

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan peningkatan tekanan darah secara terus menerus sehingga melebihi batas normal. Tekanan darah sistolik penderita penyakit ini adalah ≥ 140 mmHg dan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg (Wexler, 2002). Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010, hipertensi telah menyebabkan kematian 9,4 juta jiwa warga dunia setiap tahunnya. Penderita hipertensi diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan gaya hidup yang jauh dari perilaku hidup bersih dan sehat serta kebiasaan menyantap makanan instan yang cenderung menggunakan zat pengawet seperti natrium benzoat dan penyedap rasa seperti monosodium glutamat (MSG) (Herwati dan Sartika, 2013). Pengobatan penyakit hipertensi pada umumnya membutuhkan jangka waktu yang lama. Oleh karena itu, obat herbal adalah pilihan alternatif yang digunakan sebagai pengobatan (Sukamdar, 2006).

Salah satu tanaman yang telah terbukti mampu menurunkan tekanan darah adalah labu siam. Menurut penelitian Soerya, dkk., (2005) labu siam diduga mempunyai potensi sebagai antihipertensi karena mempunyai kandungan kimia yaitu alkaloid, saponin, kardenolin atau bufadienol dan flavonoid . Menurut penelitian yang dilakukan Tjoawirawan (2012), labu siam tua dapat menurunkan tekanan darah pada penelitian eksperimen dengan subjek manusia menggunakan dosis empiris. . Sementara itu, menurut penelitian Djaelani, dkk., (2015), sari labu

siam mampu menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi di PSTW Budhi Luhur Kasongan Bantul Yogyakarta.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, sediaan sari labu siam memiliki beberapa kekurangan, diantaranya tidak dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama dan penggunaannya tidak praktis. Oleh karena itu, diperlukan sediaan yang lebih stabil dan praktis, salah satunya dibuat dalam bentuk ekstrak yang nantinya dapat dibuat sediaan kapsul atau tablet yang bisa diberikan kepada penderita hipertensi.

Sebelum obat diedarkan kepada penderita hipertensi, maka harus dilakukan uji antihipertensi secara praklinik, seperti penelitian yang dilakukan oleh Hidayati, dkk., (2015) tentang peningkatan efek antihipertensi kaptopril oleh ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat. Pemberian monosodium glutamat (MSG) 100 mg/kgBB/hari pada tikus jantan galur Wistar selama 14 hari mampu meningkatkan tekanan darah sistol tikus sebesar $159,23 \pm 1,180$ mmHg dan tekanan darah diastol sebesar $123,43 \pm 1,914$ mmHg.

Potensi obat herbal biasanya berkaitan dengan dosis. Dosis dan respon telah terbukti berhubungan erat dengan potensi relatif farmakologis dan efikasi maksimal obat, terutama dalam kaitannya dengan efek teraupetik yang diharapkan. Semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin tinggi pula efektivitas yang ditimbulkan (Bertram, 2001). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lestari, dkk., (2010) menyatakan bahwa ekstrak daun dewa yang diujikan pada tikus putih jantan menghasilkan efek penurunan tekanan darah sesuai dengan besarnya dosis yang

diberikan. Berdasarkan penelitian sebelumnya, maka akan dilakukan penelitian tentang uji efek antihipertensi dan pola efek ekstrak etanol labu siam (*Sechium edule* (Jacq.)Swartz) pada tikus hipertensi yang diinduksi sodium glutamate (MSG).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka permasalahan penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak etanol labu siam memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG)?
2. Apakah efek antihipertensi ekstrak etanol labu siam tersebut mengikuti pola tergantung dosis?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Membuktikan efek antihipertensi ekstrak etanol labu siam pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Menetapkan pola efek antihipertensi ekstrak etanol labu siam berdasarkan dosis.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan manfaat:

1. Memberikan bukti ilmiah efek antihipertensi ekstrak etanol labu siam yang selanjutnya dapat dijadikan acuan oleh peneliti selanjutnya dalam penemuan antihipertensi baru dari labu siam.
2. Memberikan informasi kepada industri farmasi mengenai ekstrak etanol labu siam yang berkhasiat antihipertensi untuk dikembangkan menjadi sediaan obat.

E. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

Menurut Guyton dan Hall (2014), hipertensi adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah pada pembuluh darah arteri dengan tekanan $\geq 140/90$ mmHg pada orang dewasa dengan pengukuran minimal tiga kali secara berurutan. Hipertensi atau sering disebut dengan tekanan darah tinggi merupakan salah satu penyakit pembuluh darah (*vascular disease*). Oleh karena itu, penyakit ini merupakan salah satu faktor resiko penyakit kardiovaskuler dengan angka kejadian yang tinggi. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2007 menyebutkan bahwa prevalensi penyakit hipertensi di Indonesia mencapai 31,7% dari populasi penduduk Indonesia yang berusia 18 tahun ke atas. Hipertensi sering disebut juga sebagai “*silent killer*” karena terjadi tanpa gejala (Depkes RI, 2006) dan merupakan penyakit yang harus diterapi seumur hidup (Yulianti dan Maloedyn, 2006). Beberapa komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh penyakit ini, seperti stroke, penyakit jantung, gagal ginjal dan kerusakan otak akan dialami oleh pasien hipertensi yang tidak menjalani terapi dengan baik (Corwin, 2000).

a. Etiologi Hipertensi

Corwin (2000) menjelaskan bahwa tekanan darah manusia tergantung pada kecepatan denyut jantung, volume sekuncup dan *Total Peripheral Resistance* (TPR). Terjadinya peningkatan salah satu dari ketiga variabel yang tidak terkompensasi oleh variabel lainnya dapat menyebabkan hipertensi. Peningkatan kecepatan denyut jantung yang berlangsung kronik sering disertai dengan keadaan hipertiroidisme. Peningkatan kecepatan denyut jantung biasanya disertai dengan

penurunan volume sekuncup (Astawan, 2002). Peningkatan volume sekuncup yang berlangsung lama dapat terjadi apabila terdapat peningkatan volume plasma yang berkepanjangan akibat gangguan penanganan garam dan air oleh ginjal atau konsumsi garam yang berlebihan. Peningkatan volume plasma akan menyebabkan peningkatan volume diastolik dan peningkatan tekanan sistolik (Amir, 2002).

b. Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan etiologinya, dikenal dua jenis hipertensi, yaitu hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (Guyton dan Hall, 2014). Faktor-faktor yang menyebabkan hipertensi primer seperti usia yang semakin bertambah, stress, genetik, dan jenis kelamin. Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang terjadi karena adanya penyakit lain atau penyebabnya sudah diketahui, seperti adanya penyakit ginjal, kelainan hormonal, obesitas, mengkonsumsi minuman yang beralkohol, merokok, aterosklerosis, tumor pada kelenjar adrenal dan pemakaian obat-obatan (Klabunde, 2007).

Menurut *The Eight Report of The Joint National Committee* (JNC VIII), klasifikasi hipertensi tersebut mencakup empat kategori, yaitu sebagai berikut:

Tabel I. Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC VIII

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (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

Sumber : *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 2013*

c. Penatalaksanaan Hipertensi

Menurut Palmer dan Williams (2007), pengobatan hipertensi dilakukan dengan terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi merupakan terapi yang dilakukan tanpa menggunakan obat-obatan, seperti mengurangi kelebihan berat badan, meningkatkan aktifitas fisik, mengurangi asupan natrium/garam, terutama pada makanan dan minuman yang dikonsumsi, dan membatasi alkohol.

Terapi farmakologi merupakan terapi dengan menggunakan obat-obatan kimia untuk mengobati penyakit tertentu. Penggolongan obat yang digunakan untuk terapi hipertensi dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu diuretik, beta-bloker, alfa-bloker, vasodilator, dan penghambat enzim konversi angiotensin (Palmer dan Williams, 2007)

1. Diuretik

Diuretik membantu ginjal membuang garam dan air yang akan mengurangi volume cairan di seluruh tubuh sehingga menurunkan tekanan darah. Ada beberapa golongan diuretik antara lain yaitu diuretik thiazid, diuretik hemat kalium, dan antagonis aldosteron. Thiazide merupakan agen diuretik yang paling efektif untuk menurunkan tekanan darah. Thiazid menurunkan tekanan darah dengan cara memobilisasi natrium dan air dari dinding arteriolar yang berperan dalam penurunan resistensi vaskular perifer. Contoh obat diuretik thiazid yang sering digunakan adalah hidroklorothiazid, chlorotiazide dan chlorothalidone (Palmer dan Williams, 2007).

Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi yang lemah jika digunakan tunggal. Efek hipotensi akan terjadi apabila diuretik dikombinasikan dengan diuretik hemat kalium thiazid atau lengkung Henle. Diuretik hemat kalium dapat mengatasi kekurangan kalium dan natrium yang disebabkan oleh diuretik lainnya. Contoh obat golongan ini adalah spironolakton dan amilorid. Sementara itu, antagonis aldosteron merupakan diuretik hemat kalium akan tetapi, jika digunakan dalam pengobatan hipertensi, efek obat ini akan muncul dalam jangka waktu yang lama (hingga 6 minggu dengan spironolakton) (Palmer dan Williams, 2007).

2. Beta-bloker

Mekanisme kerja beta-bloker dalam menurunkan tekanan darah adalah dengan memperlambat denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung sehingga tekanan darah berkurang. Contoh obat golongan ini adalah bisoprolol, atenolol, aseptolol dan metoprolol (Palmer dan Williams, 2007).

3. Alfa-bloker

Alfa-bloker bekerja dengan cara menghambat reseptor α -adrenergik pada otot polos pembuluh darah. Jika reseptor tersebut dihambat, pembuluh darah akan melebar sehingga darah mengalir lebih lancar. Akibatnya, tekanan darah akan menurun. Contoh golongan obat ini adalah prazosin, terazosin, doksazosin dan bunazosin (Palmer dan Williams, 2007).

4. Vasodilator

Vasodilator dapat menurunkan tekanan darah dengan cara merelaksasi otot polos arteriol sehingga dapat melebarkan pembuluh darah. Vasodilatasi yang terjadi menyebabkan peningkatan denyut jantung dan kontraksi jantung serta peningkatan

retensi cairan. Contoh antihipertensi dari golongan vasodilator adalah hidralazin, diazoksid, natrium nitroprusid dan minoxidil (Palmer dan Williams, 2007).

5. Penghambat enzim konversi angiotensin

Angiotensinogen di dalam tubuh akan diubah menjadi angiotensin I dengan bantuan renin, selanjutnya angiotensin I diubah menjadi angiotensin II yang diperantarai oleh enzim *angiotensin 6 converting enzyme* (ACE). Penghambatan pada aktivitas enzim oleh antihipertensi dari golongan ACE-inhibitor ini akan menyebabkan vasodilatasi, penurunan sekresi aldosteron, ekskresi natrium dan air serta retensi kalium sehingga tekanan darah mengalami penurunan. Contoh obat golongan ini adalah kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril dan fosinopril (Palmer dan Williams, 2007).

2. Labu Siam (*Sechium edule*) Swartz.

Labu siam (*Sechium edule*) Swartz. (gambar 1) merupakan tanaman subtropis dan termasuk ke dalam spesies *cucurbitaceus* yang sering digunakan sebagai bahan makanan. Labu siam atau jipang adalah tumbuhan suku labu-labuan yang dapat dimakan buah dan pucuk mudanya. Tumbuhan ini merambat di tanah atau agak memanjat dan biasa dibudidayakan di pekarangan. Buah menggantung dari tangkai, daun berbentuk mirip segitiga dan permukaannya berbulu. Di Indonesia, labu siam merupakan sayuran sekunder namun hampir selalu dapat dijumpai di pasar. Buah berukuran lebih besar dari kepalan tangan, berbentuk membulat ke bawah, ada alur pada kulit luar buah, kulit bertonjolan tidak teratur, kulit buah tipis dengan daging buah yang tebal. Bila dikupas kandungan getahnya keluar (Steenis, 1985).

