hipertensi. mekanisme diuretik dengan menekan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan air (Depkes RI, 2006).

2) Antagonis aldosteron

Spironolakton dan eplerenon bekerja dengan menahan retensi natrium. Efek samping dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis (Depkes RI, 2006).

3) Penghambat reseptor beta adrenergik

Mekanisme kerja dengan menghambat reseptor beta adrenergik sehingga terjadi penurunan curah jantung dan penghambatan pelepasan renin, frekuensi dan kontraksi otot jantung (Depkes RI, 2006).

4) Penghambat angiotensin converting enzyme (ACE)

Mekanisme kerja dengan menghambat enzim yang mengkonversi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (zat yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah) (Depkes RI , 2006).

5) Penghambat renin

Mekanisme obat ini mencegah pemecahan angiotensinogen menjadi angiotensin I (Depkes RI, 2006).

6) Penghambat Reseptor Angiotension II

Mekanisme kerja dengan menghambat reseptor angiotension II sehingga menimbulkan efek vasodilatasi, penurunan pelepasan aldosteron, adan penurunan aktivitas saraf simpatik (Depkes RI, 2006).

7) Penghambat saluran kalsium

Mekanisme obat ini adalah dengan merelaksasi atau mengistirahatkan otot jantung dan otot polos melalui penghambatan masuknya ion kalsium masuk ke dalam intrasel (Depkes RI, 2006).

8) Antagonis reseptor α -adrenergik

Mekanisme obat dengan menghambat α -adrenergik sehingga pelepasan katekolamin terhambat. Sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang berefek pada penurunan resistensi perifer. Efek tersebut menurunkan laju jantung dan curah jantung (Depkes RI, 2006).

9) Obat aktifitas simpatomimetik intrinsik

Mekanisme obat dengan penghambatan parsial reseptor beta1, sehingga mengurangi bronkospasme dan vasokonstriksi (Depkes RI, 2006).

10) Vasodilator arteriolar

Mekanisme obat dengan rileksasi otot polos arteriolar menyebabkan terjadinya refleks baroreseptor sehingga terjadi peningkatan laju jantung, curah jantung, dan pelepasan renin (Depkes RI, 2006).

11) Penghambat simpatik

Mekanisme guanetidin dan guanadrel adalah dengan menghambat pelepasan norepinefrin pada post ganglion pusat saraf simpatik dan penghambatan pelepasan norepinefrin dalam menstimulasi saraf simpatik (Depkes RI, 2006).

II.1.5 Metode Pengukuran Tekanan Darah

pengukuran tekanan darah menggunakan metode CODA™ *Non Invasive Blood Pressure Kent Scientific Corporation*. Dilakukan dengan cara tikus dimasukkan terlebih dahulu kedalam restainer (kandang individual) yang ukurannya tepat untuk satu tikus dan ekor tikus dibiarkan menjuntai keluar. Kemudian ekor tikus dijepit dengan alat pressure kit lalu dihubungkan pada pressure meter. Setelah itu cuff digelembungkan hingga mencapai tekanan darah diatas tekanan darah sistolik, lalu nadi akan menghilang kemudian tekanan cuff akan dikurangi secara perlahan lahan hingga mencapai tekanan darah dibawah tekanan sistolik nadi, sehingga nadi akan muncul pada layar kaca monitor

II. 2 MODEL HEWAN

II.2.1 Tikus Putih (*Rattus novergicus*)

Sejak abad ke-18 di Eropa, tikus termasuk dalam gelangga aduan bersama anjing terrier. Pada tahun 1828 dalam percobaan puasa pertama kali salah satu mutan albino ini dibawa ke sebuah laboratorium. Kemudian tikus telah digunakan selama 30 tahun untuk beberapa experiment dan akhirnya tikus laboratorium menjadi bintang pertama yang dipelihara untuk alasan- alasan ilmiah murni.

Selama bertahun- tahun, telah banyak penggunaan tikus pada penelitian eksperimen, yang telah menambah pemahaman kita tentang genetic, penyakit, pengaruh obat-obatan, dan topic lain dalam kesehatan dan kedokteran. Tikus laboratorium juga terbukti bias digunakan dalam studi psikologi belajar dan proses mental lainnya. Sejarah sepsis ini sangatlah penting untuk suatu riset ilmiah tercermin dari 50% lebih jumlah literatur tentang tikus. Belakangan ini juga terdapat sebuah temuan yaitu dimana antara manusia memiliki kesamaan genom lebih dari 90% (Heny Nitbani, 2008) *National Research Council* tahun 2011 telah mengeluarkan beberapa standar yang perlu diperhatikan dalam penggunaan tikus yaitu oleh *Guide for the Care and Use of Laboratory Animal* (National Research Council, 2011). Standar yang harus diperhatikan yaitu manajemen rumah pemeliharaan tikus dan sifat biologi tikus. Standar manajemen rumah pemeliharaan tikus meliputi lingkungan makro seperti dinding, atap dan lantai pada rumah pemeliharaan tikus, suhu ruangan, penerangan dan kandang tikus. Standar lainnya yang harus diperhatikan adalah sifat biologi tikus. Penelitian sebaiknya telah mengetahui

