

**Review: Pengaruh Tanaman Obat Yang Beraktivitas Hipertensi Terhadap
Ekspresi Gen Reseptor ACE-1 dan ACE 2**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Akhir

**Nisa Nur Afifah
11171023**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**Review: Pengaruh Tanaman Obat Yang Beraktivitas Hipertensi Terhadap
Ekspresi Gen Reseptor ACE-1 dan ACE 2**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Nisa Nur Afifah
11171023**

Bandung, 17 Juli 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Dr. Apt. Yani Mulyani, M.Si.)
NIDN. 0421117803

Pembimbing Serta,



(Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si.)
NIDN. 0418068702

ABSTRAK

Review: Pengaruh Tanaman Obat Yang Beraktivitas Hipertensi Terhadap Ekspresi Gen Reseptor ACE-1 dan ACE 2

Oleh:

Nisa Nur Afifah

11171023

Hipertensi adalah salah satu penyakit dengan angka kesakitan dan kematian yang terus meningkat, termasuk di Indonesia. Dalam mengatasi hipertensi obat-obatan seperti ACE inhibitor berperan dalam menurunkan tekanan darah diastol dan sistol, namun tanaman obat seperti buah zaitun (*Olea europaea* L.) dan *Hibiscus Sabdariffa* sering juga digunakan sebagai antihipertensi sebagai alternatif dengan harga yang relatif murah, mudah didapat, efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintesis atau kimia lainnya. Review jurnal ini ditujukan untuk menginformasikan potensi tanaman obat dalam mengatur tekanan darah melalui ekspresi gen reseptor ACE 1 dan ACE 2. Penelusuran referensi dilakukan melalui database *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*, dengan kata kunci “*Medicinal Plant*”, “*Gene expression*”, “*Angiotensin Converting Enzyme 1*”, “*Angiotensin Converting Enzyme 2*”, dan “*Antihypertension*”. Tanaman obat yang digunakan sebagai terapi alternatif hipertensi menunjukkan bahwa tanaman obat memiliki pengaruh dalam penurunan tekanan darah dengan menghambat reseptor hipertensi ACE1 dan ACE2 dengan berbagai metode ekspresi gen. Dari 14 tanaman obat dengan aktivitas sebagai anti hipertensi, 13 tanaman berpengaruh terhadap ekspresi gen *Angiotensin Converting Enzyme 1* (ACE 1), dan 1 tanaman memiliki pengaruh terhadap *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2). Tanaman obat yang telah ditemukan memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen dengan menurunkan tekanan darah dengan variasi penurunan sistol sebesar 5 – 20 mmHg.

Kata Kunci: ACE, ekspresi gen, hipertensi, tanaman obat

ABSTRACT

Review: The Effect of Medicinal Plants with Hypertensive Activity on the Expression of ACE-1 and ACE 2 Receptor Genes

By:

Nisa Nur Afifah

11171023

*Hypertension is one of the diseases with an increasing number of pain and death, including in Indonesia. In overcoming hypertension drugs such as ACE inhibitors play a role in lowering blood pressure diastol and sistol, but medicinal plants such as olives (*Olea europaea* L.) and *Hibiscus Sabdariffa* is often also used as an antihypertensive alternative at a relatively cheap price, easy to obtain, lower side effects compared to other synthetic or chemical drugs. This journal review is intended to inform the potential of medicinal plants in regulating blood pressure through the expression of ACE 1 and ACE 2 receptor genes. Reference searches are conducted through pubmed, sciencedirect, and Google Scholar databases, with the keywords "MedicinalPlant", "Geneexpression", "Angiotensin Converting Enzyme 1", "Angiotensin Converting Enzyme 2", and "Antihypertension". Medicinal plants used as alternative therapies of hypertension show that medicinal plants have an influence in blood pressure reduction by inhibiting ACE1 and ACE2 hypertension receptors by various methods of gene expression. Of the 14 medicinal plants with antihypertensive activity, 13 plants have an effect on the expression of the gene Angiotensin Converting Enzyme 1 (ACE 1), and 1 plant has an influence on Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2). Medicinal plants that have been found to have an influence on gene expression by lowering blood pressure with variations in systotol decrease by 5 - 20 mmHg.*

