

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi atau penyakit darah tinggi adalah gangguan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkannya. Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang dapat diderita semua kalangan, baik pria ataupun wanita, tua maupun muda. Hipertensi sering kali disebut sebagai *silent killer* karena banyak penderita yang tidak sadar telah mengidapnya (Vitahealth, 2006). Hipertensi masih menjadi masalah utama di dunia pada saat ini, baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia. Hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer dengan prevalensi yang tinggi di Indonesia, yaitu sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas 2013 (Kemenkes RI., 2013).

Upaya pengobatan penyakit hipertensi menggunakan obat antihipertensi merupakan pengobatan yang efektif untuk menurunkan tekanan darah tinggi. Diuretik tipe thiazide sudah menjadi terapi utama antihipertensi pada banyak kasus. Obat golongan ini juga ampuh dalam mencegah komplikasi kardiovaskular akibat hipertensi (Depkes., 2006).

Penggunaan bahan alami sebagai terapi alternatif telah dilakukan sejak dulu. Pengembangan tanaman obat untuk berbagai macam penyakit juga semakin pesat. Penelitian Sulastri (2008) telah membuktikan efek diuretik ekstrak etanol 70% daun tapak liman (*Elephantopus scaber* L.). Ekstrak etanol 70% daun tapak liman dengan dosis 0,62 g/kgBB dan 0,93 g/kgBB mampu menimbulkan efek diuretik

pada tikus putih jantan galur Wistar dengan persen daya diuretik masing-masing sebesar $(65,04 \pm 20,54)\%$ dan $(51,46 \pm 14,71)\%$. Penelitian tersebut menduga senyawa aktif yang berkhasiat sebagai diuretik adalah senyawa golongan flavonoid.

Flavonoid merupakan senyawa yang mempunyai sifat semipolar hingga polar sehingga dapat ditarik dengan cairan penyari semi polar seperti etanol 70%. Penelitian aktivitas senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun tapak liman di Indonesia belum diteliti khasiatnya sebagai antihipertensi. Penelitian ini akan mengeksplorasi efek antihipertensi dari ekstrak etanol daun tapak liman. Etanol 70% dipilih sebagai penyari dengan pertimbangan dapat menarik senyawa flavonoid ke dalam ekstrak yang diduga dapat menurunkan tekanan darah. Efek antihipertensi ekstrak etanol daun tapak liman ini diuji pada tikus setelah diinduksi oleh MSG. Indikator tikus mengalami hipertensi yaitu, tekanan darah sistol tikus ≥ 160 mmHg setelah perlakuan 100 mg/kgBB secara peroral (Hidayati, dkk., 2015).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak etanol daun tapak liman memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat?
2. Apakah efek antihipertensi ekstrak etanol daun tapak liman memiliki pola tergantung dosis?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Membuktikan efek antihipertensi ekstrak etanol daun tapak liman pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat
2. Mengidentifikasi pola efek antihipertensi ekstrak etanol daun tapak liman berdasarkan dosis

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar dalam rangka penemuan obat baru yang berasal dari daun tapak liman dan digunakan sebagai referensi untuk peneliti selanjutnya dalam menambah informasi ilmiah mengenai efek antihipertensi dari ekstrak etanol daun tapak liman.

E. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah meningkat melebihi batas normal. Klasifikasi tekanan darah (tabel 1) pada pasien dengan umur > 18 tahun yang dikutip oleh *Alabama Pharmacy Association (APA)* (2015) dari JNC 8 adalah sebagai berikut:

Tabel I. Klasifikasi Hipertensi (APA., 2015)

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistol (mmHg)		Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Pra-Hipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi Tingkat I	140-159	Atau	90-99
Hipertensi Tingkat II	>160	Atau	>100