gambaran umum, organ sensorik, nilai parameter fisiologis normal, nutrisi dan tingkah laku tikus (Otto et al., 2015) Tikus putih (tikus *Norway*) memiliki telinga yang kecil dan tebal, ekornya 85% dari panjang tubuhnya. Pertumbuhan bulu pada tikus muda bersiklus dan pada tikus dewasa terjadi setiap 17 hari. Tikus betina biasanya memiliki 12 puting susu. Berat badan dan laju pertumbuhan tergantung *strain* dan sumber tikus. *Sprague-Dawley* lebih besar dari *Wistar* dan *Fisher344* adalah tikus terkecil dibanding *strain* tikus lainnya (Otto et al., 2015)

parameter nilai fisiologis normal pada tikus dapat dilihat dari Tabel 1. Nilai ini hanya akurat pada tikus yang berasal dari sumber dan *strain* yang sama.

Tabel II.3. Data fisiologis normal tikus (Otto et al., 2015)

Tikus Dewasa	
Berat	
Jantan	300-500 g
Betina	250-300 g
Masa Hidup	2,5 – 3 tahun
Suhu Tubuh	37,5°C
Tingkat Metabolisme Dasar (400g tikus)	35 kcal/24 jam
Jumlah Kromosom (diploid)	42
Masa Pubertas	50 ± 10 hari
Kehamilan	21 – 23 hari
Jumlah Anak	8 - 14
Berat Lahir	5 – 6 g
Penyapihan	21 hari
Konsumsi Makanan /24 jam	5 g/100 g BB

Konsumsi Air /24 jam 8–11 ml/100 g BB

Kardiovaskular

Tekanan darah

Sistolik 116 mmHg

Diastolik 90 mmHg

Denyut Jantung 300–500 kali /menit

Curah Jantung 50 ml/menit

Volume Darah 6 ml/100 g BB

Pernafasan

Pernafasan/menit 85 kali

Volume Tidal 1,5 mL

Luas Permukaan Alveolar (400 g tikus) 7,5 m²

Ginjal

Volume Urin /24 jam 5,5 ml/100 g BB

Ekskresi Na⁺ /24 jam 1,63 mEq/100 g BB

Eksresi K⁺ /24 jam 0,83 mEq/100 g BB

Osmolaritas Urin 1659 mOsm/kgH₂O

pH Urin 7,3–8,5

Analit serum

Glukosa $115 \pm 16,9$ mg/dL (jantan)

Kreatinin $0,70 \pm 0,11$ mg/dL(jantan)

Tikus merupakan hewan yang lincah sehingga dalam penanganannya perlu teknik handling sehingga tidak mencederai peneliti yaitu: pertama, ekor dipegang sampai pangkal ekor. Kemudian telapak tangan menggenggam melalui bagian belakang tubuh dengan jari telunjuk dan jempol secara perlahan diletakkan di samping kiri dan kanan leher. Tangan yang lainnya membantu dengan menyangga di bawahnya, tangan lainnya dapat digunakan untuk menyuntik.



Gambar 1. Cara memegang tikus untuk tujuan injeksi

Sumber : jurnal paper instrumentasi biomedis

Pengambilan darah pada tikus harus menggunakan alat yang steril dan aseptis . Untuk meningkatkan vasodilatasi, perlu diberi kehangatan pada hewan tersebut, misalnya ditaruh dalam ruangan dengan suhu 40°C selama 10-15 menit, dengan memasang lampu pemanas dalam ruangan tersebut atau pada pembuluh darah ekor dapat diolesi xylol.Pengambilan darah dapat dilakukan pada lokasi tertentu dari tubuh, yaitu: vena lateral dari ekor, bagian ventral arteri ekor, sinus orbitalis mata, vena saphena (kaki), anterior vena cava atau langsung dari jantung. Lokasi atau tempat untuk menginjeksi, volume pemberian dan ukuran jarum adalah sebagai berikut:

Tabel II.4. Lokasi injeksi, volume pemberian dan ukuran jarum pada tikus (Heny Nitbani, 2008)

	IV	IP	IM	SC	ORAL
LOKASI	Lateral ekor		Otot, bagian	Belakang leher	
	vena				
	saphena		belakang		
			paha		
VOLUME	0,5ml	5-10ml	0,1ml	5-10ml	5- 10ml/kg
UKURAN	<23gauge	<21gauge	<21	<20gauge	Jarum tumpul
JARUM			gauge		18-20 gauge