

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi adalah salah satu faktor resiko yang paling berpengaruh terhadap penyakit jantung dan pembuluh darah. Hipertensi merupakan suatu keadaan ketika tekanan darah pada pembuluh darah meningkat secara kronis (Triyanto, 2014). Hipertensi atau tekanan darah tinggi diperkirakan telah menyebabkan 4,5% dari beban penyakit di dunia dan prevalensinya hampir sama besar di negara berkembang maupun di negara maju (WHO, 2003). Penyakit hipertensi telah menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat yang ada di Indonesia maupun di beberapa negara yang ada di dunia (Amalia, dkk., 2007).

Fenomena yang terjadi di masyarakat saat ini adalah penggunaan herbal atau obat lain untuk mengobati hipertensi (Adi, 2008). Salah satu penanganan penyakit hipertensi secara alami adalah menggunakan daun kemangi. Daun ini banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia, terutama sebagai obat herbal untuk menurunkan tekanan darah (Adi, 2008). Beberapa kandungan senyawa aktif dalam daun kemangi antara lain flavonoid, triterpenoid, alkaloid, tanin dan saponin (Syafqatullah, dkk., 2013). Hasil skrining fitokimia daun kemangi yang dilakukan oleh Atikah (2013) menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% daun kemangi memiliki kandungan senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, tanin, dan triterpenoid.

Flavonoid bekerja sebagai *ACE Inhibitory* yang berfungsi menghambat pembentukan *angiotensin I* menjadi *angiotensin II*. *Angiotensin Converting Enzym*(ACE) memegang peran dalam pembentukan *angiotensin II* yang merupakan salah satu penyebab terjadinya hipertensi. *Angiotensin II* menyebabkan pembuluh darah menyempit, sehingga mengakibatkan meningkatnya tekanan darah. *ACE inhibitor* bekerja dengan cara melebarkan pembuluh darah sehingga dapat melancarkan aliran darah ke jantung dan mengakibatkan penurunan tekanan darah (Balasuriya, 2011). Selain itu, flavonoid juga memiliki mekanisme kerja sebagai diuretik dengan cara menghambat reabsorpsi Na^+ , K^+ dan Cl^- sehingga terjadi peningkatan elektrolit di tubulus dan menghasilkan efek diuresis (Khabibah, 2011).

Guzman, dkk., (2006) menyatakan bahwa empat alkaloid yang diisolasi dari daun *Heimia salicifolia* memiliki efek hipotensi dan efek antihipertensi pada tikus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa alkaloid dari *Heimia salicifolia* mampu berikatan dengan reseptor asetilkolin nikotik dan muskarinik (Schmeller, dkk., 1994). Efek hipotensi dan antihipertensi dihasilkan karena adanya interaksi dengan reseptor muskarinik endotel, menyebabkan relaksasi dari sel-sel otot polos pembuluh darah dan hipotensi disebabkan oleh pelepasan oksida nitrat (Stankevicius, 2003).

Uchida, dkk., (1987) menyatakan bahwa, tannin yang diisolasi dari *Rhei rhizoma* berperan sebagai *angiotensin converting enzyme* (ACE). Pengujian yang dilakukan terhadap beberapa tannin yaitu procyanidin B-5 3,3 di-O-gallate dan procyanidin C-1 3,3",3"-tri-O-gallate menghasilkan efek yang sangat kuat

tehadap penghambatan aktivitas ACE. Kandungan saponin dalam daun angosoka (*Pavetta indica* Linn) mampu meningkatkan volume urin dan juga meningkatkan konsentrasi Na^+ , K^+ , Cl^- dalam urin (Ramamoorthy, dkk., 2010).

Bentuk sediaan daun kemangi yang telah digunakan dalam pengobatan adalah sediaan infusa. Infusa daun kemangi mampu menurunkan tekanan darah sistol dan diastol pada wanita dewasa (Efa, 2007). Akan tetapi, sediaan infusa memiliki beberapa kekurangan, diantaranya adalah kurang stabil dalam penyimpanan dan kurang praktis dalam penggunaan. Pembuatan sediaan daun kemangi dalam bentuk ekstrak akan membuat sediaan lebih stabil dalam penyimpanan dan lebih praktis dalam penggunaan. Sari, dkk., (2015) menyatakan bahwa ekstrak etanol herba ruku-ruku memiliki efek diuretik pada tikus jantan galur Wistar.

