

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Menurut Dipiro, dkk (2009), hipertensi adalah suatu penyakit dengan meningkatnya tekanan darah melebihi batas normal, biasanya ditandai dengan naiknya tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg. Data Kemenkes (2012) menyatakan bahwa prevalensi hipertensi secara nasional mencapai 25,8% pada populasi di atas 18 tahun. Dari jumlah tersebut, sebanyak 7% penderita hipertensi mengalami stroke, sisanya berkembang menjadi penyakit jantung (1,5%), gagal jantung 0,13%), dan gagal ginjal (0,2%). Hipertensi dan penyakit kardiovaskuler cenderung meningkat seiring dengan gaya hidup yang jauh dari perilaku hidup bersih dan sehat. Tingginya angka hipertensi juga dipengaruhi oleh kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas, pola makan yang tidak sehat, obesitas dan stres (Riskesdas., 2007).

Indonesia kaya akan sumber bahan obat alam seperti obat tradisional yang telah digunakan secara turun temurun. Keuntungan dari obat tradisional adalah mempermudah masyarakat untuk memperoleh bahan baku yang dapat ditanam di pekarangan rumah dan dapat diolah sendiri. Salah satu tanaman yang baru dikembangkan dalam pengobatan antihipertensi adalah daun cincau hijau. Penelitian Sundari, dkk., (2014) menyatakan bahwa dengan pemberian minuman daun cincau hijau selama 14 hari dapat menurunkan tekanan darah wanita dewasa. Penelitian

Istiroha, dkk., (2016) juga menyatakan pemberian perasan daun cincau hijau mampu menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi tingkat I.

Cairan klorofil yang terkandung dalam daun cincau hijau mengandung senyawa fenol, flavonoid, triterpenoid, steroid, alkaloid dan kurkumin (Novelina, dkk., 2016). Kurniawan (2015) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun cincau hijau memiliki kandungan senyawa flavonoid, glikosida, saponin, tanin dan steroida/triterpenoida. Beberapa senyawa tersebut diduga mampu menurunkan tekanan darah. Senyawa flavonoid telah banyak diteliti manfaatnya untuk pengobatan hipertensi dalam berbagai tanaman. Curtis., dkk (2013) menyatakan bahwa flavonoid dapat menurunkan kekakuan arteri dan dapat menjadi alternatif pengobatan untuk mengurangi resiko penyakit jantung pada pasien diabetes mellitus yang telah menopause. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian air perasan daun cincau hijau mampu menurunkan tekanan darah penderita hipertensi tingkat I. Namun, sediaan ini memiliki beberapa kekurangan, diantaranya tidak dapat disimpan dalam jangka waktu lama dan tidak praktis dalam penggunaannya. Oleh karena itu, agar praktis digunakan daun cincau hijau dapat dibuat dalam bentuk ekstrak.

Penelitian ini akan menguji efek antihipertensi ekstrak etanol daun cincau hijau pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG). Uji antihipertensi dapat dilakukan secara praklinik menggunakan tikus jantan galur Wistar yang diinduksi monosodium glutamat (MSG) 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari. Tikus mengalami hipertensi jika tekanan

darah sistol mencapai mencapai  $\geq 150\text{mmHg}$  (Wijayanti, 2012). Pemilihan MSG sebagai induksi hipertensi dikarenakan waktu induksi yang lebih cepat jika dibandingkan dengan NaCl selama 3 minggu dan DOCA selama 4 minggu. (Lailani M., dkk., 2013 : Maharia L., dkk., 2015 )

Hubungan antara efek farmakologi dan pola dosis yang diberikan pada hewan uji biasanya berbanding lurus. Hal ini terbukti bahwa dosis dan respon berhubungan erat dengan efek farmakologi dan efikasi maksimal obat, terutama dalam efek teraupetik. Adapun pada obat hipertensi respon dosis sangat dipengaruhi oleh dosis yang diberikan, penurunan/kenaikkan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi (Bertram, 2001).

Umumnya, hubungan antara efek farmakologi bahan alam dan dosis yang diberikan pada hewan uji adalah semakin besar dosis maka semakin besar efek penurunan tekanan darah. Hernani, dkk., (2009) menyatakan efek antihipertensi ekstrak kering dan ekstrak murni daun belimbing wuluh mengikuti pola tergantung dosis. Rumiya, dkk., (2016) juga menyatakan dosis kombinasi ekstrak herba seledri dan ekstrak daun kumis kucing dalam menurunkan tekanan darah tikus betina galur *Sprague Dawley* mengikuti pola tergantung dosis. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis melakukan penelitian mengenai efek antihipertensi ekstrak etanol daun cincau hijau (*Premna oblongifolia* Merr.) Pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Monosodium Glutamat (MSG).

