

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.)

1. Sistematika Tumbuhan

Menurut Hutapea *et al* (2000) tanaman ciplukan mempunyai sistematika sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Solanales
Family	: Solanaceae
Genus	: <i>Physalis</i>
Species	: <i>Physalis angulata</i> L.

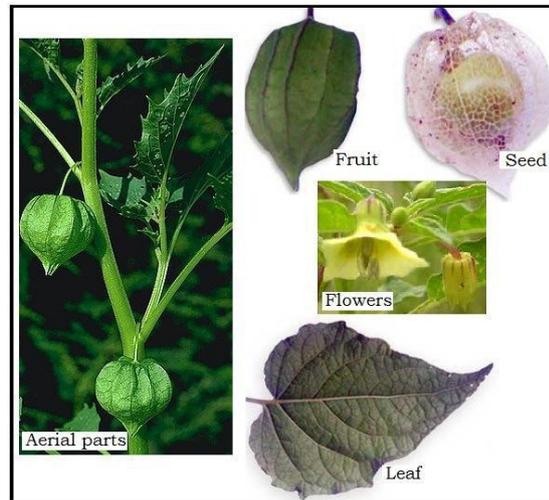
2. Nama Tanaman

Tanaman ciplukan mempunyai beberapa sinonim atau nama lain diantaranya adalah Cecendet (Sunda), Jorjoran (Madura), Ciciplukan (Bali), Leletopan (Makassar), Hogweed, Morel berry (Inggris), Fotka (Bangladesh), Leledot (Sumatera Timur), Ceplukan (Jawa Tengah), Lapununat (Maluku), Dedes (Nusa Tenggara) (Hutapea 2000).

3. Morfologi Tanaman

Tanaman ciplukan merupakan tanaman herba yang memiliki tinggi antara 10-100 cm, batang cekung, bersegi empat, cabang yang lebih rendah terkadang lebih lemah atau lembek dan berakar pada tangkai pohon, hijau, halus tidak berambut, masif, dan beruas. Daun-daunnya tunggal, berselang, "ovale" berbentuk bulat seperti telur, halus tajam, ujung runcing, pertulangan menyirip, pinggirannya bergerigi tidak rata, batang penyangga daun ramping tipis 0,4-0,5 cm, lamina 2,0-6,7 x 1,0-3,5 cm, berambut tipis atau tidak berbulu, hijau. Daun bunganya 5, warna pada batasannya kuning. Tanaman ini berbunga dan berbuah

hampir sepanjang tahun (Abdenego 2012). Mahkota bunganya berwarna kuning, sedangkan bunganya berbentuk lonceng, kelopak besar, berukuran sampai 2,5 cm (Sastrohamidjojo 2001).



Gambar 1 Bagian-bagian tanaman ciplukan (Mahalakshmi & Nivadani 2014).

4. Kandungan Kimia Tanaman

Daun ciplukan mengandung flavonoid, alkaloid, dan steroid seperti physalin, myricetin 3-*O*-neohesperidoside, dan asam oleanolat yang mempunyai berbagai macam aktivitas farmakologi (Elsa & Gabriel 2013). Daun dan batangnya mengandung physagulin dan akarnya mengandung phygrine (Row *et al* 1978).

4.1. Alkaloid

Alkaloid merupakan metabolit sekunder dari tumbuhan dengan struktur yang beragam dan memiliki aktivitas biologis yang penting. Alkaloid adalah senyawa siklik yang mengandung atom nitrogen (Roberts & Wink 1998). Alkaloid yang terdapat dalam daun ciplukan yaitu phygrine dengan struktur *bis*-hygrine yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antimalaria, antioksidan, antiarthritis dan antiinflamasi (Kumar *et al* 2011; Basey *et al* 1992). Alkaloid bermanfaat dalam hal pengobatan karena memiliki efek fisiologis yang kuat dan selektivitas senyawanya (Marek *et al* 2007). Alkaloid memiliki banyak aktivitas farmakologi termasuk efek antihipertensi (alkaloid dengan banyak indol), efek

antiaritmia (quinidine, spareien), antimalaria (kina), dan tindakan-tindakan antikaker (indoles dimer, vincristine, vinblastine) (Saxena *et al* 2013).

4.2.Flavonoid

Flavonoid berciri mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga karbon dengan salah satu cincin benzen (Robinson 1995). Flavonoid yang terdapat pada tanaman ciplukan adalah flavonol glikosida yaitu myricetin 3-*O*-neohesperidosida (Elsa & Gabriel 2013; Mahalakshmi & Nivadani 2014). Konsentrasi tertinggi flavonoid terdapat pada daunnya dengan kadar $\pm 37,86 \mu\text{g/g}$, diikuti batang dengan kadar $\pm 11,10 \mu\text{g/g}$, dan bunga $\pm 6,50 \mu\text{g/g}$ berat segar (Cobaleda-Velasco *et al* 2017). Ekstrak kental herba ciplukan mengandung flavonoid total tidak kurang dari 3,54% dihitung sebagai kuersetin (Depkes RI 2010). Flavonoid akan mempengaruhi kerja *Angiotensin Converting Enzym* (ACE). Penghambatan ACE akan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah. Efek lainnya dapat menyebabkan penurunan retensi air dan garam oleh ginjal, sekeresi aldosteron, dan sekresi ADH menyebabkan penurunan absorpsi air. Penurunan retensi air dan garam serta absorpsi air menyebabkan volume darah menurun, sehingga tekanan darah turun (Loizzo *et al* 2006). Flavonoid merupakan senyawa polar sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, aseton, dimetil sulfoksida (DMSO), dimetil folfamida (DMF), dan air (Markham 1998).

4.3.Steroid

Physalin merupakan konstituen laktone steroid dari spesies physalis dan banyak dimiliki famili *Solanaceae*. Terdapat berbagai jenis physalin yang berhasil diisolasi, seperti yang dilaporkan oleh Row *et al* (1978,1980) berhasil mengisolasi 5 senyawa baru physalin E, F, I, dan K bersama dengan physalin B, G, dan D. Selain physalin terdapat pula senyawa turunan withanolides yaitu physagulin A, B, C, dan D yang diekstrak dari daun dan batang segar ciplukan yang mempunyai aktivitas antidiabetes (Shingu *et al* 1991, 1992).

5. Kegunaan Tumbuhan

Tanaman ciplukan mengandung steroid yaitu physalin yang mempunyai aktivitas sebagai antiarthritis, antiinflamasi, immunomodulator, dan immunosupresan (Mahalakshmi & Nivadani 2014). Ekstrak metanol daun ciplukan juga diketahui mempunyai khasiat sebagai diuretik (Nanumala *et al* 2012). Selain itu tanaman ciplukan mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase (Sateesh *et al* 2014).