Tekanan darah berfluktuasi dalam batas-batas tertentu, tergantung umur, dan tingkat stres yang dialami (Tambayong, 2000). Hipertensi merupakan

penyakit multifaktorial yang muncul karena interaksi berbagai faktor. Dengan bertambahnya umur, maka tekanan darah juga akan meningkat. Dinding arteri akan mengalami penebalan karena penumpukan kolagen pada lapisan otot, sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku. Tekanan darah sistolik meningkat karena kelenturan pembuluh darah besar yang berkurang (Kumar, dkk., 2007)

Hipertensi yang tidak terkontrol akan menimbulkan berbagai komplikasi. Bila mengenai jantung, kemungkinan dapat terjadi infark miokard, jantung koroner, gagal jantung kongestif, bila mengenai otak terjadi stroke, ensefalopati hipertensif, dan bila mengenai ginjal terjadi gagal ginjal kronis. Sementara itu, bila mengenai mata, akan terjadi retinopati hipertensif (Nuraini, 2015).

2. Obat Hipertensi

Pengobatan hipertensi bertujuan untuk mengurangi terjadinya kesakitan dan kematian akibat hipertensi. Morbiditas dan mortalitas ini terkait dengan kerusakan organ target (misalnya, kejadian kardiovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal). Mengurangi risiko terjadinya komplikasi merupakan tujuan utama terapi hipertensi dan memilih terapi obat secara spesifik dipengaruhi oleh bukti yang menunjukkan pengurangan risiko tersebut (Dipiro, dkk., 2008). Obat antihipertensi dapat digolongkan menjadi beberapa macam, yaitu diuretik, obat yang mempengaruhi sistem renin-angiotensin, obat yang mempengaruhi resistensi perifer, obat yang mempengaruhi curah jantung, dan obat yang beraksi pada pusat (*central blockers*) (Nugroho, 2011).

Obat golongan diuretik dibagi menjadi dua, yaitu yang beraksi langsung pada sel nefron dan beraksi secara tidak langsung pada sel nefron. Diuretik yang beraksi langsung pada sel nefron dibagi menjadi *loop diuretics* yang menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- dan menyebabkan hipokalemia. Contoh obat dari *loop diuretics* yaitu furosemid, bumetanid, torasemid. *Distal tubule diuretics* (tiazid) juga menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- , contoh obatnya yaitu klorotiazid, hidroklotiazid, klorthalidon, dan metozalon. *Potassium-sparing diuretics* (diuretika hemat kalium) efek diuretiknya sangat lemah sehingga sering dikombinasikan dengan diuretika lain untuk menjaga keseimbangan ion kalium. Diuretik yang beraksi secara tidak langsung pada sel nefron dibagi menjadi dua, yaitu diuretik osmosis dan *carbonic anhydrase inhibitors*. Diuretik osmosis bersifat inert, dapat difiltrasi melalui glomerulus, namun tidak mengalami reabsorpsi pada nefron. Contoh obatnya yaitu manitol, gliserol, dan urea. *Carbonic anhydrase inhibitors* bekerja dengan menghambat enzim karbonat anhidrase sehingga mencegah reabsorpsi bikarbonat, dan diiringi penghambatan Na^+ , K^+ , dan air sehingga meningkatkan volume aliran urin. Contoh obatnya adalah asetazolamid (Nugroho, 2011).

Obat yang mempengaruhi sistem renin-angiotensin dibagi menjadi *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan antagonis reseptor angiotensin II (ARB). ACE inhibitor 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*). Contoh obat golongan ACEI adalah

kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, dan perindopril. ARB (penghambat reseptor angiotensin II) aksi kerjanya mirip dengan ACE inhibitor. Perbedaannya adalah obat ini menghambat aktivitas angiotensin II terhadap reseptornya, sedangkan ACE inhibitor menghambat produksi angiotensin II. Contoh obat golongan ARB yaitu losartan, candesartan, dan valsartan (Nugroho, 2011).