## **B. Perumusan Masalah**

Dari latar belakang yang telah dikemukakan dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol daun cincau hijau (*Premna oblongifolia* Merr.) memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat ?
2. Apakah efek antihipertensi ekstrak etanol daun cincau hijau tersebut mengikuti pola tergantung dosis ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan efek antihipertensi ekstrak etanol daun cincau hijau pada tikus hipertensi yang di induksi monosodium glutamat.
2. Menetapkan pola efek tergantung dosis ekstrak etanol daun cincau hijau berdasarkan dosis.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa :

1. Data dari penelitian ini dapat digunakan oleh penelitian selanjutnya untuk menemukan kandungan kimia yang berpotensi sebagai antihipertensi dari daun cincau hijau.
2. Memberikan informasi kepada industri farmasi mengenai ekstrak etanol daun cincau hijau yang berkhasiat sebagai antihipertensi untuk dikembangkan menjadi sediaan herbal terstandar.

## E. Tinjauan Pustaka

### 1. Hipertensi (patofisiologi hipertensi)

Hipertensi adalah suatu penyakit yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah secara terus menerus sampai melebihi tekanan darah normal (Dipiro, dkk., 2009). Hipertensi juga merupakan salah satu penyebab tingginya resiko penyakit jantung, stroke dan ginjal (Brunton, dkk., 2008). Batas tekanan darah yang dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan normal atau tidaknya tekanan darah adalah tekanan sistol dan diastol. Klasifikasi hipertensi menurut JNC VIII, *World Health Organization* (WHO) dan *International Society of Hypertension* (ISH) tersaji pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC-8 (*National Heart, Lung and Blood* (NHLBI) 2013).

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistol (mmHg)	Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi <i>Stage</i> 1	140-159	90-99
Hipertensi <i>Stage</i> 2	>160	>100

Klasifikasi hipertensi akan mempermudah dalam menentukan rekomendasi tindakan selanjutnya. Selain itu, perlu dikaji lebih lanjut dalam mengenai jenis hipertensi yang diderita pasien untuk menuntukan penatalaksanaan terapi yang dibutuhkan (Chobanian, dkk., 2003).

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dibedakan menjadi dua, yaitu hipertensi esensial dan hipertensi sekunder. Hipertensi esensial (hipertensi primer atau idiopatik) adalah hipertensi yang disebabkan oleh multifaktor

terdiri dari faktor genetik, gaya hidup seperti obesitas, konsumsi garam dan lemak jenuh berlebih dan kebiasaan merokok. Hal ini ditandai dengan terjadinya peningkatan kerja jantung akibat penyempitan pembuluh darah tepi. Lebih dari 90-95% kasus hipertensi termasuk dalam hipertensi primer. Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan oleh penyakit sistemik lain seperti renal arteri stenosis, *hyperaldosteronism*, *hyperthyroidism*, *pheochromocytoma*, gangguan hormon dan penyakit sistemik lainnya. Prevalensinya hanya sekitar 5-10% dari seluruh penderita hipertensi (Schrier, 2000).

Terapi antihipertensi dapat dilakukan dengan cara non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi harus dimulai dengan perubahan gaya hidup berupa diet rendah garam, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, aktivitas fisik yang teratur dan penurunan berat badan bagi pasien dengan berat badan berlebih. Selain dapat menurunkan tekanan darah, perubahan gaya hidup juga terbukti meningkatkan efektifitas obat antihipertensi dan menurunkan resiko terhadap penyakit kardiovaskuler lainnya (Gunawan, 2001). Terapi farmakologi biasanya diberikan obat antihipertensi. Obat antihipertensi dibagi beberapa golongan yaitu, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI), *antagonis reseptor angiotensin II* (ARB), penghambat *andoreseptor  $\alpha$*  ( $\alpha$ -blocker), penghambat  $\beta$  ( $\beta$ -blocker), *antagonis calcium blocker* (CCB) dan diuretik sebagai berikut :

a. *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor* (ACEI)