Efek antihipertensi ekstrak etanol daun kemangi harus diuji terlebih dahulu. Hewan uji yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tikus hipertensi yang diinduksi dengan monosodium glutamat (MSG) selama 14 hari. Pemberian induksi dengan MSG lebih efektif dibandingkan dengan pemberian induksi hipertensi lainnya, seperti penelitian yang dilakukan oleh Maharia, dkk., (2015) menyatakan bahwa induksi hipertensi menggunakan DOCA-NaCl dapat menimbulkan efek hipertensi pada tikus selama 8 minggu. Lailani, dkk., (2013) menyimpulkan bahwa pemberian NaCl fisiologis menghasilkan efek hipertensi selama 28 hari. Hidayati., dkk, (2015) menyatakan bahwa perlakuan MSG 100 mg/KgBB/hari selama 14 hari mampu meningkatkan tekanan darah sistol dan diastol pada tikus jantan galur Wistar. Berdasarkan latar

belakangdiatasmendorong peneliti untuk menguji apakah ekstrak etanol daun kemangi mempunyai aktivitas sebagai antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum tenuiflorum* L.) memiliki efek anitihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG)?
2. Apakah efek antihipertensi ekstrak etanol daun kemangi tersebut memiliki pola tergantung dosis?

C. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu :

1. Data penelitian ini dapat digunakan oleh peneliti selanjutnya untuk menemukan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antihipertensi dari daun kemangi.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi pengembangan antihipertensi yang berasal dari ekstrak bahan alam, seperti sediaan tablet dan kapsul yang mengandung ekstrak daun kemangi (*Ocimum tenuiflorum* L.).

D. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan efek antihipertensi ekstrak etanol daun kemangi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Mengidentifikasi pola efek antihipertensi ekstrak etanoldaun kemangi berdasarkan dosis.

E. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistol lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastol lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal, jantung, dan otak bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai (Depkes RI, 2013).

Hipertensi merupakan faktor resiko dari penyakit-penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Data penelitian Departemen Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa hipertensi dan penyakit kardiovaskular masih cukup tinggi dan cenderung meningkat seiring dengan gaya hidup yang jauh dari perilaku hidup bersih dan sehat (Kemenkes RI, 2017).

Faktor penyebab terjadinya hipertensi terdiri dari faktor yang tidak dapat dikontrol dan faktor yang dapat dikontrol. Faktor yang tidak dapat dikontrol adalah keturunan, jenis kelamin dan umur. Sementara itu, faktor yang dapat dikontrol adalah kegemukan, kurang olahraga, merokok, konsumsi alkohol dan garam, faktor resiko ganda, baik yang bersifat endogen seperti neurotransmitter, hormon dan genetik, maupun yang bersifat eksogen seperti rokok, nutrisi dan stres (Tierney, dkk., 2002).

Hipertensi berdasarkan etiologinya diklasifikasikan menjadi hipertensi primer (hipertensi *esensial*) dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer disebut juga sebagai hipertensi idiopatik. Hipertensi ini merupakan hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui. Jenis hipertensi ini ditemukan pada 90%-95% dari seluruh kasus hipertensi (Guyton dan Hall, 2014).

Beberapa faktor resiko yang dihubungkan dengan hipertensi primer (*esensial*) ialah faktor genetik, lingkungan, hiperaktifitas sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensin, defek dalam ekskresi Na^+ , peningkatan Na^+ dan Ca^+ intraseluler dan faktor-faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya hipertensi primer seperti obesitas, mengkonsumsi alkohol, merokok, serta polisitemia. Hipertensi primer biasanya terjadi pada umur 30-50 tahun (Schrier, 2000). Hipertensi sekunder memiliki angka kejadian sekitar 5%. Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebab spesifiknya diketahui, seperti penggunaan estrogen, penyakit ginjal, hipertensi vaskular renal, hiperaldosteronisme primer, sindrom cushing, feokromositoma, hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan dan lain-lain (Schrier, 2000).

Menurut *The Eight Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VIII) dan *WHO/ISH hypertension guideline* klasifikasi hipertensi dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu sebagai berikut:

Tabel I. Klasifikasi Hipertensi

| JNC VIII | | | WHO/ISH hypertension guideline | | |
|---------------------------|-----------------|------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|
| Klasifikasi tekanan darah | Sistolik (mmHg) | Diastolik (mmHg) | Klasifikasi tekanan darah | Sistolik (mmHg) | Diastolik (mmHg) |
| Normal | < 120 | < 80 | Optimal | < 120 | < 80 |
| Prahipertensi | 120-139 | 80-89 | Normal | < 130 | < 85 |
| Hipertensi stage 1 | 140-159 | 90-99 | Prahipertensi | 130-139 | 85-89 |
| Hipertensi stage 2 | > 160 | > 100 | Hipertensi derajat I | 140-159 | 90-99 |
| | | | Hipertensi derajat II | 160-179 | 100-109 |
| | | | Hipertensi derajat III | ≥ 180 | ≥ 110 |

Sumber : Bell, dkk.,(2015) dan Brookes (2007)

Salah satu mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama (Nuraini, 2015).