Obat yang mempengaruhi resistensi perifer dibagi menjadi CCB dan golongan nitrat. *Calcium channel blockers* (CCB) menghambat influks ion kalsium pada kanal ion kalsium di pembuluh darah dan otot jantung. Penurunan ion kalsium intraseluler menurunkan kontraksi otot polos pembuluh darah, lalu menyebabkan diameter pembuluh darah arteri meningkat dan menimbulkan vasodilatasi, sehingga mengakibatkan penurunan resistensi perifer. Pada jantung, penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi sel otot jantung, sehingga menurunkan curah jantung. Penurunan resistensi perifer dan curah jantung menyebabkan penurunan tekanan darah. Contoh obat golongan CCB adalah diltiazem, nifedipin, amlodipin, dan verapamil. Golongan nitrat mempunyai efek dilatasi pembuluh darah dan menurunkan beban awal jantung, sehingga kebutuhan oksigen sel jantung berkurang. Obat nitrat dimetabolisme menjadi *Nitric oxide* yang kemudian mengaktivasi guanilat siklase, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi guanosin monofosfat siklik (cGMP) intraseluler pada sel otot polos vaskular, sehingga menurunkan kadar ion kalsium intraseluler dan menyebabkan relaksasi pembuluh darah vena. Contoh obat golongan nitrat yaitu isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, dan nitroglicerin (Nugroho, 2011).

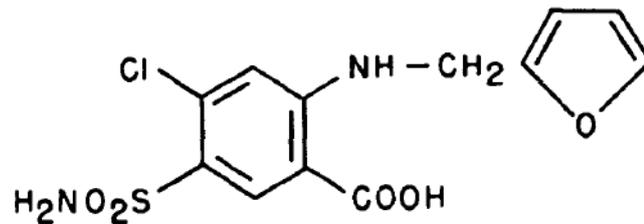
Obat yang mempengaruhi curah jantung yaitu golongan β Bloker. Beta Bloker bekerja dengan memblok β adrenoseptor. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi β_1 dan β_2 . Obat ini dapat menurunkan frekuensi denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan enzim renin dari ginjal. Semuanya melibatkan penghambatan pada reseptor β_1 adrenergik. Contoh obat golongan ini adalah propanolol, atenolol, dan asebutilol (Gormer, dkk., 2007 dan Nugroho, 2011).

Central Blocker bekerja dengan menurunkan penghantaran syaraf simpatik sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah. Salah satu obat golongan *central blocker* yaitu klonidin. Klonidin bekerja sebagai agonis α_2 adrenergik yang dapat menghambat pelepasan nor-efinefrin oleh ujung syaraf simpatik. Oleh karena itu, klonidin digunakan untuk menurunkan tekanan darah melalui aksi sentral (Nugroho, 2001).

3. Furosemid sebagai Antihipertensi

Diuretika merupakan senyawa yang dapat meningkatkan ekskresi air, natrium, kalium, dan klorin. Furosemid (gambar 1) merupakan senyawa diuretika yang efektif jika diberikan secara oral maupun parenteral (Stason., dkk., 1966). Furosemid termasuk salah satu diuretik yang beraksi langsung pada sel nefron. Obat ini beraksi menghambat co-transporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ pada *ascending limb* lengkung Henle sehingga menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- . Peningkatan Na^+ dalam filtrat nefron ketika berada bagian tubulus kolektivus akan mengakibatkan sekresi K^+ dan H^+ sehingga menyebabkan hipokalemia. Obat ini termasuk jenis diuretik paling poten dan tepat untuk penderita hipertensi dengan gangguan ginjal (Nugroho, 2011). Dosis furosemid sebagai diuretik yaitu 40 mg hingga 60 mg

dengan pemberian pagi dan sore untuk mencegah diuresis pada malam hari, sehingga tidak mengganggu pasien saat beristirahat pada malam hari (Davidov, dkk., 1967; Depkes., 2006)



Gambar 1. Struktur furosemid (Stason, dkk, 1966)

4. Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.)

a. Klasifikasi tanaman tapak liman

Klasifikasi tanaman tapak liman menurut BPOM RI (2008) adalah sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae (Compositae)
Marga	: Elephantopus
Jenis	: <i>Elephantopus scaber</i> L.