Tanaman ini dapat tumbuh pada ketinggian 50-500 meter di atas permukaan laut. Labu siam mempunyai batang lunak, beralur, serta memiliki sulur batang untuk membelit pada benda lain. Permukaan umumnya kasap atau agak kasar, berwarna hijau, dan berbulu. Labu siam mempunyai bunga majemuk yang keluar dari ketiak daun, dengan kelopak bertajuk lima, mahkota beralur. Akar labu siam berwarna putih kecoklatan, tunggang, akar menyebar tetapi dangkal karena hanya dapat menembus tanah 30-40 cm. Biji labu siam berbentuk pipih, berkeping dua, dan berwarna putih (Steenis, 1985).



Gambar 1. Labu Siam (*Sechium edule*) Swartz. (Steenis, 1985)

a. Klasifikasi Tanaman

Tumbuhan labu siam (*Sechium edule*) Swartz. diklasifikasikan sebagai berikut (Steenis, 1985)

Kerajaan	: Plantae (tumbuhan)
Divisio	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnolipsida (Tumbuhan berkeping dua)
Ordo	: Violales
Famili	: Cucurbitaceae
Marga	: <i>Sechium</i>
Spesies	: (<i>Sechium edule</i>)Swartz. (Labu siam)

b. Kandungan kimia

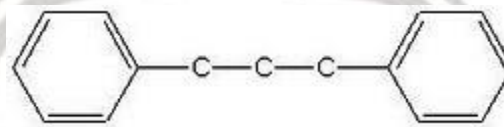
Buah labu siam (*Sechium edule*) Swart. mengandung saponin, alkaloid, flavonoid dan tanin, sementara daun labu siam mengandung saponin, flavonoid, triterpenoid dan polifenol. Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloid merupakan senyawa alam yang bersifat basa karena mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya sebagai bagian dari sistem siklik. Dua senyawa aktif lainnya yang terdapat dalam labu siam adalah saponin dan tanin. Saponin merupakan senyawa berasa pahit, menusuk, menyebabkan bersin dan mengakibatkan iritasi terhadap selaput lendir. Tanin merupakan salah satu senyawa yang termasuk ke dalam golongan polifenol yang terdapat dalam tumbuhan, mempunyai rasa sepat dan memiliki kemampuan menyamak kulit (Harborne, 1987).

c. Manfaat Labu Siam

Labu siam memiliki beberapa manfaat, terutama dalam bidang pengobatan, yaitu dapat menyembuhkan gangguan sariawan, panas dalam, demam pada anak-anak, asam urat, diabetes melitus dan mampu menurunkan tekanan darah (Priantono, 2005). Senyawa polifenol dan antosianin yang terdapat dalam labu siam memiliki aktivitas antioksidan, menurunkan risiko penyakit jantung, membantu mencegah kanker, dan membantu menghentikan proses inflamasi. Sementara itu, kandungan flavonoidnya dapat menurunkan tekanan darah, (Depkes RI, 2010). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Stanny, dkk., (2011), ekstrak metanol labu siam (*Sechium edule* Jacq.Swartz) dapat menurunkan tekanan darah kelinci jantan yang dilihat dari peningkatan volume urin.

3. Flavonoid Sebagai Antihipertensi

Flavonoid juga merupakan salah satu senyawa aktif yang terdapat dalam labu siam. Flavonoid (gambar 2) dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C₆-C₃-C₆, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C₆ (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon (Robinson, 1995). Berikut adalah kerangka dasar flavonoid.



Gambar 2. Kerangka dasar flavonoid (Robinson, 1995)

Flavonoid mempunyai sejumlah gugus hidroksil maka flavonoid merupakan senyawa polar, sehingga flavonoid mudah larut dalam pelarut polar seperti air, etanol, aseton, dan lain-lain (Markham, 1988). Berdasarkan sifat kelarutan flavonoid cairan penyari yang digunakan untuk memisahkan flavonoid dari kandungan lain yang tidak diinginkan adalah etanol dengan menggunakan metode maserasi (Depkes RI, 2000).

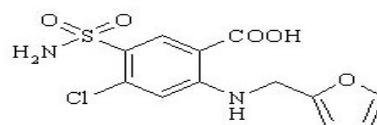
Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia dengan perendaman menggunakan pelarut yang sesuai dengan sesekali pengadukan pada temperatur ruangan (Depkes RI, 2000). Prinsip kerja maserasi adalah cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif yang terlarut akan terdesak keluar dari sel karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan zat aktif di luar sel. Peristiwa tersebut terjadi berulang sampai terjadi keseimbangan kandungan zat aktif terlarut di luar dan di dalam sel (Depkes RI, 2000).