Patofisiologi terjadinya hipertensi dapat digambarkan oleh beberapa mekanisme. Aksi yang pertama yaitu tingginya sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal, yaitu mengatur volume cairan ekstraseluler, mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Tingginya konsentrasi NaCl dalam darah akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstra seluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume cairan tubuh dan tekanan darah (Anggraini, 2008).

Aksi yang kedua yaitu dengan meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Nuraini, 2015).

Terapi dengan pemberian obat antihipertensi telah terbukti dapat menurunkan tekanan sistolik dan diastolik serta dapat mencegah terjadinya *stroke* pada pasien usia 70 tahun atau lebih. Pengobatan hipertensi adalah pengobatan yang dilakukan dalam jangka panjang, bahkan kemungkinan seumur hidup. Terapi farmakologi dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan antihipertensi (Triyanto, 2014).

Obat antihipertensi lini pertama (*first line drug*) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi yaitu Diuretik, *Antagonis β -adrenoseptor (β -blocker)*, *Angiotensin Converting Enzym (ACE) Inhibitor*, *Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)* dan Antagonis Kalsium (Tjay dan Rahardja, 2007).

a) Diuretik

Diuretik memiliki efek farmakologi berupa peningkatan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain dengan cara tersebut, beberapa diuretik memiliki efek dalam menurunkan resistensi perifer sehingga meningkatkan efek penurunan tekanan darah. Efek ini diduga akibat adanya penurunan natrium di ruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya akan menghambat influks kalsium (Nafrialdi, 2009).

Diuretik golongan tiazid bekerja dengan cara menghambat transport bersama (*symport*) NaCl di tubulus distal ginjal, sehingga ekskresi Na⁺ dan Cl⁻ meningkat. Beberapa obat yang termasuk golongan tiazid antara lain hidroklorotiazid, bendroflumetiazid dan klorotiazid (Nafrialdi, 2009).

Diuretik kuat (*Loop Diuretics*) bekerja di lengkung henle asenden pada bagian epitel tebal dengan cara menghambat kotransport Na⁺, K⁺, Cl⁻ dan menghambat reabsorpsi air dan elektrolit. Diuretik golongan ini mula kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat dibandingkan golongan tiazid (Nafrialdi, 2009). Contoh obat yang termasuk dalam golongan ini antara lain bumetanide, furosemide dan torsemide (Chobanian, dkk., 2003).

Diuretik hemat kalium merupakan antagonis aldosteron. Mekanisme kerjanya yaitu dengan cara berkompetisi dengan aldosteron pada reseptor di tubulus distal, sehingga dapat menghambat efek aldosteron pada otot halus arteriola, meningkatkan ekskresi garam dan air, mencegah kehilangan kalium dan ion hidrogen. Obat-obat yang termasuk dalam golongan diuretik ini adalah amilorid, spironolakton dan triamteren (Lacy, dkk., 2006).

b) Antagonis β -adrenoseptor (β -bloker)

Mekanisme kerja dari β -bloker yaitu dengan menghambat adenoseptor beta (beta-bloker) di jantung dan pembuluh darah perifer sehingga terjadi penurunan curah jantung dan penghambatan pelepasan renin, frekuensi dan kontraksi otot jantung (Dipiro, dkk., 2009). Contoh obat yang termasuk golongan beta bloker adalah atenolol, bisoprolol, propanolol dan timolol (Depkes RI, 2006).

c) *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) Inhibitor

ACE Inhibitor adalah golongan obat hipertensi yang bekerja sebagai vasodilator dan menurunkan resistensi perifer dengan cara menghambat kerja *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Enzim tersebut berperan dalam perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Obat yang termasuk ke dalam golongan ACE Inhibitor antara lain kaptopril, benazepril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril dan trandolapril (Tjay dan Rahardja, 2007).

d) *Angiotensin Reseptor Blocker* (ARB)

Mekanisme kerja golongan ARB yaitu menghambat secara langsung reseptor angiotensin II tipe 1 (AT 1) yang menyebabkan vasokonstriksi,

pelepasan aldosteron dan pelepasan hormon antidiuretik (Lonn, dkk., 2009). Antagonis reseptor angiotensin II tidak menghambat reseptor angiotensin II tipe 2 (AT 2), sehingga memberikan keuntungan berupa efek vasodilatasi, perbaikan jaringan dan penghambatan pertumbuhan sel tetap berlangsung ketika obat antagonis reseptor angiotensin II digunakan (Saseen dan Carter, 2005). Contoh obat golongan ini adalah losartan dan valsartan (Priyanto, 2009).