b. Morfologi tanaman tapak liman

Tanaman tapak liman (gambar 2) berupa tumbuhan semak semusim dengan tinggi lebih dari 80 cm. Batangnya berkayu, berbentuk silindris dengan diameter ± 2 cm, percabangan menggarpu, warnanya hijau, dan

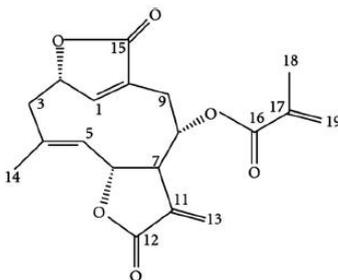
batang berbulu putih. Daunnya tunggal, bentuknya corong, tepi daun bergerigi, ujungnya tumpul dan pangkalnya runcing dengan panjang 15-25 cm dan lebar 5-7 cm. Permukaan daun kasap dan berbulu, pertulangan daun menyirip, dan daun berwarna hijau. Kelopak bunga segitiga, berambut dan terdiri dari lima helai, berwarna hijau, mahkota berbentuk tabung, berambut dengan panjang 7-10 mm, warnanya ungu kemerahan kadang berwarna putih. Buahnya keras, berambut dan berwarna hitam. Bentuk biji kerucut dengan panjang 4 mm dan diameter 1 mm, warnanya coklat kehitaman. Akar tunggang dan berwarna putih (BPOM RI., 2008).



Gambar 2. Tanaman tapak liman (BPOM RI., 2008)

c. Senyawa aktif tanaman tapak liman

Daun dan akar tapak liman memiliki berbagai senyawa aktif, yaitu saponin, flavonoid, dan polifenol (Depkes RI, 2000). Senyawa identitas dari daun tapak liman yaitu isodeoksielefantopin dengan kadar flavonoid total tidak kurang dari 0,20% dihitung sebagai kuersetin (Kemenkes RI., 2009).



Gambar 3. Struktur Isoleksielefantopin (Kabeer., 2014)