6. Toksisitas Herba Ciplukan

Dalam studi toksisitas akut, ekstrak metanol daun ciplukan tidak menunjukkan angka kematian pada 2000 mg/kgbb, sehingga ekstrak tersebut aman untuk penelitian *in vivo* (Rathore *et al* 2011). Menurut Admaja (2018) menyatakan bahwa ekstrak etanol herba ciplukan mempunyai nilai LD₅₀ yaitu lebih dari 4000 mg/kgbb dan pada uji toksisitas akut berpengaruh terhadap gejala toksik seperti depresi dan perubahan aktivitas. Pada pengujian toksisitas subkronik (90 hari) ekstrak etanol herba ciplukan dosis 250, 500, dan 1000 mg/kgbb tidak mempengaruhi kadar SGOT dan SGPT, dan mempengaruhi kadar *blood urea nitrogen* (BUN) pada tikus jantan, keratinin pada tikus jantan dan betina. Pada dosis 500 dan 1000 mg/kgbb berpengaruh terhadap kadar BUN pada tikus betina dan terhadap histopatologi ginjal (Admaja 2018; Parijata 2018). Uji yang dilakukan oleh Bastos *et al* (2006) menunjukkan bahwa pengobatan tikus dengan ekstrak air yang diperoleh dari akar ciplukan (dosis 10-60 mg/kg) tidak menghasilkan perubahan perilaku, seperti munculnya gerakan tak terkendali, merinding (*piloerection*), efek stimulasi atau sedatif, depresi pernapasan atau tanda-tanda lain pada 4, 24, atau 48 jam setelah pemberian ekstrak air. Data ini menunjukkan bahwa ekstrak air ciplukan mempunyai toksisitas akut yang rendah. Alves *et al* (2008) menunjukkan efek genotoksik dari ekstrak air ciplukan pada limfosit manusia *in vitro*, menggunakan uji komet dan uji mikronukleus dalam limfosit manusia yang disediakan oleh enam donor sehat.

B. Simplisia

1. Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman yang digunakan sebagai obat belum mengalami pengolahan atau mengalami pengolahan secara sederhana dan merupakan zat murni kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang dikeringkan (Depkes RI 1995). Serbuk simplisia adalah sediaan obat tradisional berupa butiran homogen dengan derajat halus yang sesuai, terbuat dari simplisia atau campuran dengan ekstrak yang cara penggunaannya diseduh dengan air panas (BPOM 2014).

Simplisia terdiri dari simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelican. Simplisia nabati merupakan simplisia yang berasal dari tanaman, berupa bagian yang masih utuh dan zat-zat nabati yang dipisahkan dari tanamannya. Simplisia hewani merupakan simplisia yang berasal dari hewan, berupa hewan utuh atau zat yang dihasilkan oleh hewan yang dapat dimanfaatkan. Sedangkan simplisia pelican atau mineral adalah simplisia yang berupa pelican atau mineral yang belum berbentuk zat kimia murni (Depkes RI 1995).

2. Pencucian

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih misalnya pada mata air, air sumur atau air PAM. Pencucian bahan simplisia dapat menghilangkan mikroba 25% dari jumlah awal, jika dilakukan pencucian sebanyak tiga kali, jumlah mikroba yang tertinggal hanya 42% dari jumlah mikroba awal (Prasetya & Inorah 2013).

3. Perajangan

Beberapa jenis bahan simplisia perlu mengalami proses perajangan. Perajangan bahan simplisia dilakukan untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Perajangan dapat dilakukan dengan pisau, dengan alat mesin perajangan khusus sehingga diperoleh irisan tipis atau potongan dengan ukuran yang dikehendaki (Depkes RI 1986).

4. Pengeringan

Pengeringan simplisia dilakukan agar memperoleh simplisia yang tidak mudah rusak dan menghindari timbulnya bakteri, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lama. Pengeringan simplisia dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu pengeringan buatan dan pengeringan alamiah. Pengeringan buatan adalah pengeringan dengan menggunakan alat yang suhu, tekanan, kelembaban dan aliran udaranya dapat diatur dan ditentukan. Suhu pengeringan pada umumnya antara 40-60°C. Sedangkan pengeringan secara alamiah adalah pengeringan dengan menggunakan sinar matahari secara langsung dan dengan cara diangin-anginkan. Keuntungan dari pengeringan buatan, hasil yang didapat mengering merata, waktu pengeringan lebih cepat dan tidak tergantung pada cuaca (Depkes RI 1985; Depkes RI 1980).

5. Pembuatan Serbuk

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan suatu alat tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan dan diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu (Depkes RI 2013). Derajat kehalusan simplisia penting untuk mengupayakan agar penarikan dapat berlangsung semaksimal mungkin, kehalusan menyangkut luas permukaan yang akan berkontak dengan pelarut untuk ekstraksi (Agoes 2007).

Serbuk yang terlalu halus akan mempersulit penyaringan, karena butir-butir halus dari serbuk membentuk suspensi yang sulit dipisahkan dengan hasil penyarian. Dengan demikian hasil penyarian tidak murni lagi karena tercampur dengan partikel-partikel halus serbuk. Dinding sel merupakan saringan, sehingga zat yang tidak larut masih tetap berada di dalam sel. Dengan penyerbukan terlalu halus menyebabkan banyak dinding sel yang pecah, sehingga zat yang tidak diinginkan ikut ke dalam hasil penyarian (Depkes RI 1986).

C. Ekstraksi

1. Ekstraksi

Proses pemisahan zat aktif yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair, disebut ekstraksi. Ekstraksi bertujuan untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi didasarkan pada prinsip perpindahan masa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk kedalam pelarut. Proses mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani setelah pelarut diuapkan, akan menghasilkan ekstrak berupa cairan kental seperti pasta yang disebut ekstrak. Pada proses ekstraksi harus menggunakan pelarut yang sesuai. Pelarut senyawa organik, terdiri dari dua golongan yaitu pelarut yang mempunyai densitas lebih tinggi dibanding air, dan yang memiliki densitas yang lebih rendah dibanding air. Pelarut yang dapat digunakan untuk mengekstraksi harus aman, tidak toksik, dan tidak mudah terbakar (Depkes RI 1979).

2. Metode Ekstraksi

Metode dasar penyari adalah maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik jenis ekstraksi dan bahan ekstraksi yang digunakan sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan serta stabilitasnya (Voight 1994).

2.1. Maserasi

Maserasi merupakan cara ekstraksi yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman (Majekodunmi 2015). Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol, atau pelarut lain. Maserasi dilakukan untuk ekstraksi simplisia yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, serta tidak mengandung benzoin atau sirak (Depkes RI 1986).

2.2. Perkolasi

Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang mirip dengan cara maserasi namun maserasinya dilakukan secara bertahap dengan menggunakan alat khusus berbentuk silindris atau kerucut (perkolator). Pelarut pada perkolasi akan mengalir turun melintasi simplisia yang umumnya berbentuk serbuk kasar. Perkolat yang diperoleh kemudian dikumpulkan lalu dipekatkan. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani 2014).

2.3. Soxhletasi

Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya ekstraksi secara berkesinambungan. Cairan penyari dipanaskan sampai mendidih. Uap penyari naik melalui pipa samping, kemudian diembunkan lagi oleh pendingin tegak. Cairan penyari turun untuk menyari zat aktif dalam simplisia. Selanjutnya bila cairan penyari mencapai sifon, maka seluruh cairan ke labu alas bulat dan terjadi proses sirkulasi. Demikian seterusnya sampai zat aktif yang terdapat dalam simplisia tersari seluruhnya yang ditandai jernihnya cairan yang lewat pada tabung sifon (Harborne 1987).

3. Pelarut

Pelarut merupakan zat yang digunakan untuk melarutkan suatu zat atau suatu obat dalam preparat larutan. Dalam memilih pelarut harus didasarkan pada faktor-faktor seperti stabil secara fisika kimia, nilai yang terjangkau, bereaksi netral, selektif dalam menarik zat yang diinginkan dan mudah didapat. Banyak jenis pelarut yang umum digunakan seperti *n*-heksan merupakan pelarut nonpolar (indeks polaritas 0,1) yang biasa digunakan untuk mengekstraksi minyak atsiri dari tanaman. Etil asetat merupakan pelarut semi polar (indeks polaritasnya 4,4) yang selain dapat melarutkan minyak atsiri, namun dapat juga larut dalam air (Voight 1994).