Keywords: ACE, gene expression, hypertension, medicinal plants

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, tiada lagi kata kata terindah yang dapat penulis ucapkan selain puji dan syukur kepada Allah SWT. yang telah menentukan segala sesuatu-Nya, sehingga tidak ada selembar daun pun yang jatuh dari tangkainya dan segelintir jiwa manusia yang lepas dari ketentuan dan ketetapan-Nya. Dengan ini penulis tidak henti hentinya bersyukur telah menyelesaikan penyusunan Skripsi Laporan Tugas Akhir yang berjudul “Review: Pengaruh Tanaman Obat Yang Beraktivitas Hipertensi Terhadap Ekspresi Gen Reseptor ACE-1 dan ACE 2” yang merupakan syarat dalam rangka menyelesaikan studi untuk menempuh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Sholawat serta salam keharibaan junjungan alam semesta Nabi Besar Muhammad SAW., yang menuntun kita dalam kehidupan dengan mengetahui dunia ilmu pengetahuan dan teknologi, karena jasa beliau kita dapat menikmati dunia ilmu pengetahuan serta teknologi yang masih terus berkembang hingga saat ini. Dalam proses penyusunan serta penulisan, penulis masih sangat menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Hal ini didasari atas keterbatasan kemampuan dan pengetahuan yang dimiliki penulis.

Penulis sangat berharap sebesar besarnya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis sendiri dan bagi pihak yang lain. Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis sangat banyak sekali mendapat pelajaran, dukungan, motivasi, semangat, bantuan baik itu moril maupun materil berupa bimbingan yang sangat berharga, serta doa tiada henti dari berbagai pihak dari mulai pelaksanaan hingga selesainya penyusunan skripsi ini. Dengan kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada orang-orang yang sangat penulis hormati dan cintai yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung selama penyusunan skripsi ini.

Terutama kepada keluargaku tercinta, Mamahku Euis Komariah, dan Bapakku Dana Sukmana, yang selalu mendoakan serta memberikan semangat yang luar biasa dan memberikan dukungan moril maupun materil. Untuk Kakakku Fitria Hasanah, S.Sy., dan Hamzah Fanzuri Muhtar, S.Sy., serta keponakanku Muhammad Raffasya Muhtar yang selalu memberikan do'a dan semangat. Terkhusus penulis ucapkan terima

kasih kepada Irpan Setiawan selaku teman seperjuangan sekaligus partner, yang telah memberikan dukungan motivasi, semangat dan tiada henti hentinya menemani dengan penuh kesabaran, perhatian, dan pengorbanan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes., selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Ibu Dr. apt. Patonah, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
3. Ibu Dr. apt. Yani Mulyani, M.Si., dan bapak Dr. apt. Ari Yuniarto, M.Si. selaku pembimbing tugas akhir yang telah banyak meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan dengan ketulusan, kesabaran dan keikhlasan dalam memberikan arahan, pengertian, dan saran kepada penulis.
4. Bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si. selaku dosen wali yang telah memberikan arahan selama masa perkuliahan dan masukan yang menginspirasi.
5. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah banyak memberikan ilmu dan pengetahuan.
6. Untuk teman-temanku seperjuangan sekaligus sahabatku di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung Sindi Putri Permatasari, Fitriani Choerunnisa, Shelin Aolina, Dina Yulia Agustiani, dan Ria Lestari terima kasih telah memberikanku semangat dan selalu menghiburku
7. Seluruh teman-teman angkatan 2017 Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, khususnya kepada semua rekan-rekan kelas FA1. Serta seluruh pihak yang telah ikut membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan penyusunan Laporan Tugas Akhir ini.