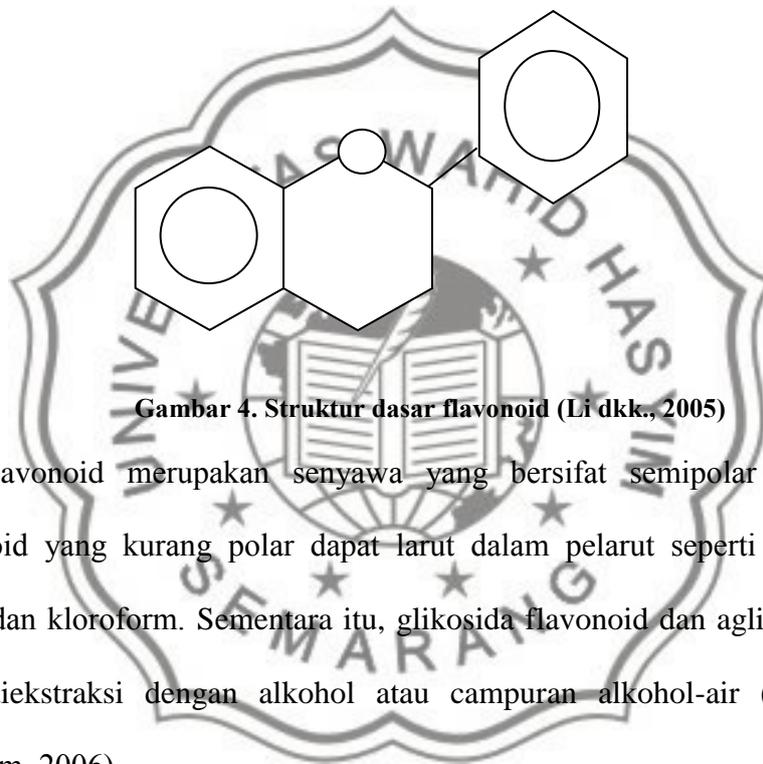
d. Khasiat tanaman tapak liman

Daun tapak liman berkhasiat sebagai obat diare, obat batuk, dan obat sariawan, diuretik, antipiretik, anti radang (Dalimartha, 2003 dan Depkes RI., 2000). Penelitian Hartini (2016) menyebutkan bahwa ekstrak daun tapak liman dapat memberikan efek tonikum, sedangkan ekstrak etanol herba tapak liman dapat menurunkan kadar asam urat darah (Azter, 2009). Penelitian Meliyanti (1992) menyebutkan bahwa rebusan daun tapak liman dapat meningkatkan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin kelinci yang telah dibuat anemia. Ekstrak etanol 70% daun tapak liman pada tikus putih jantan galur wistar dapat menimbulkan efek diuretik (Sulastri, 2008).

5. Flavonoid sebagai Antihipertensi

Senyawa flavonoid telah lama dikenal sebagai senyawa hasil alam dengan efek yang menguntungkan bagi kesehatan, jauh sebelum senyawa tersebut dapat diisolasi sebagai senyawa yang efektif. Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik terbesar yang terdapat di alam. Flavonoid ditemukan pada berbagai tanaman serta terdistribusi pada bagian-bagian seperti buah, daun, biji, akar, kulit kayu, batang, dan bunga (Raharjo, 2013).

Senyawa flavonoid (gambar 4) merupakan metabolit sekunder yang secara kimia mempunyai struktur dasar dua cincin aromatis dengan tiga atom C diantara cincin ($C_6-C_3-C_6$). Tiga atom C antar cincin tersebut membentuk cincin ketiga yang berupa heterosiklik O. Nama flavonoid berasal dari kata “flavon” merupakan salah satu anggota senyawa flavonoid yang banyak ditemukan pada tanaman (Raharjo, 2013).



Gambar 4. Struktur dasar flavonoid (Li dkk., 2005)

Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat semipolar hingga polar. Flavonoid yang kurang polar dapat larut dalam pelarut seperti dietileter, etilasetat, dan kloroform. Sementara itu, glikosida flavonoid dan aglikon yang lebih polar diekstraksi dengan alkohol atau campuran alkohol-air (Andersen dan Markham, 2006).

Beberapa penelitian terdahulu tentang flavonoid menyebutkan bahwa senyawa aktif ini memiliki efek antihipertensi. Berdasarkan hasil identifikasi, ekstrak daun dewandaru memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, saponin dan tanin. Senyawa aktif yang diduga berperan sebagai antihipertensi adalah flavonoid dan tanin. Flavonoid dapat menurunkan resistensi sistem vaskuler (SVR) karena menyebabkan vasodilatasi dan juga mempengaruhi kerja

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) yang dapat menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (Balasuriya dan Rupasinghe, 2011). Penelitian herba ruku-ruku yang mengandung senyawa flavonoid juga terbukti memiliki efek diuretik (Sari, dkk., 2015). Mekanisme kerja flavonoid sebagai diuretik yaitu dengan cara meningkatkan laju kecepatan glomerulus dan menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- sehingga menyebabkan peningkatan Na^+ dan air dalam tubulus (Jouad, 2001).

6. Monosodium Glutamat (MSG) sebagai *Inducer* Hipertensi

Glutamat adalah salah satu bentuk asam amino yang dijumpai pada makanan. Asam amino merupakan suatu senyawa penyusun protein (Tauffiqurohman, 2016). MSG adalah garam natrium yang berikatan dengan asam amino berupa asam glutamat. MSG berbentuk kristal putih yang stabil, tetapi dapat mengalami degradasi oleh oksidator kuat (Lioe, dkk., 2010).