Selain itu pelarut yang biasa digunakan adalah etanol 70% dengan indeks polaritas 4,3 dan titik didih 78°C. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena etanol

memiliki sifat selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, mempunyai absorpsi yang baik dan dapat bercampur dengan air pada segala kondisi, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Depkes RI 1986). Konsentrasi lebih tinggi dari senyawa bioaktif flavonoid banyak terdeteksi dengan etanol 70% karena polaritasnya yang lebih tinggi daripada etanol murni. Dengan penambahan air ke etanol murni hingga 30% untuk membuat etanol 70% akan meningkatkan polaritas pelarut. Etanol juga akan lebih mudah menembus membran seluler untuk mengekstrak bahan intraseluler dari bahan tanaman. Hampir semua komponen yang teridentifikasi dari tanaman yang aktif melawan mikroorganisme adalah senyawa organik aromatik atau jenuh, yang paling sering diperoleh melalui ekstraksi awal dengan etanol atau metanol. Metanol lebih polar daripada etanol tetapi karena bersifat sitotoksik maka tidak cocok untuk ekstraksi dalam jenis studi tertentu karena dapat menyebabkan hasil yang salah (Tiwari *et al* 2011).

D. Hipertensi

1. Pengertian Hipertensi

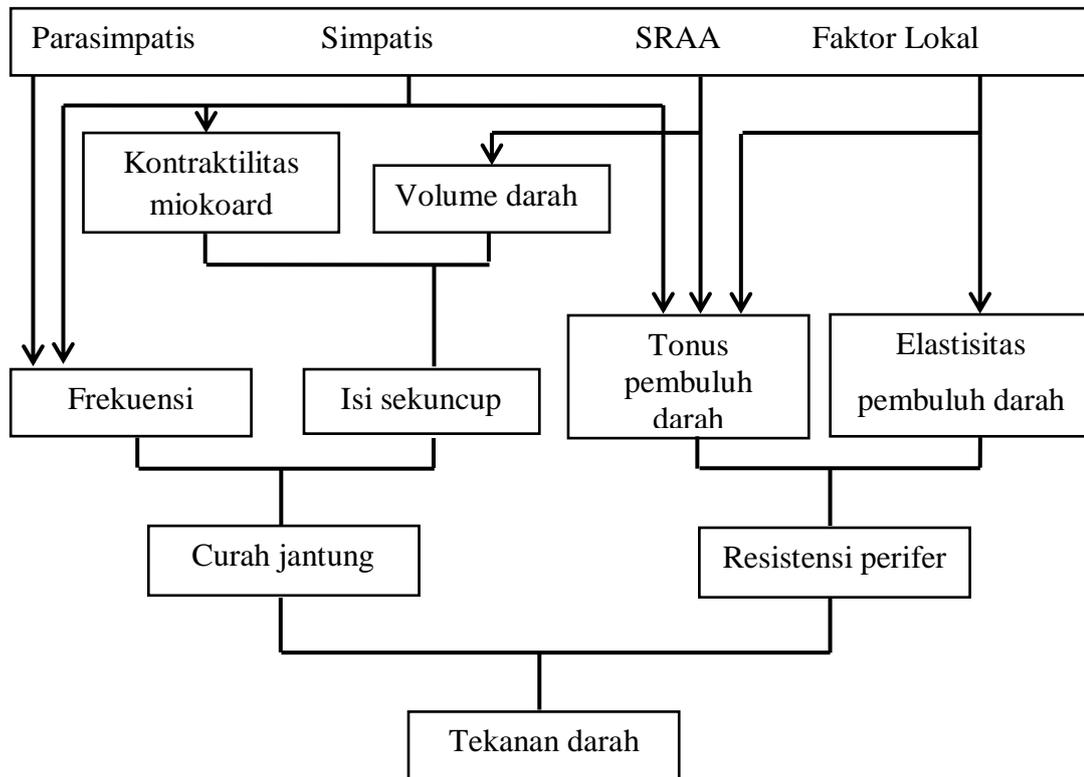
Hipertensi adalah suatu keadaan ketika seseorang mengalami tekanan darah diatas normal. *The Joint National Community on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Preassure* dan badan kesehatan WHO dalam *International Society of Hypertension* telah sepakat tentang definisi hipertensi yaitu seseorang yang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darah sistoliknya 140 mmHg atau lebih dan tekanan darah diastoliknya 90 mmHg atau lebih serta sedang menggunakan obat antihipertensi (Ridwan 2002).

Tekanan darah diukur dalam satuan milimeter merkuri (mmHg) dan dinyatakan dalam dua angka, yaitu sistolik dan diastolik. Sistolik adalah tekanan tertinggi pada pembuluh darah dan terjadi ketika jantung berkontraksi atau berdetak. Sedangkan, diastol adalah tekanan terendah ketika otot-otot jantung mengalami relaksasi (WHO 2013).

Tekanan darah dipengaruhi oleh dua faktor yaitu faktor curah jantung (*cardiac output* = CO) dan resistensi perifer (*peripheral vascular resistance* =

TPR) dan rumus tekanan darah (TD) = CO x TPR (Yogiantoro 2006). Curah jantung merupakan hasil antara frekuensi dan isi kuncup sedangkan kuncup ditentukan aliran balik vena dan kekuatan miokard. Resistensi perifer ditentukan oleh tonus otot polos pembuluh darah dimana dilihat elastisitas dinding pembuluh darah dan viskositas darah. Pada parameter diatas dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain sistem saraf simpatis dan parasimpatis, sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) dan beberapa dipengaruhi oleh faktor lokal yaitu bahan-bahan aktif vasoaktif yang diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah.

Sistem saraf simpatis bersifat presif yaitu cenderung meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan denyut jantung dan meningkatkan pembuluh darah. Sistem parasimpatis bersifat depresif dengan menurunkan tekanan darah karena dapat menurunkan frekuensi denyut jantung. SRAA sama seperti saraf simpatis dimana akan mempengaruhi efek vasokonstriksi yang menyebabkan perangsangan aldosteron dan vasokonstriksi angiotensin II yang akan menyebabkan peningkatan volume darah. Pada obat-obatan antihipertensi memiliki mekanisme yang berbeda-beda, namun tujuannya tetap sama akan berakhir pada penurunan curah jantung ataupun resistensi perifer yang akan menurunkan tekanan darah (Gunawan 2007).



Gambar 2 Mekanisme pengaturan tekanan darah.

2. Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer atau esensial). Umumnya sebagian besar mekanisme hipertensi sekunder telah diketahui. Namun, yang terkait dengan hipertensi esensial (primer) masih belum dapat diketahui secara pasti penyebabnya. Pada hipertensi esensial curah jantung meningkat pada awal perjalanan penyakit dengan resistensi perifer total (TPR) normal. Seiring waktu, curah jantung menurun ke tingkat normal akan tetapi TPR terus meningkat. Beberapa faktor penyebab yang dapat dikaitkan dengan hipertensi esensial antara lain, ketidakmampuan ginjal untuk mengeluarkan natrium, menghasilkan faktor natriuretik seperti faktor natriuretik atrium yang disekresikan untuk mendorong terjadinya ekskresi garam dengan efek samping meningkatkan TPR, sistem renin-angiotensin yang terlalu aktif menyebabkan vasokonstriksi dan retensi natrium dan air sehingga meningkatkan volume darah, sistem saraf simpatik yang terlalu

aktif menyebabkan peningkatan respons stres, dan yang terakhir disebabkan karena keturunan genetik (Silbernagl 2000). Hipertensi sekunder pada umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronik dan renovaskular. Kondisi lain yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder antara lain *phechromocytoma*, sindrom *causing*, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosteron primer, kehamilan, obstruktif *sleep apnea*, dan kerusakan aorta. Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah adalah kortikosteroid, estrogen, AINS (Antiinflamasi Non Steroid), amfetamin, dekongestan oral, MAO inhibitor (Dipiro *et al* 2009).