Mekanisme aksi obat golongan ACEI adalah dengan cara menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. ACE-Inibitor sering digunakan untuk hipertensi akut dan hipertensi dengan gagal jantung kongesti. Contoh obat golongan ini adalah captopril, enalapril, fisinopril, lisinopril, meoxipril, perindopril, quinapril, ramipril dan tradolapril (Chobanian,dkk., 2003).

b. *Antagonis reseptor angiotensin II (ARB)*

Antagonis reseptor angiotensin II (ARB) bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor angiotensin II (sebagai antagonis) pada otot polos pembuluh darah, kelenjar adrenal dan jaringan lain sehingga efek angiotensin II (vasokonstriksi dan produksi aldosteron) tidak terjadi, dan selanjutnya diikuti dengan penurunan tekanan darah. ARB sangat efektif untuk hipertensi dengan kadar renin tinggi. Akan tetapi, golongan ARB memiliki kontra indikasi pada wanita hamil dan menyusui (Gunawan, 2001). Beberapa contoh antihipertensi dari golongan ini adalah losartan, valsartan, candesartan dan irbesartan (Chobanian, dkk., 2003).

c. *Penghambat Adenoreseptor*

Penghambat adenoreseptor dibagi menjadi dua, yaitu penghambat adenoreseptor  $\alpha$  ( $\alpha$ -Blocker) dan penghambat adenoreseptor  $\beta$  ( $\beta$ -blocker). Mekanisme aksi penghambat *adenoreseptor*  $\alpha$  ( $\alpha$ -blocker) adalah obat yang akan memblokade adenoreseptor  $\alpha$  yang akan menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah arteri dan vena sehingga menurunkan resistensi perifer. Penghambat reseptor  $\alpha$  juga baik digunakan untuk pasien

hipertrofi prostat, memperbaiki insufisiensi vaskular perifer (Gunawan, 2001). Contoh obat golongan ini adalah prazosin dan terazosin (Depkes RI, 2006).

Mekanisme aksi penghambat adreno reseptor  $\beta$ -bloker adalah sebagai antagonis reseptor  $\beta$ -adrenergik yang akan diikuti oleh penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Selanjutnya, efek farmakologi obat ini dapat menurunkan curah jantung, hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomeruler ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II, dan efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis. Perubahan pada sensitifitas baroreseptor penurunan tekanan darah oleh  $\beta$  bloker per oral berlangsung lambat, yaitu terlihat dalam 24 jam sampai 1 minggu (Gunawan, 2001). Contoh obat golongan ini adalah atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, acebutolol dan timolol (Chobanian, dkk., 2003).

d. *Antagonis kalsium* (CCB)

Antagonis kalsium (CCB) memiliki mekanisme kerja mencegah atau menghambat masuknya kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah. Kalsium diperlukan oleh otot polos untuk melakukan kontraksi. Jika influks kalsium ke dalam sel otot polos dihambat, maka otot polos pembuluh darah tersebut tidak dapat melakukan kontraksi sehingga otot polos pembuluh darah akan melebar dan akibatnya terjadi penurunan tekanan darah. Beberapa contoh antihipertensi dari golongan ini adalah amlodipin, verapamil, nifedipin, clonidin (Chobanian, dkk., 2003).

e. Diuretik

Furosemid memiliki mekanisme kerja sebagai antihipertensi dengan meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida, sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstra sel dan dapat menurunkan resistensi perifer. Diuretik dibagi menjadi tiga, yaitu golongan tiazid, diuretik kuat (*loop diuretik*) dan diuretik hemat kalium (Chobanian,dkk., 2003).

Mekanisme kerja diuretik golongan tiazid adalah menghambat transport NaCl di tubulus distal ginjal, sehingga ekskresi Na<sup>+</sup> dan Cl<sup>-</sup> meningkat (Nafrialdi, 2009). Contoh obat golongan ini adalah klortiazid, hidroklortiazid, klortalodon, politiazid, metolazon (Chobanian, dkk., 2003).

Mekanisme kerja golongan diuretik kuat (*loop diuretik*) adalah bekerja pada bagian lengkung henle bagian epitel tebal dengan cara menghambat transport Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> serta menghambat reabsorpsi air dan elektrolit. Diuretik kuat dipilih untuk hipertensi dengan gangguan ginjal yang berat atau gagal ginjal (Nafrialdi, 2009). Contoh obat golongan ini adalah bumetanid, furosemid dan torsemid (Chobanian,dkk., 2003).