Dalam penulisan skripsi ini penulis menyadari bahwa kesalahan masih teramat banyak baik isi maupun tata Bahasa. Maka dari itu penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun kritik yang dapat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga dengan adanya skripsi ini dapat memberikan sedikit banyaknya manfaat

kepada semua pihak. Atas segala semangat, bimbingan dan bantuan yang penulis terima dari berbagai pihak, penulis sangat berterimakasih, semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa membalasnya. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat dijadikan sumbangan pemikiran pada dunia pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Bandung, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian	3
I.4. Hipotesis Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Definisi Hipertensi.....	4
II.2. Etiologi	4
II.2.1. Hipertensi Primer.....	4
II.2.2. Hipertensi Sekunder.....	4
II.3. Patofisiologi.....	5
II.3.1. Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS).....	5
II.3.2. Hormon Natriuretik	7
II.4. Klasifikasi	8
II.5. Terapi Hipertensi	9
II.6. Tatalaksana Pengobatan Antihipertensi Oral.....	12
II.7. Ekspresi Gen.....	13
II.8. Angiotensin Converting Enzyme (ACE).....	14
II.8.1. Angiotensin tipe 1 (AT1).....	15
II.8.2. Angiotensin tipe 2 (AT2).....	15
II.9. Mekanisme Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor.....	16
II.10. Hubungan Mekanisme Hipertensi Terhadap Reseptor <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)	16
II.11. Tanaman Obat.....	17
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	19
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	22
IV.1. Prosedur Penelitian	22

IV.1.1.	Pemilihan Topik.....	22
IV.1.2.	Mencari Literatur yang Berkaitan dengan Topik.....	22
IV.1.3.	Mengevaluasi Literatur.....	22
IV.1.4.	Mengkaji dan Menganalisis Literatur.....	22
IV.1.5.	Mengutip Literatur dengan Benar.....	22
IV.1.6.	Membuat Tabel Ringkasan.....	23
IV.1.7.	Menginterpretasikan Tabel Ringkasan.....	23
IV.1.8.	Pengecekan Plagiarisme.....	23
IV.2.	Analisis Data.....	23
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN.....		24
V.1.	Hasil Kajian Literatur Review.....	24
V.2.	Pembahasan.....	26
V.2.1.	Jalur yang Terlibat dalam Sistem Renin-Angiotensin.....	26
V.2.2.	Tanaman Obat, Hipertensi dan Pengaruhnya pada Jalur Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-1 RAS.....	28
V.2.3.	Jalur ACE2 dan Pengaruhnya terhadap Hipertensi.....	33
V.2.4.	Perbandingan Pengaruh Tanaman Obat Terhadap Hipertensi dengan Obat Sintesis (Obat Kimia).....	34
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....		36
VI.1.	Kesimpulan.....	36
VI.2.	Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....		37
LAMPIRAN.....		42

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai normal tekanan darah pasien hipertensi tanpa komplikasi menurut JNC VIII	8
Tabel 2.2 Nilai normal tekanan darah pasien hipertensi tanpa komplikasi menurut ESH/ESC Guidelines.....	8
Tabel 2.3 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa (Umur \geq 18 tahun) tanpa komplikasi menurut JNC VIII.....	8
Tabel 2.4 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa (Umur \geq 18 tahun) tanpa komplikasi menurut Dipiro	9
Tabel 2.5 Nilai rujukan pasien hipertensi dengan komplikasi menurut JNC VIII.....	9
Tabel 2.6 Obat Antihipertensi Oral Menurut Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019.....	12
Tabel 5.7 Pengumpulan data literatur tentang tanaman yang memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1	24
Tabel 8 Pengumpulan data literatur tentang tanaman yang memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor ACE 2.....	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS).....	7
Gambar V.2 Perspektif saat ini dari jalur ACE1 dan ACE2 RAS. ACE:angiotensin converting enzyme; AT: angiotensin.....	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi.....	42
Lampiran 2 : Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	43
Lampiran 3 : Hasil Plagiarism Checking LPPM	44
Lampiran 4 : SK Bebas Plagiasi	45
Lampiran 5 : Bukti Whatsapp dengan Dosen Pembimbing.....	46
Lampiran 6 : Hasil Submit Manuskrip Tanggal 1 April 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia)	47
Lampiran 7 : Permintaan Revisi Manuskrip Tanggal 9 Mei 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia)	49
Lampiran 8 : Pengiriman Revisi Manuskrip Tanggal 22 Mei 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia)	50
Lampiran 9 : Letter of Acceptance Tanggal 25 Mei 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia)	51
Lampiran 10 : Biaya submit manuskrip sebesar Rp.300.000 Tanggal 27 Mei 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia)	52
Lampiran 11 : Publikasi Jurnal Tanggal 30 Juni 2021 (Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia) 53	