3. Klasifikasi Hipertensi

Menurut *The servent Report on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Preassure* atau dikenal dengan JNC VII, tekanan darah orang dewasa dan anak usia ≥ 18 tahun diklasifikasikan atas kelompok normal, prahipertensi, hipertensi tahap 1, dan hipertensi tahap 2. Klasifikasi tekanan darah dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah berdasarkan JNC VII

Kategori TD	Sistol (mmHg)		Diastol (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi tahap 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi tahap 2	≥ 160	atau	≥ 100

Klasifikasi terbaru dari *American of Cardiology College* (ACC) dan *American Heart Association* (AHA) (2017) dikatakan bahwa hipertensi ditetapkan apabila tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg. Namun, nilai tekanan darah tersebut merupakan hasil rata-rata dari dua kali pengukuran tekanan darah pada setiap dua atau lebih kunjungan skrining awal. Kenaikan tekanan darah tersebut harus mempertimbangkan kondisi pasien, dimana terdapat kondisi yang menyebabkan kenaikan tekanan darah sesaat (Aiyagari 2011). Klasifikasi tekanan darah menurut *American of Cardiology College* (ACC) dan *American Heart Association* (AHA) seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah berdasarkan ACC/AHA 2017

Kategori TD	Sistol (mmHg)		Diastol (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-129	atau	80
Hipertensi tahap 1	130-139	atau	80-89
Hipertensi tahap 2	≥140	atau	≥90

Klasifikasi hipertensi berdasarkan etiologinya dibagi menjadi dua yaitu:

3.1. Hipertensi primer

Hipertensi esensi atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologis yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial. Penyebab hipertensi meliputi faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stress, emosi, obesitas dan lain-lain (Nafrialdi & Gunawan 2009).

3.2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder meliputi 5-10% kasus hipertensi dari komorbiditas atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah. Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering. Obat-obat tertentu, baik secara langsung ataupun tidak, dapat menyebabkan hipertensi atau memperberat hipertensi dengan menaikkan tekanan darah (Oparil 2003).

4. Gejala dan Tanda Hipertensi

Hipertensi sering disebut "*the silent killer*" karena tidak ada menunjukkan tanda-tanda peringatan atau gejala. Walaupun jarang menimbulkan gejala tetapi yang biasanya dirasakan penderita hipertensi seperti sakit kepala di pagi hari, detak jantung tidak teratur, telinga berdengung dan mimisan. Gejala hipertensi berat termasuk kelelahan, mual, muntah, kebingungan, gelisah, nyeri dada dan tremor (WHO 2013).

5. Komplikasi Hipertensi

Pada penyakit hipertensi jangka lama dan berat dapat menimbulkan komplikasi berupa aterosklerosis, stroke, infark miokard, dan gagal ginjal kronik (CKD). Dimana kerja jantung akan semakin berat dan menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah lebih cepat (WHO 2017).

E. Terapi Hipertensi

1. Terapi Farmakologi

The Joint National Committee VII (JNC VII) (2003) mengelompokkan obat-obat antihipertensi lini pertama (*first line drug*) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi, yaitu: diuretik tiazid, *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-inhibitor), *angiotensin reseptor blocker* (ARB), dan penyekat reseptor beta adrenergik (β -blocker). Sedangkan penyekat reseptor alfa adrenergik (α -blocker) tidak dimasukkan dalam kelompok lini pertama (JNC VII 2003). Berdasarkan pedoman JNC VIII (2014) tidak menyertakan beta-blocker sebagai lini pertama dan pengobatan ditujukan secara terpisah berdasarkan etnis. Berikut ini merupakan beberapa golongan obat antihipertensi, yaitu:

1.1. *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI)

ACE Inhibitor (ACEI) adalah pengobatan lini pertama pada pasien di bawah 55 tahun dengan hipertensi primer. *Angiotensin converting enzyme* adalah enzim metallopeptidase yang terdapat terutama di dalam vaskularisasi paru. Penghambatan ACE mengurangi pembelahan hormon peptida angiotensin I ke angiotensin II dan mengurangi metabolisme peptida bradikinin menjadi tidak aktif. Pengurangan angiotensin II bertanggung jawab atas sebagian besar efek terapeutik. Penghambatan pada enzim ini menghasilkan efek vasodilatasi lalu menurunkan resistensi vaskuler sehingga menurunkan tekanan darah, dan menurunkan sekresi aldosteron, lalu menurunkan volume darah sehingga menurunkan beban akhir jantung (*afterload*) (Katzung *et al* 2013). Akumulasi bradikinin memiliki beberapa manfaat terapeutik melalui vasodilatasi, tetapi juga menyebabkan batuk kering pada individu yang rentan. ACEI juga dapat memicu

disfungsi ginjal dengan menurunkan tonus arteriol eferen ginjal, sehingga menurunkan tekanan perfusi ginjal. ACEI menyebabkan efek samping lain termasuk hiperkalemia karena berkurangnya sekresi aldosteron, agranulositosis, ruam kulit, dan gangguan rasa. Reaksi idiosinkrasi yang jarang terjadi pada ACEI dapat menyebabkan angioedema dengan obstruksi jalan napas potensial, ini bisa terjadi beberapa tahun setelah inisiasi terapi ACEI (Jackson & Bellamy 2015). Inhibitor ACE dikontraindikasikan bagi wanita hamil trimester kedua dan ketiga karena resiko hipotensi, anuria, dan gagal ginjal janin, yang kadang disertai malformasi atau kematian janin (Katzung *et al* 2013). Contoh obat golongan ini adalah kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril dan lain-lain.

1.2. Angiotensin receptor antagonist

Angiotensin receptor antagonist (ARA) biasanya digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap ACEI karena cenderung menyebabkan batuk kering. Terapi dan efek samping secara luas mirip dengan ACEI, dengan buktimengurangi risiko diabetes, stroke, perkembangan gagal jantung, dan penyakit ginjal kronis. ARA adalah obat yang diberikan secara oral yang menargetkan AT1 G-protein-reseptor untuk memusuhikan efek hormon peptida angiotensin II. Beberapa obat golongan ini seperti candesartan dan telmisartan bekerja mengikat ireversibel, sementara losartan dan valsartan bekerja dengan mekanisme sebagai antagonis kompetitif. Penargetan langsung pada reseptor angiotensin II memiliki keuntungan teoritis lebih dari ACEI. Angiotensin II dapat diproduksi melalui jalur non-ACE, misalnya, oleh enzim chymase di jaringan ginjal, yang tidak terpengaruh oleh ACEI. ARA tidak menghambat metabolisme bradikinin dan oleh sebab itu kejadian batuk jauh lebih sedikit daripada terapi dengan ACEI. Risiko angioedema sangat berkurang dengan ARA dibandingkan dengan ACEI. Seperti ACEI, pasien yang menggunakan ARA berisiko lebih tinggi terjadi hipotensi setelah pemberian anestesi, khususnya bila dikombinasikan dengan diuretik (Jackson & Bellamy 2015).

1.3. Calcium channel blocker

Calcium channel blocker (CCB) adalah obat lini pertama untuk hipertensi primer pada pasien usia ≥ 55 tahun dan pasien kulit hitam dari Afrika atau Karibia.

CCB bekerja pada saluran kalsium tipe-L yang ada di pembuluh darah otot polos dan jaringan miokard dan nodal. Variabel afinitas dari CCB yang berbeda-beda terhadap jaringan yang berbeda menentukan efek masing-masing obat. Contoh obat golongan CCB yang memiliki afinitas tinggi terhadap jaringan jantung seperti diltiazem dan verapamil menyebabkan kronotropik dan inotropik negatif. Afinitas yang tinggi terhadap otot polos pembuluh darah menyebabkan vasodilatasi perifer dan mengurangi SVR, yang dapat menyebabkan stimulasi refleks jantung. Efek samping pada kardiovaskular termasuk refleks takikardi yang dapat berpotensi iskemik neurokardial, gangguan perifer mikrosirkulasi yang menyebabkan pembengkakan tangan dan kaki, *flushing*, dan sakit kepala.