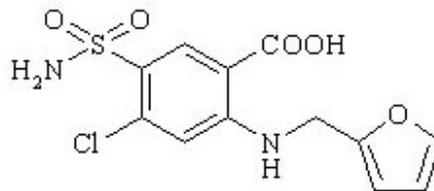
e) Antagonis Kalsium

Antagonis kalsium dikenal sebagai penghambat kanal ion kalsium. Obat ini bekerja dengan cara menghambat kanal ion kalsium sehingga mencegah masuknya ion kalsium dalam sel otot polos pembuluh darah, yang mengakibatkan terjadinya efek vasodilatasi. Obat-obat golongan antagonis kalsium ini digunakan untuk melebarkan pembuluh darah perifer dan koroner pada pasien hipertensi sehingga tekanan darah akan menurun. Contoh obat golongan antagonis kalsium antara lain amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin dan verampil (Tjay dan Rahardja, 2007).

2. Furosemid sebagai Antihipertensi

Furosemid (gambar 1) merupakan obat golongan *loop* diuretik yang banyak digunakan untuk berbagai macam indikasi diantaranya, antihipertensi, sindrom kekurangan hormon antidiuretik, hiperkalemi serta dapat mengurangi odem perifer dan odem paru pada kompensasi gagal jantung menengah sampai berat (Wells, dkk., 2009). Furosemid memiliki sifat fisik berupa serbuk hablur berwarna putih sampai hampir kuning dan tidak berbau (Ditjen POM, 1995).

Furosemid memiliki mekanisme kerja dengan menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di tubulus proksimal pada bagian atas yang tebal pada *loop of henle* (Neal, 2006).



Gambar 1. Struktur kimia Furosemid (Ditjen POM, 1995)

Furosemid tersedia dalam bentuk tablet dosis (20, 40, 80) mg dan preparat injeksi. Umumnya, pasien membutuhkan furosemid dengan dosis kurang dari 600 mg/hari (Ganiswara, 1995).

3. Tanaman Kemangi (*Ocimum tenuiflorum* L.)

Tanaman kemangi (gambar 2) merupakan salah satu tanaman di Indonesia yang memiliki khasiat dalam pengobatan. Tanaman kemangi merupakan salah satu spesies dari *Lamiaceae* yang tumbuh di dataran rendah hingga pada ketinggian 300 m di atas permukaan laut (Atikah, 2013). Berikut merupakan klasifikasi, morfologi dan kandungan senyawa aktif dari tanaman kemangi :

a. Klasifikasi

| | |
|-----------|-----------------|
| Kerajaan | : Plantae |
| Divisi | : Spermatophyta |
| Subdivisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledonae |
| Ordo | : Tubiflorae |
| Famili | : Lamiaceae |

Genus : *Ocimum*

Spesies : *Ocimum tenuiflorum* L.

Nama daerah : Kemangi (Backer, 1968 ; Steenis, 1985)



Gambar 2. Tanaman kemangi (Cahyani, 2014)

b. Morfologi

Daun kemangi merupakan daun tunggal yang tersusun berhadapan dari bawah ke atas. Setiap helaian daun kemangi berbentuk bulat telur sampai elips, memanjang dan ujung daunnya meruncing atau tumpul. Tangkai daun kemangi memiliki panjang 0,25-3 cm. Bagian pangkal daun kemangi berbentuk pasak sampai membulat, terdapat rambut halus di kedua permukaannya dan tepi daunnya mempunyai bentuk yang bergerigi, bergelombang atau rata (Sudarsono, dkk., 2002).

Bunga dari tanaman kemangi termasuk kedalam jenis hemafrodit dengan warna bunga putih dan memiliki bau sedikit wangi. Kelopak bunga tanaman ini sisi luarnya terdapat rambut yang berkelenjar dan berwarna ungu atau hijau. Benang sari terdapat pada mahkota bunga yang berwarna putih,

terletak di dasar mahkota dan kepala putiknya memiliki dua cabang (Sudarsono, dkk., 2002).