Senyawa flavonoid mempunyai banyak kegunaan bagi makhluk hidup. Flavonoid merupakan pigmen (zat warna) bagi jamur dan tumbuhan angiospermae. Fungsi flavonoid pada manusia diantaranya adalah bekerja sebagai stimulan pada jantung, hisperidin (suatu senyawa flavonoid) yang mempengaruhi pembuluh darah kapiler. Sementara itu, flavon terhidroksilasi dapat bekerja sebagai diuretik dan sebagai antioksidan pada lemak (Sirait, 2007).

Penelitian Nadila (2014) menyatakan bahwa labu siam mengandung flavonoid. Menurut penelitian Duarte, dkk., (2001) menjelaskan bahwa flavonoid-*quersetin* mampu memperbaiki perubahan fungsi vaskular dan menurunkan tekanan darah yang diujikan pada tikus hipertensi spontan.

4. Furosemid Sebagai Antihipertensi

Furosemid merupakan obat golongan *loop* diuretik yang banyak digunakan untuk berbagai macam indikasi, diantaranya: antihipertensi, asites, sindrom kekurangan hormon antidiuretik, hiperkalemi, serta dapat mengurangi odem perifer dan odem paru pada kompensasi gagal jantung menengah sampai berat (Wells, dkk., 2009). Furosemid lebih disukai penggunaannya karena memiliki awal mula kerja cepat dengan durasi agak pendek. Mekanisme kerja furosemid adalah menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di tubulus proksimal di bagian yang tebal pada *loop of Henle* (Neal, 2002). Struktur kimia furosemid dapat dilihat pada gambar 3 (Sweetman, 2009), sebagai berikut:



Gambar 3. Struktur kimia furosemid (Sweetman, dkk., 2009)

Furosemid merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau dan hampir tidak berasa. Furosemid praktis tidak larut air dan dalam kloroform, larut dalam 75 bagian etanol 95% dan dalam 850 bagian eter, serta larut dalam larutan alkali hidroksida (Depkes RI, 1995).

Awal kerja furosemid dapat terjadi dalam 0,5-1 jam setelah pemberian oral, dengan masa kerja yang relatif pendek \pm 6-8 jam. Absorpsi furosemid dalam saluran cerna cepat, ketersediaan hayatinya 60-69 % pada subyek normal, dan \pm 91-99 % obat terikat oleh plasma protein. Kadar darah maksimal dicapai 0,5-2 jam setelah pemberian secara oral, dengan waktu paruh biologis \pm 2 jam. Resorpsinya dari usus hanya kurang lebih 50%, $t_{1/2}$ plasmanya 30-60 menit. Furosemid tersedia dalam bentuk tablet (20, 40, 80) mg dan injeksi. Umumnya, pasien membutuhkan kurang dari 600 mg/hari. Dosis anak 2 mg/kg BB, bila perlu dapat ditingkatkan menjadi 6 mg/kgBB (Tjay dan Rahardja, 2007).

Mekanisme kerja golongan *loop* diuretik ini sangat kuat, sehingga menimbulkan banyak sekali efek samping, tidak terkecuali furosemid. Efek samping utama furosemid adalah terjadinya ketidakseimbangan elektrolit dengan kondisi hipokalemi dan dehidrasi yang serius. Efek samping lainnya adalah dapat menginduksi anemia aplastis, menginduksi gangguan kulit berupa *pseudoporphyria* (kulit menjadi rapuh dan melepuh pada paparan cahaya), dan pankreatitis akut (Sweetman, 2009).