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACEI	<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ADH	Antidiuretik
Ang	Angiotensin
ARB	<i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>
AT1	Reseptor Angiotensin II tipe 1
AT2	Reseptor Angiotensin II tipe 2
CCB	<i>Calcium Channel Blocker</i>
CF	<i>Cratoxylum Formosum</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EACF	Ekstrak Air tanaman <i>Chenopodium formosanum</i>
EESH	Ekstrak Etanol <i>Salvia Hispanica</i>
eNOS	Sintase Oksida Nitrat Endotelial
EU	<i>Eucommia ulmoides Oliv.</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
IL8RA	<i>Interleukin-8 Receptor Type A</i>
KV	Kardiovaskuler
L-NAME	<i>N(gamma)-nitro-L-arginine</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
NR1H2	<i>Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 2</i>
NSAID	<i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs</i>
PGK	Penyakit Ginjal Kronis
RAAS	Sistem Renin Angiotensin Aldosteron
RAS	Sistem Renin Angiotensin
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RT-PCR	PCR Real-Time
SHR	Tikus Hipertensi Spontan
TD	Tekanan Darah
TDD	Tekanan Darah Diastolik
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TPR	<i>Total Peripheral Resistance</i>
XO	<i>Xanthin Oxidase</i>

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Prevalensi hipertensi pada orang dewasa di seluruh dunia adalah 26,4% pada tahun 2000 dan diproyeksikan meningkat menjadi 29,2% pada tahun 2025 (Chua et al., 2018). Prevalensi hipertensi di Amerika Serikat pada tahun 2017-2018 adalah 49,64% atau sebanyak 115 juta orang (Chobufo et al., 2020). Prevalensi keseluruhan dari hipertensi adalah 31,7% berdasarkan JNC7 (Rana et al., 2020).

Di Asia, prevalensi hipertensi antara tahun 2008 dan 2015 hampir sama dengan rata-rata global. Survei nasional menemukan prevalensi menjadi 48,3% di Brunei, 15,3% di Kamboja, 33,4% di Indonesia, 24,9% di antara pria dan 20% di antara wanita di Laos, 35,3% di Malaysia, 31% pada pria dan 29% pada wanita di Myanmar, 23,5% di Singapura, 19,1% di Thailand, dan 25,1% di Vietnam (Chua et al., 2018).

Penyakit kardiovaskular adalah masalah kesehatan global yang menyebabkan angka mortalitas dan morbiditas di dunia mengalami peningkatan (H. Li et al., 2020). Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular dengan angka kesakitan dan kematian yang terus meningkat, termasuk di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia mengalami peningkatan, dengan jumlah penduduk sekitar 260 juta yaitu 27,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada tahun 2018 (Lukito et al., 2019).

Salah satu patofisiologi dari hipertensi yaitu melibatkan Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) di ginjal. Ginjal merupakan pengatur tekanan darah yang penting dan dapat terlibat dalam patogenesis hipertensi. Gen *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang ada di dalam ginjal terlibat dalam hipertensi bertanggung jawab atas fungsi ginjal seperti resorpsi natrium, aktivitas sistem renin-angiotensin (RAS), dan regulasi katekolamin (Williamson et al., 2017). *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), yang dikodekan oleh gen ACE, adalah protease katalitik utama dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang mengubah angiotensin (Ang) I menjadi II (Fazal et al., 2015).

Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada membran sel berbagai organ sehingga menyebabkan vasokonstriksi (Prodjosudjadi, 2010).

Sistem renin angiotensin (RAS) berperan dalam regulasi tekanan darah dan keseimbangan cairan. Ginjal akan mengeksresikan renin ketika volume darah dan kadar natrium rendah atau ketika kadar kalium tinggi. Angiotensinogen yang diproduksi di hati kemudian akan dikonversi menjadi angiotensin I yang dikatalisis oleh renin. Angiotensin I selanjutnya diubah menjadi angiotensin II oleh aksi *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang diekspresikan oleh sel endotel, terutama di paru. Angiotensin II ini akan menyebabkan vasokonstriksi, merangsang rasa haus pada sistem saraf pusat, mengeluarkan hormon antidiuretik (ADH) pada kelenjar pituitari untuk menahan retensi cairan, merangsang sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal, yang bekerja pada tubulus ginjal untuk mempertahankan natrium dan mengeluarkan kalium sehingga tekanan darah meningkat. Peran sistem renin angiotensin yaitu menjaga tekanan darah dan mengembalikan keseimbangan natrium, kalium dan cairan. Namun jika sistem renin angiotensin terlalu berlebihan dapat menyebabkan tekanan darah tinggi (Sanders, 2020).