Diuretik hemat kalium bekerja dengan cara berkompetisi dengan aldosteron pada bagian reseptor di tubulus distol, sehingga dapat menghambat efek aldosteron pada otot halus arteriola, meningkatkan ekskresi garam dan air, mencegah kehilangan kalium dan ion hidrogen dapat menimbulkan hiperkalemia, bila diberikan pada pasien dengan gagal ginjal atau bila dikombinasi dengan penghambat ACE, ARB, Beta-bloker. Contoh obat golongan ini adalah amilorid dan triamteren (Chobanian, dkk., 2003).

## 2. Daun Cincau Hijau (*Premna oblongifolia* Merr.)

### a. Morfologi daun cincau hijau

Tanaman cincau hijau ini banyak ditemukan di Asia Tenggara. Di Indonesia, cincau hijau banyak ditemukan di Pulau Jawa, Sumatera dan Sulawesi. Ada dua jenis cincau hijau yang dikenal oleh masyarakat Indonesia, yaitu cincau hijau spesies *Premna oblongifolia* Merr. dan *Cyclea barbata* L. Miers. (Sunanto, 1995). Keistimewaan dari cincau hijau adalah pada daunnya yang mudah menghasilkan gel, meskipun hanya diekstrak menggunakan air dingin. Cincau hijau spesies *Premna oblongifolia* Merr. dapat hidup dari dataran rendah sampai pada ketinggian 800 meter di atas permukaan laut (Kusharto, dkk. 2008). Batang tanaman *Premna oblongifolia* Merr. tidak menjalar atau merambat, melainkan tegak seperti tanaman pada umumnya. Daunnya berbentuk oval (lonjong, panjang dan kurang lebih 1,5 kali lebarnya). Cincau hijau lebih menyukai tempat yang lembab, teduh dan dekat dengan sumber air daripada tempat yang kering dan terpapar cahaya matahari secara langsung. Kisaran pH yang sesuai untuk tanaman ini 5,5-6,5 dengan suasana tanah yang gembur (Ben dan Syu, 2008).

Daun cincau hijau *Premna oblongifolia* Merr. dapat dilihat pada gambar 1. Menurut Backer dan Brink, (1963) tata nama (taksonomi) tanaman cincau hijau diklasifikasikan sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae

Sub kingdom : Tracheobionata (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)  
Divisi : Magnoliopsida-Dicotyledonea (berkepingdua/dikotil)  
Sub Kelas : Magnoliopsidae  
Ordo : Verbenales  
Famili : Verbenaceae  
Genus : Premna  
Spesies : *Premna oblongifolia* Merr. (Cincau Hijau)



**Gambar 1. Daun Cincau Hijau (*Premna oblongifolia* Merr.)  
(dokumentasi pribadi)**

#### **b. Senyawa kimia daun cincau hijau**

Secara umum kandungan daun cincau hijau adalah karbohidrat, lemak, protein dan senyawa-senyawa lainnya seperti polifenol, flavonoid serta mineral- mineral dan vitamin- vitamin, di antaranya kalsium, fosfor dan vitamin A serta 17 vitamin B28 (Djam'an, 2008). Sedangkan pada penelitian Chalid, (2003) menyatakan bahwa daun cincau hijau mengandung alkaloid dan total fenol.

Senyawa fenol pada umbi-umbian seperti umbi kayu, umbi jalar, gadung, ubi kelapa, garut, dan ganyong mampu menurunkan tekanan darah. Senyawa fenol dapat menurunkan darah dengan memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah melalui regulasi ekspresi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). Dalam keadaan stress oksidatif, jumlah  $O_2$  di dalam darah akan meningkat.  $O_2$  merupakan vasokonstriktor yang kuat yang dapat menyempitkan pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. NO secara cepat berinteraksi dengan  $O_2$ , untuk menetralkan dan menurunkan jumlah  $O_2$ , sehingga bioavailabilitas NO di dalam darah akan menurun. Fenol akan meningkatkan bioavailabilitas NO dengan cara mengaktifkan mekanisme eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*). Regulasi eNOS akan memproduksi NO yang bertindak sebagai vasodilator kuat yang merelaksasikan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Mutmainah dan Estiasih, 2016).