CCB adalah kelompok obat-obatan yang beragam secara kimia, yang terdiri dari fenilalkilamin, misalnya, dihidropiridin yaitu verapamil, amlodipin dan nifedipin, dan benzothiazepin, misalnya, diltiazem. CCB memiliki berbagai sifat farmakokinetik. Sebagian besar obat-obat golongan CCB diberikan secara oral, meskipun bioavailabilitasnya umumnya rendah karena metabolisme lintas pertama. Beberapa obat tersedia dalam sediaan intra vena seperti verapamil, nimodipin dan nicardipin, sementara nifedipine dapat diberikan secara sublingual. Umumnya CCB memiliki waktu paruh <12 jam, kecuali amlodipin yang memiliki waktu paruh yang jauh lebih lama (Jackson & Bellamy 2015).

1.4. Diuretik

Diuretik tiazid adalah agen diuretik yang paling umum digunakan untuk mengobati hipertensi. Diuretik tiazid digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap CCB dan pada pasien dengan gagal jantung, atau berisiko gagal jantung. Diuretik tiazid juga digunakan sebagai obat '*add on*' pada pasien yang tidak memberikan respon terhadap terapi antihipertensi lini pertama dan kedua. Diuretik tiazid bekerja pada bagian proksimal tubulus distal untuk menghambat reabsorpsi natrium dan klorida dengan pengurangan yang dihasilkan dalam reabsorpsi air yang mengarah ke diuresis. Efek diuretik tergantung pada ekskresi ke tubulus ginjal dan oleh sebab itu berkurang pada pasien dengan gangguan ginjal. Beberapa efek antihipertensi dari tiazid bisa dikaitkan dengan efek diuretik yang menyebabkan penurunan volume darah. Namun, tiazid juga menyebabkan

vasodilatasi dan mereduksi responsifitas otot polos vaskular terhadap zat vasoaktif menghasilkan pengurangan SVR. Antagonis aldosteron, misalnya, spironolakton, direkomendasikan sebagai pengobatan lini keempat hipertensi primer. Diuretik loop diindikasikan untuk hipertensi resisten pada pasien dengan gagal jantung, penyakit ginjal kronis, dan pada pasien yang berisiko hiperkalemia. Diuretik secara umum memiliki efek samping termasuk hipokalemia, hiperkalsemia, hiponatremia, hipomagnesaemia, hiperglikemia, hiperurisemia, hiperkolesterolemia, dan alkalosis hipokloremik (Jackson & Bellamy 2015).

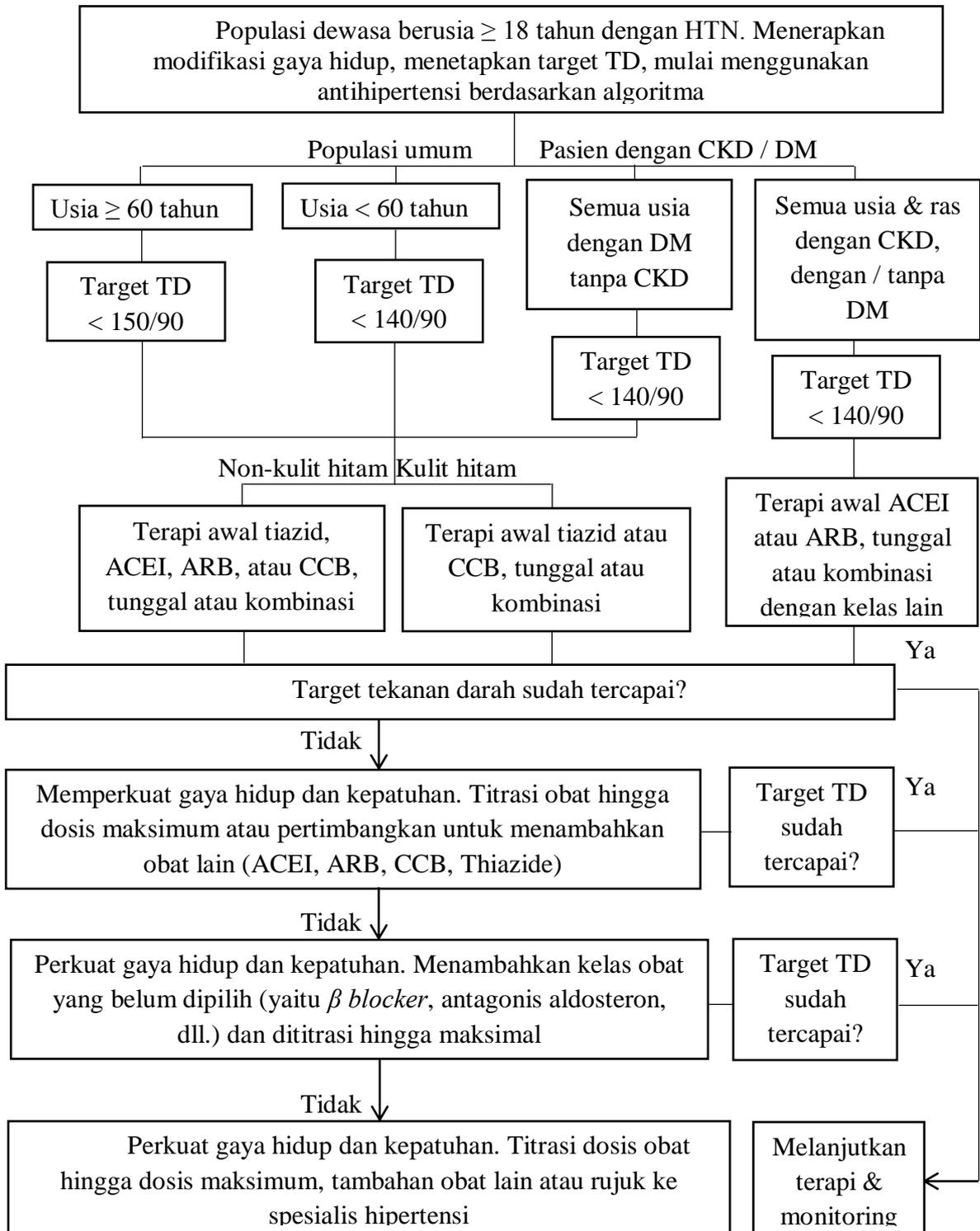
1.5. β -blockers

β -blocker tidak digunakan sebagai antihipertensi lini pertama kecuali ada indikasi lain, misalnya, setelah infark miokard, atau pada takiaritmia seperti fibrilasi atrium. β -blocker merupakan antagonis katekolamin pada β -adrenoseptor. Gs tipe *G-protein-coupled receptors* ini diklasifikasikan sebagai β_1 yang terdapat di dalam hati dan ginjal dan β_2 yang terdapat di seluruh tubuh, di paru-paru, pembuluh darah, dan otot. Mekanisme β -blocker dalam mengurangi tekanan arteri dicapai melalui beberapa jalur. Blok reseptor β_1 di nodus sinoatrial mengurangi detak jantung dan blok terhadap reseptor miokard yang mengurangi kontraktilitas (masing-masing mengurangi kronotropik dan inotropik). β -blocker juga mengurangi aktivitas sistem saraf simpatik, sementara menghambat reseptor juxtaglomerular untuk mengurangi sekresi renin. β -blocker biasanya diberikan per oral karena sebagian besar memiliki daya serap dan bioavailabilitas yang baik. Selain administrasi secara per oral tersedia juga dalam bentuk sediaan intra vena, termasuk atenolol, metoprolol, dan esmolol. Obat yang larut dalam lemak misalnya, metoprolol dan propranolol umumnya dimetabolisme oleh hati dan memiliki waktu paruh yang lebih pendek daripada obat yang larut dalam air, misalnya atenolol, yang diekskresikan sebagian besar tidak berubah pada urin. Pengecualian adalah esmolol, yang dimetabolisme oleh hidrolisis ester untuk aksi offset yang cepat (Jackson & Bellamy 2015).