Dalam mengatasi hipertensi diperlukan obat-obatan seperti ACE inhibitor yang berperan dalam menurunkan tekanan darah diastol dan sistol, namun tanaman obat yang memiliki efek sebagai anti hipertensi dapat digunakan sebagai terapi komplementer. Tanaman obat yang digunakan memiliki manfaat dalam menjaga kesehatan, mempertahankan stamina serta dapat mengobati penyakit. Dengan harga yang relatif murah dan mudah didapat, tanaman obat juga memiliki efek samping lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan sintesis atau kimia (Donsu et al., 2018). Beberapa tanaman obat memiliki efek antihipertensi seperti ekstrak buah hawthorn, buah zaitun (*Olea europaea* L.), *Hibiscus Sabdariffa*, *Allium Sativum* dan *Allium Cepa* (Murray, 2020). Bila dibandingkan dengan obat-obatan sintesis atau kimia, tanaman obat memiliki keuntungan dengan harganya yang relatif lebih murah serta mudah didapat, selain itu tanaman obat juga memiliki efek samping yang lebih rendah bila dibandingkan dengan obat sintesis (Donsu et al., 2018).

Ekspresi gen merupakan metode yang memiliki beberapa peran dalam variabilitas respon individu terhadap terapi. Asosiasi antara ekspresi gen dan

respons terhadap pengobatan dapat memberikan wawasan tentang mekanisme patogenetik. Variasi antar individu dalam menanggapi blokade sistem renin-angiotensin (RAS) sebagian mungkin ditentukan secara genetik. Sehingga metode ekspresi gen dengan latar belakang genetik yang digunakan diduga memiliki hubungan dengan hipertensi esensial yang dapat menentukan pengaruh terhadap inhibitor ACE (Srivastava et al., 2012).

Oleh karena itu diharapkan dengan adanya artikel ilmiah ini dapat menginformasikan potensi tanaman obat dalam mengatur tekanan darah melalui ekspresi gen reseptor ACE 1 dan ACE 2.

I.2. Rumusan Masalah

1. Tanaman apa saja yang memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE 2?
2. Bagaimana pengaruh tanaman tersebut terhadap penurunan tekanan darah?
3. Bagaimana mekanisme kerja reseptor ACE-1 dan ACE 2 terhadap kejadian hipertensi?
4. Apakah tanaman-tanaman tersebut efektif dalam mempengaruhi ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE 2?

I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Mengetahui dan mengkaji pengaruh dari beberapa tanaman obat terhadap ekspresi gen reseptor hipertensi ACE-1 dan ACE 2

I.4. Hipotesis Penelitian

Beberapa tanaman obat diduga dapat memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor hipertensi ACE-1 dan ACE 2

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Definisi Hipertensi

Penyakit umum seperti hipertensi dapat dikatakan secara sederhana dengan terjadinya peningkatan darah arteri secara terus menerus (DiPiro et al., 2020) Hipertensi banyak dikenal dengan tingginya tekanan darah. Tekanan darah yang tinggi ini dikatakan apabila melebihi batas normal yaitu $\geq 140 / 90$ milimeter merkuri (mmHg) (Kayce Bell et al., 2015)

II.2. Etiologi

Sebagian besar pasien hipertensi tidak diketahui penyebab etiologinya. Hipertensi esensial (Primer) merupakan hipertensi yang dapat dikontrol namun tidak dapat disembuhkan. Hanya sebagian kecil pasien saja yang memiliki penyebab spesifik dari hipertensi sekunder (DiPiro et al., 2020)

II.2.1. Hipertensi Primer

Sebagian besar individu dengan tekanan darah tinggi (lebih dari 90%) memiliki hipertensi esensial atau primer. Dalam perkembangan hipertensi esensial mungkin faktor genetik dapat dikatakan memiliki peran terhadap terjadinya hipertensi esensial dengan mempengaruhi keseimbangan natrium atau tekanan darah lainnya (DiPiro et al., 2020)