Tanaman kemangi memiliki buah yang berbentuk kotak, berwarna coklat, tegak dan ujungnya membentuk kait melingkar. Kelopak buah memiliki panjang 6-9 mm. Biji buahnya berukuran kecil, keras dan berwarna coklat tua. Tanaman kemangi memiliki akar tunggang dan berwarna putih kecoklatan (Sudarsono, dkk., 2002).

c. Kandungan Senyawa Aktif

Daun kemangi mengandung beberapa senyawa aktif antara lain flavonoid, alkaloid, tannin, saponin, triterpenoid, dan minyak atsiri (Ginting, 2004). Beberapa isolat senyawa aktif yang memiliki efek sebagai antihipertensi antara lain saponin, flavonoid, tannin dan alkaloid. Ramamoorthy, dkk., (2010) menyatakan bahwa kandungan saponin dalam daun angosoka (*Pavetta indica* Linn) meningkatkan volume urin dan juga meningkatkan konsentrasi Na^+ , K^+ , Cl^- dalam urin. Vizcaino, dkk., (2009) menyatakan bahwa senyawa flavonoid kuersetin telah terbukti dapat menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensi. Kuersetin menghasilkan efek penghambatan *NO synthase* dengan N-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME). L-NAME adalah inhibitor non selektif *NO synthase* yang dapat menyebabkan terhambatnya endotel.

Uchida, dkk., (1987) menyatakan bahwa, tannin yang diisolasi dari *Rhei rhizoma* berperan sebagai *angiotensin converting enzyme* (ACE). Pengujian yang dilakukan terhadap beberapa tannin yaitu procyanidin B-5 3,3 di-O-gallate dan procyanidin C-1 3,3",3"-tri-O-gallate menghasilkan efek yang sangat kuat

terhadap penghambatan aktivitas ACE. Beberapa monomer seperti epicatechin 3-O-gallate dan epigallocatechin 3-O-gallate memberikan hasil yang sama terhadap penghambatan ACE. Efek penghambatan ACE oleh tannin akan meningkat pada tannin yang berbentuk polimer, seperti procyanidin B-2 3,3 di-O-gallate (dimer) dan procyanidin C-1 3,3',3"-tri-O-gallate (trimer). Hal ini dibuktikan oleh penelitian Inokuchi, dkk., (1986) yang menyatakan bahwa penghambatan ACE oleh tannin berbanding lurus dengan derajat polimerisasi.

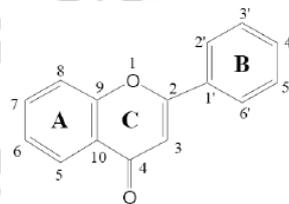
Guzman, dkk., (2006) menyatakan bahwa empat alkaloid yang diisolasi dari daun *Heimia salicifolia* memiliki efek hipotensi dan efek antihipertensi pada tikus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa alkaloid dari *Heimia salicifolia* mampu berikatan dengan reseptor asetilkolin nicotinic dan muskarinik (Schmeller, dkk., 1994). Efek hipotensi dan antihipertensi dihasilkan karena adanya interaksi dengan reseptor muskarinik endotel, menyebabkan relaksasi dari sel-sel otot polos pembuluh darah dan hipotensi disebabkan oleh pelepasan oksida nitrat (Stankevicius, 2003).

Kandungan senyawa aktif dalam daun kemangi yang diduga memiliki efek antihipertensi adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat polar, sehingga senyawa flavonoid dapat disari dengan pelarut etanol 70% dan dapat di ekstraksi dengan metode maserasi.

4. Flavonoid sebagai Antihipertensi

Flavonoid (gambar 3) merupakan derivat dari senyawa fenol. Secara umum, flavonoid merupakan senyawa dengan 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh

tiga karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga (Salisbury dan Ross, 1995). Flavonoid merupakan senyawa metabolit pada tumbuhan yang keberadaannya sangat melimpah di alam. Beberapa obat tradisional yang mengandung flavonoid dan senyawa fenolik dalam jumlah tinggi menunjukkan adanya aktivitas antihipertensi (Puertollano, dkk., 2011).



Gambar 3. Struktur umum flavonoid (Salisbury dan Ross, 1995)

Menurut Hariana (2008), kandungan flavonoid dalam daun kemangi memiliki efek dalam melebarkan pembuluh darah dan melancarkan sirkulasi darah. Penelitian Aminah dan Pramono (2013) menyatakan bahwa isolat flavonoid rutin memiliki aktivitas menurunkan tekanan darah arteri. Penelitian lain mengatakan bahwa ekstrak daun mete (*Anacardium occidentale* L.) yang dimurnikan memiliki kandungan senyawa flavonoid dan fenolik yang tinggi dan menunjukkan adanya efek antihipertensi pada tikus dengan isolasi aorta (Nugroho, dkk., 2013).