2. Non Farmakologi

Penderita prehipertensi dan hipertensi dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan (jika terjadi obesitas) dan melakukan diet

makanan sesuai *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH). Pasien juga dianjurkan untuk mengurangi asupan natrium hingga maksimal asupan natrium sebesar 1,5 g/hari (3,8 g/hari NaCl), melakukan aktivitas fisik seperti aerobik (joging, renang, jalan santai, dan bersepeda), mengurangi konsumsi alkohol, dan memberhentikan kebiasaan merokok (Dipiro *et al* 2009).



Gambar 3 Algoritma hipertensi berdasarkan JNC VIII (2014).

F. Metode Pengujian Antihipertensi

1. Metode Pengukuran Tekanan Darah

1.1. Metode *Invasive*

Metode ini dilakukan dengan cara menghubungkan alat pengukur tekanan darah dengan pembuluh darah secara langsung (alat tersebut harus “menginvasi” tubuh pengguna). Metode ini dapat menimbulkan perasaan tidak nyaman atau rasa sakit pada pengguna, selain itu alat pengukur tekanan darah jenis ini harganya mahal, dan tidak bisa dipakai secara langsung oleh orang awam, melainkan harus dibantu dan diawasi oleh tenaga ahli dibidang kesehatan (Badyalet *et al* 2003).

1.2. Metode *Non-Invasive*

Metode yang kedua, yaitu metode non-invasi dilakukan dengan cara menghubungkan alat pengukur tekanan darah dengan bagian luar tubuh manusia. Dengan demikian, tubuh pengguna tidak disusupi dengan benda apapun, sehingga pengguna akan merasa jauh lebih nyaman dibandingkan dengan menggunakan metode invasi. Pengukuran tekanan darah manusia secara non-invasi ini jauh lebih mudah dibandingkan dengan pengukuran metode invasi. Namun, tingkat akurasi dari alat pengukuran metode non-invasi jauh lebih rendah dari metode invasi (Badyal *et al* 2003).

Contoh pengukuran tekanan darah menggunakan metode non-invasi adalah dengan cara *Tail Cuff method* yang menggunakan teknologi sensor *volume pressure recording* (VPR). Sensor VPR menggunakan transduser tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah di ekor secara non-invasi. VPR dapat mengukur enam parameter tekanan darah secara bersamaan seperti tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, rata-rata tekanan darah, denyut jantung, volume darah ekor dan aliran darah. Perhatian khusus diberikan pada panjang oklusi manset dengan VPR untuk mendapatkan pembacaan tekanan darah yang paling akurat. VPR merupakan metode yang paling andal, konsisten, dan akurat untuk mengukur tekanan darah pada tikus secara non-invasi sekecil 8 gram ke tikus yang lebih besar dari 950 gram (Malkoff 2005).

Prinsip kerja pengukuran tekanan darah dengan metode *Tail Cuff* adalah manset digelembungkan sampai mencapai tekanan darah di atas tekanan darah

sistolik, tekanan darah normal tikus yaitu ≥ 129 (sistolik) /91 (diastolik) mmHg, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan manset dikurangi perlahan-lahan. Pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan sistolik nadi akan muncul kembali, cara pengukuran ini sesuai dengan cara pengukuran tekanan darah menggunakan sphygmomanometer pada manusia. Pengukuran tekanan darah pada metode *Tail Cuff*, selain digunakan pada tikus juga dapat digunakan pada mencit, anjing, dan primata kecil (Malkoff 2005).

2. Metode Induksi Hipertensi

2.1. Hipertensi renovaskular (metode *Goldblatt*)

2.1.1. *Two kidney one clip (2K1C) hypertension*

Model klip ginjal yang meniru stenosis arteri ginjal pertama kali dilakukan pada anjing, yang secara bertahap dapat dilakukan pada hewan yang lebih kecil. Dalam model 2K-1C, salah satu dari dua arteri ginjal dibatasi oleh klip. Awalnya, penurunan tekanan arteri ginjal di ginjal yang terpotong menyebabkan peningkatan aktivitas renin plasma (PRA) dengan tingkat sirkulasi renin dan aldosteron yang lebih tinggi. Ini diikuti dengan kembalinya PRA ke tingkat mendekati normal, dan akhirnya peningkatan PRA secara kronis. Mekanisme yang mendasari dengan melibatkan aktivasi RAAS, peningkatan produksi renin dan pelepasan angiotensin I dan dikonversi oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) menjadi angiotensin II. Akibatnya terjadi vasokonstriksi lebih lanjut dan peningkatan produksi aldosteron, yang bersama-sama menyebabkan retensi air dan garam, dan peningkatan tekanan darah. Selain itu, model ini juga menunjukkan peningkatan aktivitas saraf simpatis yang mendorong produksi renin lebih lanjut (Lin *et al* 2016).

2.1.2. *One kidney one clip (1K1C) hypertension*

Dalam model 1K-1C, nefrektomi unilateral dilakukan dengan konstriksi klip pada arteri ginjal yang tersisa. Ini menyerupai pasien yang menderita RAS pada ginjal tunggal. Elevasi awal tekanan darah adalah karena aktivasi RAAS. Namun, karena tidak adanya ginjal yang berfungsi, tidak ada peningkatan sebagai pengganti ekskresi natrium dan air. Akibatnya, lebih banyak cairan dipertahankan di dalam tubuh. Dengan kata lain, ini lebih banyak bergantung pada volume cairan

daripada bergantung pada RAAS. Hal ini konsisten dengan temuan eksperimental bahwa penghambatan ACE tidak dapat mencegah hipertensi kronis pada stenosis arteri ginjal dari ginjal tunggal (Lin *et al* 2016).

2.1.3. Renal parenchymal hypertension

Hipertensi parenkim ginjal merupakan penyebab tersering hipertensi sekunder dan bertanggung jawab hingga 5% dari semua kasus hipertensi. Model ini menunjukkan cedera pada glomerulus, tubular dan interstisial, kehilangan nefron dan perkembangan hipertensi. Model ini dapat dikombinasikan dengan kelebihan garam ke dalam diet untuk meningkatkan keparahan dan mempercepat onset hipertensi. Mekanisme ini tergantung pada RAAS dan hipertensi dapat dikurangi dengan penghambatan ACE. Iskemik ginjal disebabkan oleh mikroembolisasi, yang mengakibatkan perkembangan nefrosklerosis dan hipertensi (Lin *et al* 2016).

2.2. Model Hipertensi Endokrin

2.2.1. Mineralocorticoid induced hypertension

Mineralokortikoid dan turunannya, termasuk *deoxycorticosterone acetate* (DOCA) yang umumnya digunakan bersama garam (NaCl) untuk menginduksi hipertensi pada tikus. Mekanisme peningkatan tekanan darah karena terjadinya peningkatan volume darah yang disebabkan oleh meningkatnya reabsorpsi garam dan air serta teraktivasi *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) yang diinduksi oleh garam-DOCA. Sekresi vasopresin yang meningkat menyebabkan retensi air dan vasokonstriksi. Selain itu juga mengubah aktivitas RAAS mengarah ke peningkatan aktivitas simpatik (Kaur *et al* 2011).