5. Metode *Non-Invasive Blood Pressure* Untuk Pengukuran Tekanan Darah

Metode *non-invasive blood pressure* merupakan metode pengukuran tekanan darah yang dilakukan dengan menggunakan manset pada ekor hewan untuk

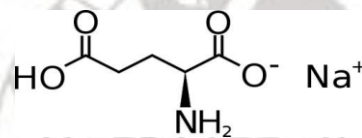
menutup jalan darah yang mengalir. Setelah deflasi, salah satu dari beberapa jenis non-invasif sensor tekanan darah, ditempatkan dalam distal manset okulasi sehingga dapat digunakan untuk memantau tekanan darah. Ada tiga jenis pengukuran tekanan darah non-invasif, yaitu *photoplethysmography*, *piezoplethysmography* dan *Volume Pressure Recording* (Mallkof, 2011).

Salah satu metode pengukuran tekanan darah non-invasif adalah *Volume Pressure Recording*, dengan alat *CODA*. Alat *CODA* merupakan alat yang menggunakan manset pompa khusus dan detektor denyut nadi. Keduanya dipasang 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).

VPR menggunakan tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah dibagian ekor. VPR benar-benar akan mengukur enam parameter secara simultan, yaitu tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan darah rata-rata, denyut nadi jantung, volume darah ekor, dan aliran darah ekor. VPR adalah metode yang paling dapat diandalkan, konsisten, dan akurat untuk mengukur tekanan darah non-invasif pada hewan pengerat mulai dari tikus sekecil 8 gram hingga tikus yang lebih dari 950 gram (Mallkof, 2011).

6. Monosodium Glutamat (MSG)

Monosodium glutamat (gambar 4) merupakan bahan tambahan makanan yang sering digunakan masyarakat sebagai penyedap rasa masakan. 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). MSG merupakan garam natrium dari asam glutamat. Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler berpengaruh terhadap peningkatan volume darah dan berdampak pada terjadinya hipertensi (Nuraini, 2015). Berikut adalah struktur kimia dari monosodium glutamat (MSG).



Gambar 4. Struktur kimia MSG

Asam glutamat adalah suatu asam amino yang di dalam tubuh akan dikonversikan menjadi glutamat. Glutamat berperan sebagai neurotransmitter yang berfungsi untuk menyalurkan rangsang antar neuron. Menurut penelitian Simon dkk., (2013), pemberian monosodium glutamat peroral dapat menyebabkan eksitotoksik glutamat pada neuron, khususnya neuron piramidal diregio CA1 hipokampus. Hipokampus merupakan daerah pada otak yang berperan penting dalam proses belajar dan ingatan (*learning and memory*).

Pemberian MSG pada tikus dapat memicu terjadinya hipertensi melalui kenaikan kadar total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL dan mengalami penurunan kadar HDL. Akibatnya, arterosklerosis akan terjadi pada pembuluh darah sehingga

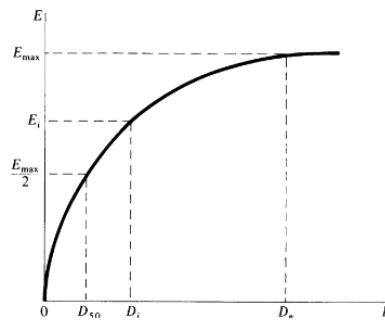
menyebabkan peningkatan tekanan darah karena adanya penyempitan pembuluh darah (Singh, dkk., 2011).

7. Hubungan Dosis dengan Respon Farmakologi

Potensi obat herbal biasanya berkaitan dengan dosis. Dosis dan respon telah terbukti berhubungan erat dengan potensi farmakologis dan efikasi maksimal obat, terutama dalam kaitannya dengan efek teraupetik yang diharapkan. Potensi yang disebut juga konsentrasi dosis efektif, adalah suatu ukuran berapa banyak obat dibutuhkan untuk menghasilkan suatu respon tertentu. Makin rendah dosis yang dibutuhkan untuk suatu respon yang diberikan, makin poten obat tersebut (Bowman dan Rand, 1980). Potensi dipengaruhi oleh banyak faktor seperti penyerapan, metabolisme, dan sebagainya (Tallarida., dkk, 2012).

Efikasi adalah ukuran kemampuan intrinsik obat untuk menghasilkan dan memberi efek. Efikasi tergantung pada jumlah kompleks obat-reseptor yang terbentuk (Bowman dan Rand, 1980). Afinitas reseptor untuk mengikat suatu obat akan menentukan konsentrasi obat yang dibutuhkan untuk membentuk jumlah kompleks obat-reseptor, dan jumlah total reseptor sering membatasi efek maksimal yang bisa dihasilkan oleh suatu obat (Katzung, 1998).