5. Hubungan Dosis dan Respon Klinis

Hubungan antara dosis dan respon klinis sangat dipengaruhi oleh adanya interaksi antara obat dan reseptor. Beragamnya variasi dalam respon farmakologik dan pengaruh klinik dari selektivitas kerja suatu obat (Katzung, 1998). Hubungan antara pola peningkatan dosis dan respon dari tanaman herbal umumnya memberikan efek yang berbanding lurus seiring dengan meningkatnya

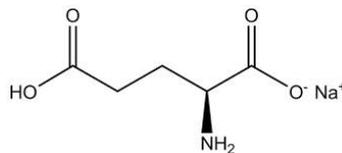
dosis. Akan tetapi, dengan meningkatnya dosis, respon yang dihasilkan pada akhirnya akan tetap sama atau konstan. Hal tersebut dapat terjadi karena sudah tercapainya dosis yang tidak dapat meningkatkan respon lagi atau telah tercapainya efek maksimal (Bourne dan Zastrow, 2001). Hal ini sering terjadi pada obat yang berasal dari bahan alam, karena komponen senyawa yang terkandung dalam bahan alam terdiri dari berbagai macam senyawa kimia, dimana komponen-komponen tersebut bekerja sama untuk menghasilkan efek farmakologi. Dengan adanya peningkatan dosis, jumlah senyawa kimia yang dikandung juga akan semakin banyak, sehingga akan terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan menurunnya efek farmakologi (Bourne dan Zastrow, 2001).

Jumlah reseptor yang terbatas juga dapat menyebabkan terbatasnya efek yang ditimbulkan, karena tidak semua obat yang masuk ke dalam tubuh dapat berikatan dengan reseptor, sehingga walaupun dosis ditingkatkan tidak akan menghasilkan peningkatan respon (Bourne dan Zastrow, 2001). Respon dosis sangat dipengaruhi oleh dosis yang diberikan, penurunan atau kenaikan tekanan darah, kondisi jantung dan tingkat metabolisme serta ekskresi (Bertram, 2001). Rahel (2010) menyatakan bahwa variasi dosis ekstrak etanol daun alpukat menghasilkan efek penurunan tekanan darah yang tergantung pada dosis.

6. Monosodium Glutamat (MSG)

Monosodium Glutamat (MSG) (gambar 4) sudah lama digunakan diseluruh dunia sebagai penambah rasa makanan dengan *L-Glutamic Acid* sebagai komponen asam amino (Geha dan Beiser., 2000). Monosodium glutamat

(MSG) adalah garam *sodium L glutamic acid* yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai penyedap masakan.



Gambar 4. Struktur kimia monosodium glutamat (Loliger, 2000)

Asam glutamat merupakan bentuk asam amino yang di dalam tubuh akan dikonversikan menjadi glutamat yang berperan sebagai neurotransmitter dalam sel-sel neuron yang terdapat di otak sehingga sel saraf dapat berkomunikasi satu sama lainnya. Konsumsi MSG akan menghasilkan asam glutamat dalam bentuk bebas yang terikat di usus dan selebihnya akan dilepaskan ke dalam peredaran darah. Selanjutnya, asam glutamat akan menyebar ke seluruh tubuh, termasuk menembus sawar darah otak dan terikat pada reseptornya. Asam glutamat bebas ini bersifat eksitotoksik sehingga dapat merusak sel saraf di otak apabila otak sudah tidak mampu mempertahankannya dalam kadar yang rendah (Ardyanto, 2004).

Glutamat bersifat eksitotoksik pada otak jika terakumulasi pada sinaps (celah antar sel saraf). Salah satu peranan glutamat adalah untuk sintesis GABA (*gamma amino butyric acid*) dengan bantuan enzim *glutamic acid decarboxylase* (GAD). GABA juga termasuk neurotransmitter dan memiliki fungsi lain sebagai reseptor glutaminergik sehingga GABA dapat menjadi target sifat toksik dari glutamat. Suatu penelitian dalam *Journal of Nutritional Science Vitaminologi* mengungkapkan bahwa pemberian MSG pada mencit akan mengganggu metabolisme lipid dan aktivitas enzim antioksidan di jaringan pembuluh darah

sehingga dapat meningkatkan resiko hipertensi dan penyakit jantung. Efek toksik MSG pada manusia adalah menyebabkan rasa panas dan kaku pada wajah yang diikuti rasa nyeri dada, sakit kepala, jantung berdebar-debar, mual dan kadang sampai muntah (Ardyanto, 2004).