Senyawa flavonoid dalam tumbuhan herbal dapat menurunkan tekanan darah. Penelitian Curtis, dkk., (2013) menyimpulkan bahwa pemberian flavonoid dalam jangka waktu satu tahun dapat menurunkan kekakuan arteri dan dapat menjadi alternatif pengobatan untuk mengurangi resiko penyakit jantung pada pasien diabetes mellitus yang telah menopause. Penelitian Haber dan Gallus (2012) membuktikan bahwa flavonoid pada coklat hitam dapat memperlancar aliran darah

arteri *brachialis*. Selain itu, uji praklinik yang dilakukan oleh Hodgson (2006) menyimpulkan bahwa flavonoid pada teh dapat memperbaiki struktur pembuluh darah tikus putih hipertensi dan menurunkan tekanan darah pada tikus putih hipertensi.

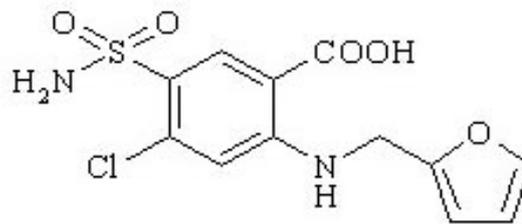
### c. Manfaat daun cincau hijau

Daun cincau hijau (*Premna oblongifolia* Merr.) banyak digunakan sebagai komponen utama minuman penyegar (mislanya dalam es cincau atau es campur). Keistimewaan dari cincau hijau ini adalah daunnya yang mudah menghasilkan gel, meskipun hanya diekstrak menggunakan air dingin. Cincau hijau ini dikonsumsi dalam bentuk es cincau yang berkhasiat sebagai obat penurun panas, penyakit demam, menyejukkan perut dan untuk menjaga gangguan pencernaan (Muslimah 2004). Daun cincau hijau juga diyakini berkhasiat sebagai penurun tekanan darah tinggi dan antimalaria (Sunanto 1995). Daun cincau hijau juga digunakan sebagai diare. (Chalid dkk., 2003).

### 3. Furosemid sebagai Antihipertensi

Struktur kimia furosemid dapat dilihat pada gambar 2. Furosemid adalah suatu derivat asam antranilat yang efektif sebagai diuretik. Efek kerjanya cepat dan dapat terlihat dalam waktu yang singkat. Mekanisme kerja furosemid adalah menghambat penyerapan kembali natrium oleh sel tubulus ginjal. Furosemid meningkatkan pengeluaran air, natrium, klorida, kalium. Pada

penggunaan oral, furosemid diabsorpsi sebagian secara cepat dan diekskresikan bersama urin dan feses (Lukmanto, 2003).



**Gambar 2. Struktur furosemid (Ditjen POM, 1995)**

Nama kimia furosemid adalah asam 4-kloro-N-furfuril-5 sulfamoilantranilat, memiliki rumus molekul  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5$  dan berat molekul 330,74 S. Pemerian furosemid berupa serbuk hablur, putih sampai hampir kuning, tidak berbau. Kelarutan dari furosemid praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton, dimetilformamida dan larutan alkali hidroksida, larut dalam metanol, agak sukar larut dalam etanol, sukar larut dalam eter serta sangat sukar larut dalam kloroform (Ditjen POM, 1995).

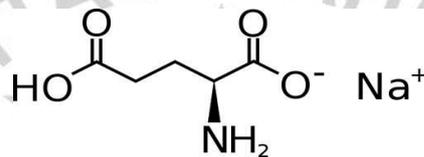
#### 4. Monosodium glutamate (MSG)

Monosodium glutamate (gambar 3) adalah garam natrium asam glutamate yang biasa digunakan masyarakat sebagai penyedap makanan atau penambahan rasa dalam makanan. Penggunaan MSG tidak hanya dalam masakan, tetapi MSG banyak digunakan sebagai bahan tambahan dalam setiap olahan makanan yang diproduksi oleh industry makanan makanan (Ardyanto, 2004).

Monosodium Glutamat adalah turunan kimia L-Glutamic acidmonosodium salt atau natrium glutamate dan D-glutamat. D-glutamat

yang terkandung dalam MSG ini yang memiliki banyak efek samping (Loliger, 2000). Glutamat dalam MSG yang berasal dari hidrolisa protein tumbuhan merupakan glutamat dalam bentuk bebas. Konsumsi glutamat bebas akan meningkatkan kadar glutamat dalam plasma darah. Konsumsi MSG yang berlebihan merupakan faktor resiko untuk menderita penyakit hipertensi dan macam-macam penyakit lainnya, seperti asma, kanker, diabetes, kelumpuhan, serta penurunan kecerdasan. (Ardyanto, 2004).