2.2.2. Glucocorticoid induced hypertension

Beberapa contoh agen induksi hipertensi dari golongan glukokortikoid sintetik adalah deksametason, triamsinolon, prednison, metilprednisolon, yang memiliki aktivitas seperti glukokortikoid murni (kortisol dan kortikosteron). Hipertensi merupakan manifestasi umum dari penggunaan glukokortikoid secara kronis. Berbagai mekanisme sistem patofisiologis yang mempengaruhi tekanan darah seperti volume plasma, sistem renin-angiotensin aldosteron (RAAS), hemodinamik, pengubah transport ion membran, aktivitas simpatetik, dan respon

otot polos pembuluh darah diketahui berkontribusi terhadap mekanisme hipertensi yang diinduksi glukokortikoid (Sharon *et al* 2009; Whitworth 1987).

Kombinasi prednison dan NaCl sebagai induser hipertensi telah banyak dilakukan dalam penelitian antihipertensi. Prednison menyebabkan teraktivasi *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) dan retensi natrium dan air dalam tubuh sampai terjadi diuresis karena peningkatan tekanan pada ginjal. Tidak ada retensi natrium dan air lebih lanjut, tetapi pada umumnya natrium dan kadar air dalam tubuh sedikit meningkat (Badyal *et al* 2003; Dogrell & Brown 1998).

Selain prednison, golongan glukokortikoid sintetik yang sering digunakan sebagai induksi hipertensi adalah deksametason. Berdasarkan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Okuno *et al* (1981) menunjukkan bahwa induksi dengan deksametason secara signifikan meningkatkan tekanan darah sistolik dalam tiga hari pemberian. Pada tikus yang diberi deksametason, volume urin meningkat secara signifikan dan ekskresi natrium urin menunjukkan kecenderungan sedikit meningkat dibandingkan dengan tikus kontrol. Selain itu substrat renin plasma (PRS) meningkat secara signifikan dan konsentrasi aldosteron plasma (PAC) tidak berbeda secara signifikan dengan tikus kontrol. Dapat diambil kesimpulan bahwa hipertensi yang disebabkan oleh deksametason mungkin tidak tergantung pada retensi natrium atau aktivasi sistem renin-angiotensin. Dosis deksametason untuk induksi hipertensi pada tikus diberikan dalam bentuk cairan minum 2,5mg/L atau sekitar 30-60 µg/hari, diberikan secara per oral.

2.2.3. Adrenal regeneration hypertension

Hipertensi yang dihasilkan pada tikus dengan nefrektomi unilateral diikuti dengan pengangkatan kelenjar adrenal kanan dan enukleasi kelenjar adrenal kiri. E nukleasi dilakukan dengan membuat sayatan kecil di kapsul kelenjar adrenal di mana sebagian besar jaringan kelenjar diekstrusi oleh penggunaan tekanan lembut dengan forsep melengkung. Air minum diganti dengan cairan salin 1%. Hipertensi berkembang selama regenerasi kelenjar adrenal dalam waktu sekitar 2 minggu (Lin *et al* 2016).

2.3. Model Lingkungan

Stres lingkungan, termasuk pancaran lampu yang berkedip secara terpisah atau bersamaan, suara keras dan osilasi kandang atau paparan jangka panjang terhadap garam, lemak atau gula tinggi dalam diet, dapat digunakan untuk menginduksi hipertensi. Suhu ekstrim, terutama dingin, juga menginduksi jenis hipertensi fenotip, seperti penelitian pada tikus yang terpajan suhu 5°C selama 3 minggu dengan mengamati peningkatan katekolamin plasma dan urin. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik dan aktivasi RAAS menjadi mekanisme fisiologis umum yang bertanggung jawab untuk hipertensi pada model ini (Lin *et al* 2016).

2.4. Model Genetik

2.4.1. Model fenotip

Model fenotip adalah model genetik yang paling umum digunakan dalam penelitian hipertensi dan sangat penting untuk penentuan dasar poligenik penyakit ini. Perkembangan strain homozigot tikus dengan hipertensi dicapai dengan menyilangkan strain bawaan. Jenis tikus seperti itu dinamai strain Wistar. Homogenitas strain berbeda stabil dengan mempertahankan karakteristik khusus mereka selama sekitar 20 generasi. Pendekatan yang sama digunakan untuk mengembangkan model lain berdasarkan pada tikus Wistar, yang diberi nama *Spontaneously Hypertensive Rats* (SHR) dan *Stroke Prone Rats* (SPR). Model-model ini digunakan untuk mengevaluasi tekanan darah dan penyakit kardiovaskular (SHR dan SHRSP), penyakit metabolik, gangguan ginjal, resistensi insulin, hipertrigliseridemia, hiperinsulinemia, hiperkolesterolemia, stroke, nefropati, dan osteoporosis (Fortepiani *et al* 2003). Model hewan hipertensi lainnya diperoleh dengan menggunakan teknik yang sama yaitu tikus yang peka terhadap garam bernama Dahl dan Sabra (Dahl 1972). Selain itu model hewan yang terkait dengan hipertensi yaitu terkait dengan kecenderungan perkembangan obesitas adalah *Sprague-Dawley* (Dobrian *et al* 2003), *Zucker*, *Wistar-fatty* (Fruhbeck 2004).

2.4.2. Model genotip

Hipertensi model ini diperoleh dengan rekayasa genetik. Intervensi langsung dalam struktur genom memungkinkan untuk mendapatkan dua jenis model hewan hipertensi yaitu model transgenik dan *knock-out*. Model transgenik (dengan over ekspresi gen spesifik) dikembangkan dengan menempatkan gen yang bertanggung jawab untuk sintesis renin ke dalam genom tikus. Gen ini diberi nama Ren-2 dan berasal dari tikus. Model *knock-out* diperoleh dengan menghilangkan gen yang bertanggung jawab untuk sintesis zat vasoaktif (Ražny *et al* 2014).

2.5. Model Lain

2.5.1. Obesity related hypertension

Wistar fatty rats (WFR) yang berasal dari persilangan antara tikus obesitas Zucker dan Wistar Kyoto menunjukkan persisten terhadap hiperinsulinemia dan hipertensi setelah usia 16 minggu dan dapat menjadi model yang baik untuk menjelaskan hubungan antara hiperinsulinemia dan hipertensi (Yamakawa *et al* 1995).

2.5.2. Hypertension induced by cholinomimetic agents

Physostigmin (10-80 µg/kg, i.v.) merupakan inhibitor kolinesterase dan oxotremorin (20-40 µg/kg, i.v.), yang merupakan agonis kolinergik muskarinik langsung, menyebabkan peningkatan tekanan darah dengan tergantung pada dosis. Hipertensi kolinomimetik terjadi melalui mekanisme aktivasi sentral kolinergik dan mediasi perifer melalui sistem saraf simpatik (Ozkutlu *et al* 1993; Smith *et al* 2001).

2.5.3. Angiotensin-II induced hypertension

Infus subkutan angiotensin-II (0,7 mg/kg/hari) menggunakan pompa mini menyebabkan hipertensi di 4-8 minggu induksi (Gorbea-Oppliger *et al* 1992; Krege *et al* 1995).