7. Tikus sebagai Hewan Uji Antihipertensi

Menurut Adiyati (2011), hewan uji merupakan hewan yang dikembang biakkan untuk digunakan sebagai hewan percobaan dalam sebuah penelitian. Hewan uji yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Secara garis besar, fungsi, bentuk organ, proses biokimia dan biofisik antara tikus dan manusia memiliki banyak kemiripan, sehingga data yang dihasilkan dari penelitian menggunakan tikus dapat diaplikasikan pada manusia (Hedrich, 2006). Spesies tikus yang paling sering digunakan sebagai model hewan percobaan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Terdapat tiga galur tikus dengan ciri tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur Sprague dawley, Wistar dan Long evans (Malole dan Pramono 1989).

Tikus galur Wistar saat ini menjadi salah satu strain tikus yang paling sering digunakan untuk penelitian laboratorium. Hal ini ditandai oleh kepala besar, telinga panjang dan memiliki panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya (Sirois, 2005). Tikus galur ini merupakan tikus yang paling sering digunakan dalam penelitian uji antihipertensi karena diketahui memiliki fisiologis tubuh yang mirip dengan fisiologis manusia dan memiliki rata-rata umur yang pendek (1-2 tahun) sehingga tepat digunakan sebagai subyek uji (Badyal, dkk., 2003).

Animal model tikus hipertensi telah banyak dikembangkan dalam penelitian untuk mengkaji berbagai patogenesis hipertensi dan untuk mengetahui potensi agen antihipertensi secara farmakologis (Badyal, dkk., 2003). Pengujian etiologi hipertensi primer dilakukan dengan menggunakan model tikus SHR, Dahl, transgenik dan model stres. Sedangkan, pengujian untuk hipertensi sekunder yang dipengaruhi oleh ginjal menggunakan metode 2K1C dan hipertensi sekunder yang dipengaruhi oleh hormon endokrin metode yang digunakan adalah DOCA-Salt (Sun dan Zhang, 2005).

Badyal, dkk., (2003) menyatakan bahwa model tikus hipertensi dengan pemberian NaCl 8% mampu meningkatkan tekanan darah pada *Spontaneous Hypertension Rat* (SHR) hingga 32%. Penelitian Umayasari, dkk., (2015) menyatakan bahwa induksi adrenalin pada tikus putih jantan mampu meningkatkan tekanan darah. Penelitian lain dilakukan oleh Hidayati, dkk., (2015) menyimpulkan bahwa pemberian monosodium glutamat pada tikus jantan galur Wistar mampu meningkatkan tekanan darah. Herman dan Putra (2015) melaporkan bahwa pemberian 20 mg/KgBB DOCA-Salt secara sub kutan mampu meningkatkan tekanan darah sistol dan diastol pada tikus jantan. Puspitaningrum, dkk., (2013) menyatakan bahwa pemberian prednison 1,5 mg/KgBB dan NaCl 2% dapat meningkatkan tekanan darah pada tikus normal melalui mekanisme sistem renin angiotensin aldosteron dan retensi cairan.

8. Metode *Non Invasive Blood Pressure*

Metode *non invasive blood pressure* merupakan metode pengukuran tekanan darah yang dilakukan dengan cara menempatkan manset pada ekor

hewan uji untuk menghambat mengalirnya darah. Setelah deflasi, salah satu dari beberapa jenis *non invasive* sensor tekanan darah, ditempatkan pada distal manset okulasi sehingga dapat digunakan untuk memantau tekanan darah. Pengukuran tekanan darah *non invasive* terdiri dari tiga jenis, yaitu *photoplethysmography*, *piezo plethysmography* dan *Volume Pressure Recording* (VPR). Salah satu metode pengukuran tekanan darah *non invasive* adalah dengan alat yang bernama *CODA*. VPR menggunakan tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah di ekor secara *non invasive*. VPR akan mengukur enam parameter. Secara bersamaan, antara lain tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan darah rata-rata, denyut nadi jantung, volume darah ekor, dan aliran darah ekor (Mallkof, 2011).