Berikut struktur kimia MSG (Loliger, 2000):



Gambar 3. Struktur kimia MSG

Asam glutamat adalah suatu asam amino yang di dalam tubuh akan dikonversikan menjadi glutamat. Glutamat berperan sebagai neurotransmitter yang menyebabkan sel-sel neuron yang ada di otak dapat berkomunikasi antara yang satu dengan lainnya. Asam amino glutamat yang terdapat di dalam otak berfungsi sebagai neurotransmitter untuk menyalurkan rangsang antar neuron. Bersifat eksitotoksik bagi otak jika terakumulasi di sinaps (celah antar sel saraf). GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) juga termasuk neurotransmitter dan memiliki fungsi lain sebagai reseptor glutamatergik, sehingga bisa menjadi target dari sifat toksik glutamat. Saat kerja *glutamate transport protein*, ada enzim glutamine sintetase yang bertugas mengubah amonia dan glutamat menjadi glutamin yang tidak berbahaya dan bisa dikeluarkan dari otak (Danbolt, N.C., 2001).

Asam glutamat diusahakan untuk dipertahankan dalam kadar rendah dan nontoksik saat terakumulasi di otak. Reseptor sejenis untuk glutamat juga ditemukan di beberapa bagian tubuh lain seperti tulang, jantung, ginjal, hati, plasenta dan usus. Saat mengonsumsi MSG, asam glutamat bebas yang dihasilkan sebagian akan terikat di usus, dan selebihnya dilepaskan ke dalam darah, selanjutnya menyebar ke seluruh tubuh (Ardyanto, 2004).

### **5. Hewan Percobaan Tikus Putih**

Hewan percobaan atau sering disebut juga hewan uji adalah hewan yang khusus diternakkan untuk keperluan penelitian ilmiah. Hewan uji tersebut digunakan sebagai model untuk penelitian pengaruh bahan kimia atau obat pada manusia. Hewan percobaan yang paling sering digunakan untuk penelitian ilmiah adalah tikus. Secara garis besar, tikus memiliki fungsi, bentuk organ, proses biokimia dan biofisik antara tikus dengan manusia memiliki banyak kemiripan (Hedrich, 2006). Spesies tikus yang sering digunakan sebagai model percobaan yaitu tikus putih yang memiliki ciri-ciri rambut berwarna putih dan mata berwarna merah. Berat badan tikus jantan dewasa berkisar antara 267- 500 gram dan betina 225- 325 gram.

Keunggulan tikus putih sebagai hewan percobaan yaitu karena siklus hidupnya yang relatif pendek dan dapat berkembangbiak dengan cepat. Hewan ini berukuran kecil sehingga pemeliharaannya relatif mudah dan cocok untuk berbagai penelitian (Malole dan Pramono, 1989). *Rattus norvegicus* mempunyai tiga galur, yaitu *Sprague Dawley*, *Wistar*, dan *Long Evans*. Galur *Sprague Dawley* memiliki tubuh yang ramping, kepala kecil, telinga tebal dan

pendek dengan rambut halus, serta ukuran ekor yang lebih panjang dari pada badannya. Galur *Wistar* memiliki kepala yang besar dan ekor yang pendek. Galur *Long Evans* memiliki ukuran tubuh serta bulu pada kepala dan bagian tubuh depan berwarna hitam. *Rattus norvegicus* digunakan karena memiliki saluran pencernaan tipe monogastrik dengan pola makan omnivora sama seperti manusia (Malole dan Pramono, 1989). Selain itu, hewan ini tidak mempunyai kantung empedu sehingga perlakuan dengan memberi obat secara paksa (cekok) tidak mengakibatkan muntah (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

#### **6. Hubungan Dosis dan Efek Farmakologi**

Hubungan antara efek farmakologi dan pola dosis yang diberikan pada hewan uji biasanya berbanding lurus. Hal ini terbukti bahwa dosis dan respon berhubungan erat dengan efek farmakologi dan efikasi maksimal obat, terutama dalam efek terapeutik. Adapun pada obat hipertensi, respon dosis sangat dipengaruhi oleh dosis yang diberikan, penurunan/kenaikkan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi (Bertram, 2001).