II.2.2. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder terjadi sekitar 10%, di mana salah satu penyakit atau obat lain dapat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Kebanyakan kasus yang terjadi diakibatkan karena terjadinya penyakit disfungsi ginjal yang diakibatkan oleh penyakit ginjal kronis berat (PGK) atau penyakit renovaskular. Penggunaan suatu obat atau produk lain juga dapat meningkatkan tekanan darah baik secara langsung ataupun tidak (DiPiro et al., 2020)

Penyebab hipertensi sekunder dapat terbagi menjadi 2 yaitu karena penyakit atau konsumsi obat atau produk lain. Penyakit hipertensi sekunder karena penyakit dapat disebabkan oleh penyakit ginjal, tiroid, tumor kelenjar adrenal, terjadinya gangguan pembuluh darah secara bawaan, atau diakibatkan oleh salahnya penggunaan pada alkohol atau pengguna alkohol kronis serta apnea tidur

obstruktif. Selain itu konsumsi obat atau produk lain seperti obat golongan NSAID, pil KB, dekonjestan, kokain, amfetamin, kortekosteroid, makanan dan alkohol juga dapat menjadi penyebab hipertensi sekunder (Kayce Bell et al., 2015)

II.3. Patofisiologi

Patofisiologi hipertensi dapat dibagi menjadi dua faktor, yang pertama yaitu faktor hormonal yang meliputi hormon natriuretik, sistem renin angiotensin-aldosteron (RAAS) yang kedua adalah gangguan elektrolit seperti natrium, klorida dan kalium. Hormon natriuretik dapat menyebabkan meningkatnya tekanan darah ketika konsentrasi natrium dalam sel meningkat. Pada akhirnya RAAS akan berperan dalam mengatur natrium, kalium dan volume darah dalam mengatur tekanan darah di arteri (pembuluh darah yang membawa darah menjauh dari jantung).

Dalam system RAAS terdapat dua hormon yang terlibat yaitu angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi atau penyempitan pembuluh darah, meningkatkan pelepasan bahan kimia yang dapat meningkatkan tekanan darah serta meningkatkan produksi aldosteron. Terjadinya penyempitan pembuluh darah (ruang lebih sedikit, jumlah darah yang sama) dapat menyebabkan tekanan darah meningkat serta memberikan tekanan pada jantung. Sedangkan aldosteron dapat menyebabkan natrium dan air tetap berada dalam darah. Akibatnya volume darah akan menjadi lebih besar sehingga tekanan pada jantung akan meningkat serta tekanan darah meningkat.

Tekanan darah arteri merupakan tekanan di pembuluh darah, khususnya pada dinding arteri. Tekanan darah diukur dalam milimeter merkuri (mmHg). Nilai tekanan darah arteri adalah tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDS). TDS adalah nilai puncak (tertinggi) yang dicapai saat jantung berkontraksi. TDD dicapai saat jantung dalam keadaan istirahat (tekanan terendah) dan ruang jantung terisi dengan darah (Kayce Bell et al., 2015).