Respon obat sangat dipengaruhi oleh besarnya 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 (Tallarida., dkk, 2012). Berikut adalah kurva dosis terhadap respon farmakologi dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kurva dosis vs efek (Tallarida., dkk, 2012)

Posisi kiri ke kanan kurva dosis - respon, menunjukkan besarnya efek untuk dosis tertentu, yang merupakan ukuran potensi obat. Dengan demikian dua obat yang secara kualitatif sama, tetapi dalam menghasilkan efek tertentu mungkin berbeda, baik efikasi maupun potensi, atau keduanya (Tallarida., dkk, 2012). Namun, dengan meningkatnya dosis, peningkatan respon akan menurun sehingga tercapailah dosis yang tidak dapat meningkatkan respon lagi. Pada umumnya, semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin tinggi pula respon farmakologi yang ditimbulkan (Ganiswarna, 1995).

F. Landasan Teori

Menurut penelitian yang dilakukan Tjoawirawan (2012), Labu Siam dapat menurunkan tekanan darah pada penelitian eksperimen dengan subjek manusia menggunakan dosis empiris. Kebanyakan orang mengenal labu siam sebagai sayuran, namun sejak lama daun dan buah-buahan dari tanaman ini digunakan untuk meringankan retensi urin (diuretik), sensasi terbakar pada saat buang air kecil, melarutkan batu ginjal, arteriosklerosis dan hipertensi (Gordon, dkk., 2000).

Penelitian yang dilakukan oleh Ragasa dkk., (2005) dan Iriany dkk., (2014) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit labu siam terbukti memiliki efek diuretik

pada tikus. Sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Mohamad Adil dan Garima Mishra, (2013), diperoleh hasil bahwa famili *Cucurbitaceae* termasuk labu siam mempunyai aktivitas diuretik setelah diuji pada tikus albino.

Hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Soerya, dkk., (2005) menyimpulkan bahwa, ekstrak etanol buah labu siam mengandung alkaloid, saponin, kardenollin atau bufadienol dan flavanoid. Hasil skrining fitokimia tersebut diperkuat oleh hasil analisis KLT ekstrak etanol buah labu siam yang membuktikan bahwa buah ini mengandung senyawa aktif alkaloid, saponin, kardenolin atau bufadinenol dan flavanoid.

Induksi hipertensi dilakukan dengan pemberian monosodium glutamat 100 mg/kg/hari pada tikus selama 14 hari. Penelitian yang dilakukan oleh Wijayanti (2012), bahwa tikus yang diberikan monosodium glutamat 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari secara peroral mampu meningkatkan tekanan darah tikus hingga mencapai ≥ 150 mmHg. Hal ini dibuktikan juga oleh penelitian yang dilakukan oleh Hidayati, dkk., (2015) bahwa pemberian monosodium glutamat (MSG) 100 mg/kgBB/hari pada tikus jantan galur Wistar selama 14 hari mampu meningkatkan tekanan darah sistol tikus sebesar $159,23 \pm 1,180$ mmHg dan tekanan darah diastol sebesar $123,43 \pm 1,914$ mmHg.

Dosis dan respon telah terbukti berhubungan erat dengan potensi farmakologis dan efikasi maksimal obat, terutama dalam kaitannya dengan efek terapeutik yang diharapkan. Respon terhadap dosis obat yang rendah biasanya meningkat berbanding lurus dengan besarnya dosis. Semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin tinggi pula efektivitas yang ditimbulkan (Ganiswarna,

1995). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lestari, dkk., (2010), menyatakan bahwa ekstrak daun dewa yang diujikan pada tikus putih jantan menghasilkan efek penurunan tekanan darah sesuai dengan tinggi nya dosis yang diberikan.

G. Hipotesis

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

1. Ekstrak etanol labu siam (*Sechium edule*) Swartz. memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi monosodium glutamat (MSG).
2. Efek antihipertensi ekstrak etanol labu siam (*Sechium edule*) Swartz. mengikuti pola tergantung dosis.