Respon terhadap dosis obat yang rendah biasanya meningkat berbanding lurus dengan besarnya dosis. Namun, dengan meningkatnya dosis, peningkatan respon akan mulai menurun, sehingga tercapailah dosis yang tidak dapat meningkatkan respon lagi (Ganiswarna, 1995). Pernyataan tersebut sesuai dengan Katzung (1997) yang menyatakan konsentrasi obat sangat menentukan afinitas reseptor untuk mengikat suatu obat, dan jumlah total reseptor membatasi efek maksimal yang biasa dihasilkan oleh suatu obat.

Umumnya, hubungan antara efek farmakologi bahan alam dan dosis yang diberikan pada hewan uji adalah semakin besar dosis maka semakin besar efek penurunan tekanan darah. Hernani, dkk., (2009) menyatakan efek antihipertensi ekstrak kering dan ekstrak murni daun belimbing wuluh mengikuti pola tergantung dosis. Rumiwati, dkk., (2016) juga menyatakan dosis kombinasi ekstrak herba seledri dan ekstrak daun kumis kucing dalam menurunkan tekanan darah tikus betina galur *Sprague Dawley* mengikuti pola tergantung dosis.

#### F. Landasan Teori

Penelitian Novelina, dkk., (2015) menyatakan bahwa kandungan klorofil pada daun cincau hijau mengandung banyak senyawa, yaitu fenol, flavonoid, triterpenoid, steroid dan alkaloid. Kurniawan, H (2015) juga menyatakan bahwa ekstrak etanol daun cincau hijau memiliki kandungan senyawa flavonoid, glikosida, saponin, tanin dan steroid atau triterpenoid. Flavonoid dan triterpenoid dalam tumbuhan herbal dapat menurunkan tekanan darah. Penelitian Curtis dkk., (2013) menunjukkan bahwa pemberian flavonoid dalam jangka waktu satu tahun dapat menurunkan kekakuan arteri dan dapat menjadi alternatif pengobatan untuk mengurangi resiko penyakit jantung pada pasien diabetes mellitus yang telah menopause. Penelitian Haber dan Gallus (2012) membuktikan bahwa flavonoid pada coklat hitam dapat memperlancar aliran darah pada arteri *brachialis*. Selain itu, uji praklinik yang dilakukan oleh Hodgson (2006), menyatakan bahwa flavonoid teh dapat memperbaiki struktur pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah pada tikus putih hipertensi.

Han dan Bakovic (2015) menyatakan bahwa senyawa triterpenoid dalam buah apel mampu berperan sebagai antihipertensi dengan cara menghambat agregasi platelet dan memperbaiki endotel pembuluh darah. Menurut Heranani (2005), daun cincau hijau juga mengandung senyawa dimetil kurin-1 dimetoidida yang bermanfaat untuk mengendurkan otot, mengandung alkaloid bisbenzilsokinolon dan S,S-tetradine yang berkhasiat mencegah kanker pada ginjal, antiradang dan menurunkan tekanan darah. Daun cincau hijau juga mengandung senyawa polifenol yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan (Priyanto, 2007). Umbi bawang putih sebagian besar mengandung senyawa allisin, dimana aktifitas utamanya merupakan antioksidan yang mampu menurunkan tekanan darah (Hernawan dan Setyawan, 2003).

Hubungan antara pola efek farmakologi bahan alam dan dosis yang diberikan pada hewan uji biasanya berbanding lurus. Umumnya, semakin besar dosis maka semakin besar efek penurunan tekanan darah. Menurut Hernani, dkk., (2009) menyatakan efek antihipertensi ekstrak kering dan ekstrak murni daun belimbing wuluh mengikuti pola tergantung dosis. Rumiwati, dkk., (2016) juga menyatakan dosis kombinasi ekstrak herba sledri dan ekstrak daun kumis kucing dalam menurunkan tekanan darah tikus betina galur *Sprague Dawley* mengikuti pola tergantung dosis.

### **G. Hipotesis**

Berdasarkan landasan teori di atas, dapat di tarik hipotesis bahwa :

1. Ekstrak etanol daun cincau hijau memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).

2. Efek antihipertensi ekstrak etanol daun ciccau hijau tersebut mengikuti pola tergantung dosis.