Pengukuran tekanan darah dengan metode VPR tidak tergantung pada pigmentasi kulit hewan percobaan. Kulit hewan percobaan yang gelap tidak akan memberikan hasil yang negatif pada pengukuran tekanan darah. Metode VPR juga tidak dipengaruhi oleh cahaya lingkungan pada saat pengukuran secara volumetrik. Hal yang harus benar-benar diperhatikan adalah panjang manset yang dipasang pada ekor hewan percobaan. Hal tersebut dilakukan agar mendapatkan hasil yang akurat. VPR merupakan salah satu metode pengukuran tekanan darah yang dapat diandalkan, konsisten dan akurat dalam pengukuran tekanan darah pada hewan pengerat, mulai dari mencit dengan berat 8 gram sampai tikus dengan berat diatas 950 gram (Mallkof, 2011).

Alat *CODA* merupakan alat yang menggunakan manset pompa khusus dan detektor denyut nadi. Keduanya dipasangkan pada ekor tikus dan

dihubungkan dengan rekorder tekanan darah. Tikus dipanaskan pada alas panas 37°C (tanpa pemanasan denyut nadi tikus tidak dapat dideteksi oleh rekorder). Manset pompa ditekan pada ekor tikus dan diikuti dengan pemanasan detektor dengan tepat. Denyut nadi pertama diperiksa, dan jika baik denyut nadi tersebut direkam. Pompa akan memompa secara otomatis sampai aliran darah tikus berhenti dan tidak dapat dideteksi lagi. Tekanan yang diperoleh sebanding dengan tekanan darah sistolik dan diastolik (Waynforth, 1980).

F. Landasan Teori

Daun kemangi (*Ocimum tenuiflorum* L.) banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia, terutama sebagai obat herbal untuk menurunkan tekanan darah. Hal ini dibuktikan melalui hasil penelitian Efa (2007) menyatakan bahwa, infusa daun kemangi mampu menurunkan tekanan darah sistol dan diastol pada perempuan dewasa. Hasil penelitian lain menyatakan bahwa ekstrak etanol herba ruku-ruku (*Ocimum tenuiflorum* L.) memiliki efek diuretik pada tikus jantan galur Wistar dengan metode pengukuran volume urin (Sari, dkk., 2015).

Tanaman kemangi mengandung senyawa aktif flavonoid, triterpenoid, alkaloid, tanin dan saponin (Syafqatullah, dkk., 2013). Hasil skrinning fitokimia daun kemangi yang dilakukan oleh Atikah (2013) menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% daun kemangi memiliki kandungan senyawa aktif alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, tanin, dan triterpenoid.

Flavonoid memiliki efek antitumor, immunostimulan, analgesik, antiinflamasi, antivirus, antibakteri, anti-HIV, antidiare, antihepatotoksik,

antihiperlikemik dan sebagai vasodilator (Adha, 2009). Flavonoid akan meningkatkan sintesis *Nitric Oxide* melalui aktivasi eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) (Ramirez, dkk., 2010). *Nitric Oxide* akan meningkatkan konsentrasi cGMP intraselular dan menginduksi relaksasi sel-sel otot polos vaskular sehingga, akan terjadi penurunan resistensi perifer total pada pembuluh darah dan selanjutnya tekanan darah akan menurun (Sherwood, 2007).

Menurut Jouad, dkk(2001), flavonoid dapat meningkatkan urinasi dan pengeluaran elektrolit pada tikus normotensi. Mekanisme aksi 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).

Hipertensi merupakan penyakit yang salah satu penyebabnya adalah pola hidup yang tidak sehat contohnya konsumsi monosodium glutamat (MSG) yang berlebih. Berdasarkan penelitian Hidayati, dkk (2015) menyatakan bahwa MSG dengan dosis 100 mg/kgBB/hari (p.o) mampu meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus jantan galur Wistar secara signifikan.

Hubungan antara pola peningkatan dosis dan respon dari tanaman herbal umumnya memberikan efek yang berbanding lurus seiring dengan meningkatnya dosis. Akan tetapi, dengan meningkatnya dosis yang diberikan, respon klinis yang dihasilkan pada akhirnya akan tetap, hal tersebut dapat terjadi karena sudah tercapainya dosis yang tidak dapat meningkatkan respon lagi atau dosis telah mencapai efek maksimal (Bourne dan Zastrow, 2001). Hal tersebut dibuktikan oleh penelitian Rahel (2010), menyatakan bahwa variasi dosis ekstrak

etanol daun alpukat menghasilkan efek penurunan tekanan darah yang tergantung pada dosis.

G. Hipotesis

1. Ekstrak etanol daun kemangi (EEDK) memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Efek antihipertensi ekstrak etanol daun kemangi (EEDK) mengikuti pola tergantung dosis.