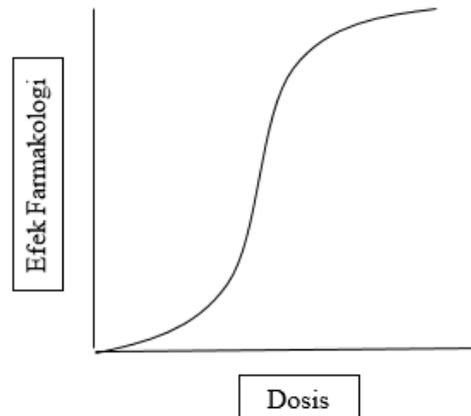
Tahun 1959, *Food and Drug Administration* di Amerika mengelompokkan MSG sebagai “*generally recognized as safe*” (GRAS), sehingga tidak perlu aturan khusus. Akan tetapi, pada tahun 1968 muncul laporan di *New England Journal of Medicine* tentang keluhan beberapa gangguan setelah makan di restoran China, sehingga disebut “*Chinese Restaurant Syndrome*” (FDA, 2003). Untuk itu, tahun 1970 FDA menetapkan batas aman konsumsi MSG 120 mg/kg berat badan/hari yang disetarakan dengan konsumsi garam. Mengingat belum ada data pasti, saat itu ditetapkan pula tidak boleh diberikan kepada bayi kurang dari 12 minggu. Tahun 1980, laporan-laporan tentang hubungan MSG dengan *Chinese Restaurant*

Syndrome ini kembali banyak bermunculan, berupa sakit kepala, palpitasi (berdebar-debar), mual dan muntah (Ardyanto, 2004).

Husarova dan Ostatnikova (2013) melaporkan adanya peningkatan asam lemak, trigliserida, dan gangguan aktivitas aktioksidan yang muncul akibat penggunaan MSG pada hewan, sehingga terjadi stress oksidatif dan menyebabkan hipertensi (peningkatan tekanan darah sistolik) serta penyakit jantung. Penelitian Hidayati, dkk (2015) menyebutkan bahwa pemberian MSG 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari dapat membuat tikus hipertensi dengan data tekanan darah sistol \geq 160mmHg.

7. Hubungan antara Dosis dan Respon Obat

Intensitas dan lama efek farmakologis bergantung pada dosis dan farmakokinetika obat. Konsentrasi obat pada sisi reseptor akan meningkat apabila dosis meningkat, kemudian respons (efek) farmakologis meningkat sampai efek maksimal. Gambaran efek farmakologis terhadap dosis pada suatu skala linier pada umumnya menghasilkan suatu kurva hiperbolik dengan efek maksimal pada plateu. Data yang sama dapat dikompresi dan digambar pada suatu skala log-linear dan menghasilkan suatu kurva sigmoid seperti gambar 5 (Shargel, dkk., 2012).



Gambar 5. Kurva log dosis terhadap efek farmakologi (Shargel, dkk., 2012)

F. Landasan Teori

Penelitian Sulastrri (2008) menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% daun tapak liman memiliki efek diuretik pada tikus putih jantan galur Wistar. Daun tapak liman mengandung senyawa aktif saponin, flavonoid, dan polifenol (Depkes, 2000). Flavonoid merupakan senyawa yang diduga berperan sebagai antihipertensi, dengan cara meningkatkan laju kecepatan glomerulus dan menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- sehingga menyebabkan peningkatan Na^+ dan air dalam tubulus (Jouad, 2001). Flavonoid termasuk senyawa yang bersifat polar yang dapat larut dalam pelarut polar. Sementara itu, glikosida flavonoid dan aglikon lebih polar dapat diekstraksi dengan alkohol atau campuran alkohol-air (Andersen dan Markham, 2006).

Penelitian Umayasari tahun 2005 menyebutkan bahwa ekstrak daun dewandaru memiliki efek antihipertensi dan memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin dan tannin. Senyawa yang diduga berperan sebagai antihipertensi adalah flavonoid dan tannin (Balasuriya dan Rupasinghe, 2011)

Intensitas dan lama efek farmakologis obat bergantung pada dosis dan profil

farmakokinetika obat. Konsentrasi obat pada sisi reseptor akan meningkat apabila dosis meningkat, kemudian respons (efek) farmakologis meningkat sampai efek maksimal (Shargel, dkk., 2012)

G. Hipotesis

Ekstrak etanol daun tapak liman memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat dan memiliki pola tergantung dosis.