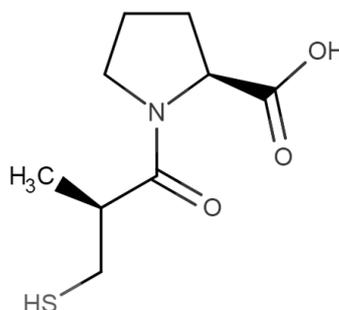
2.5.4. Hypertension induced by cadmium

Hipertensi yang disebabkan oleh administrasi kronis CdCl (1 mg/kg/hari, i.p. selama 2 minggu). Hipertensi yang diinduksi oleh CdCl mungkin disebabkan oleh fakta bahwa ion logam dapat meniru ion Ca₂⁺ sebagai agonis parsial dan

menghasilkan efek kontraktile langsung pada otot polos pembuluh darah (Rathod *et al* 1997).

G. Kaptopril

Pada penelitian ini kaptopril digunakan sebagai obat pembanding yang akan diberikan pada tikus hipertensi kelompok kontrol positif. Obat-obat golongan *angiotensin converting enzymes 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 (Gormer 2007).



Gambar 4 Struktur kaptopril (Smith & Vane 2003).

Pemilihan kaptopril sebagai kontrol positif dikarenakan kaptopril mempunyai mekanisme kerja obat menghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) yaitu mengurangi pembelahan hormon peptida angiotensin I ke angiotensin II dan mengurangi metabolisme peptida bradikinin menjadi tidak aktif. Penghambatan pada ACE menghasilkan efek vasodilatasi lalu menurunkan resistensi vaskuler sehingga menurunkan tekanan darah, dan menurunkan sekresi aldosteron, lalu menurunkan volume darah sehingga menurunkan beban akhir jantung (*afterload*) (Katzung *et al* 2013).

H. Hewan Uji

Menurut Krinke(2000) tikus putih mempunyai sistematika sebagai berikut:

1. Sistematika Hewan Uji

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Class	: Mamalia
Sub Class	: Plasentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik Tikus *Sprague-Dawley*

Galur tikus *Sprague-Dawley* (SD) dan Long-Evans dikembangkan dari tikus galur *Wistar*. Galur ini berasal dari peternakan Sprague-Dawley, Madison, Wisconsin. Ciri-ciri galur SD yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga yang tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah dan ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang lebih panjang dari tubuhnya. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois 2005). Galur ini memiliki pertumbuhan yang cepat, tempramen yang baik dan kemampuan laktasi yang tinggi (Carere & Maestripieri 2013).

Pada penelitian ini menggunakan tikus putih *Sprague-Dawley*. Alasan penggunaan tikus *Sprague-Dawley* karena tikus *Wistar* mempunyai patofisiologi resistensi sodium sehingga untuk mendapat keadaan hipertensi sangatlah sulit. Selain itu pengamatan tikus *Wistar* terhadap sisi arteri sirkulasi dalam hipertensi tidak berbeda dengan keadaan normalnya. Dalam penelitian tikus *Wistar* yang diinduksi oleh NaCl tekanan arteri tidak terjadi peningkatan dan tidak adanya gangguan. Tekanan darah normal pada tikus adalah 129/90 mmHg (KSC 2008; Reuter 2004). Hipertensi buatan diharapkan tekanan darah tikus akan meningkat

dari tekanan darah fisiologis menjadi 149-199 mmHg sistolik dan diastolik >97 mmHg (Nisa *et al* 2017).

3. Jenis Kelamin Tikus

Percobaan ini menggunakan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Ngatijan 2006). Tikus jantan juga memiliki sistem hormonal yang lebih stabil dibanding tikus betina dan terdapat hubungan antara hormonal dan tekanan darah sehingga dapat meminimalkan bias (Nurdiana 2013).

4. Penanganan Tikus

Tikus *Sprague-Dawley* mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian yaitu mudah dipelihara serta dapat beradaptasi dengan baik pada lingkungan baru. Tikus SD dapat berkembang biak dengan cepat dan berumur pendek (2-3 tahun) sehingga tikus dapat diamati dalam waktu singkat (Reuter 2015).

I. Landasan Teori

Hipertensi yang juga dikenal sebagai tekanan darah tinggi adalah kondisi dimana tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg (ACC/AHA 2017). Hipertensi sering disebut "*the silent killer*" karena tidak ada menunjukkan tanda-tanda peringatan atau gejala yang spesifik sehingga penderita hipertensi tidak mengetahui (WHO 2011). Banyak faktor penyebab hipertensi baik secara faktor genetik, gaya hidup, usia dan penyakit kronis seperti diabetes dan kerusakan ginjal (Tabassum & Ahmad 2011).

Terapi pengobatan dapat dilakukan secara farmakologi dan non farmakologi. Terapi non farmakologi dilakukan dengan cara perubahan gaya hidup dapat membantu menurunkan tekanan darah dengan cara mengurangi konsumsi garam, mengurangi konsumsi alkohol, mengadopsi pola makan *Dietary*

Approaches to Stop Hypertension (DASH) yang kaya akan kalium dan kalsium (Dipiro *et al* 2009). Sedangkan terapi farmakologi menggunakan obat-obatan sintesis dimana terdapat beberapa golongan pengobatan lini pertama berdasarkan pedoman JNC VIII (2014) yaitu diuretik tiaزيد, *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-inhibitor), *angiotensin reseptor blocker* (ARB).

Ciplukan (*Physalis angulata* L.) secara empiris digunakan sebagai antihipertensi dibuat dengan cara merebus 5 gram herba kering ciplukan dalam 110 ml air kemudian hasil rebusan diminum dua kali sehari setiap pagi dan sore hari, masing-masing 100 ml (Sebayang *et al* 2017). Bagian tumbuhan ciplukan yang biasa dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah bagian akar, rimpang, batang, buah, daun dan bunga (Kardinan 2004). Daun ciplukan diketahui mengandung flavonoid, alkaloid, senyawa fenol, dan steroid. Dimana sumber terbaik kandungan flavonoid terdapat pada daunnya (Marcos *et al* 2017; Elsa & Gabriel 2013). Flavonoid, alkaloid, dan fenol mempunyai aktivitas untuk menurunkan tekanan darah dengan berbagai mekanisme seperti bersifat kardioprotektif dimana dapat memberikan efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah menurunkan kekakuan arteri, dan merangsang pembentukan vasoprotektif (Asif & Khodadadi 2013; Miranda *et al* 2016). Menurut Nanumala *et al* (2012) dalam penelitiannya mengatakan bahwa ekstrak metanol daun ciplukan dengan dosis 250, 500, dan 1000 mg/kg BB menunjukkan aktivitas diuretik yang signifikan dengan peningkatan ekskresi ion natrium, kalium, dan klorida berdasarkan jumlah dosis yang diberikan. Dimana diuretik merupakan agen antihipertensi. Namun belum didapatkan informasi tentang efektivitasnya dalam menurunkan tekanan darah hewan hipertensi.

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol herba ciplukan terhadap tekanan darah hewan uji hipertensi yang diinduksi prednison-NaCl dan dibandingkan dengan obat antihipertensi sintesis sebagai kontrol positif yaitu kaptopril yang memiliki mekanisme menghambat enzim pengubah angiotensin, sehingga dapat diketahui dosis efektif dari ekstrak etanol herba ciplukan untuk pengobatan penyakit hipertensi. Pengukuran tekanan darah

menggunakan metode secara tidak langsung (*non-invasive*) dengan menganalisa tekanan darah dengan metode *tail cuff* dimana metode ini menggunakan alat *blood pressure analyzer* yang dapat mengukur tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik hewan uji.

J. Hipotesis

Pada penelitian ini dapat dibuat hipotesis sebagai berikut:

Pertama, ekstrak etanol herba ciplukan memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus jantan *Sprague-Dawley* yang diinduksi prednison-NaCl.

Kedua, dosis efektif ekstrak etanol herba ciplukan yang menunjukkan aktivitas antihipertensi pada tikus jantan *Sprague-Dawley* yang diinduksi prednison-NaCl.