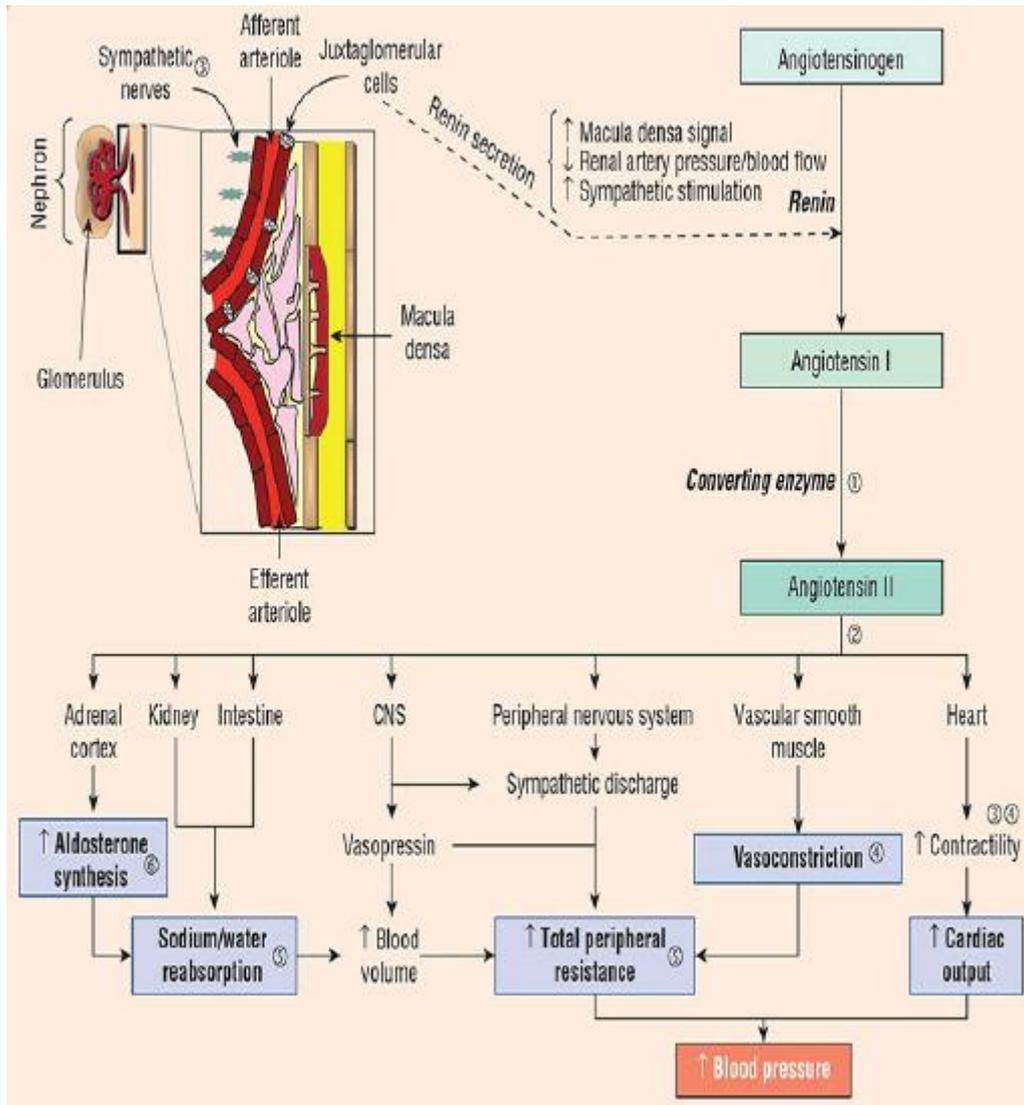
II.3.1. Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)

RAAS memiliki fungsi dalam mengatur natrium, kalium dan volume darah. Dengan ini RAAS memiliki pengaruh yang sangat signifikan

terhadap regulasi homeostatis tekanan darah karena dapat mempengaruhi tonus vaskular dan aktivitas sistem saraf simpatis.

Diawali dengan renin, renin merupakan enzim yang berada di dalam sel juxtaglomerular tepatnya terletak di arteriol aferen ginjal. Pelepasan renin dapat disebabkan oleh faktor intrarenal seperti tekanan perfusi ginjal, katekolamin, angiotensin II dan faktor ekstrarenal seperti natrium, klorida, kalium. Sel juxtaglomerular memiliki fungsi sebagai perangkat penginderaan baroreseptor. Ketika tekanan arteri di ginjal menurun maka aliran darah pada ginjal akan merangsang sekresi renin. Selain itu, penurunan natrium dan klorida yang dikirim ke tubulus distal juga akan merangsang terjadinya pelepasan renin. Katekolamin dapat meningkatkan terjadinya pelepasan renin dengan cara langsung menstimulasi saraf simpatis pada arteriol aferen yang dapat mengaktifkan sel-sel juxtaglomerular. Renin sendiri berfungsi dalam mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II dengan bantuan *angiotensin converting enzyme* (ACE). Setelah mengikat reseptor spesifik (Reseptor Angiotensin II tipe 1 (AT1) dan Reseptor Angiotensin II tipe 2 (AT2)), angiotensin II akan memberikan efek biologis pada beberapa jaringan. AT1 terletak di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal. Reseptor ini memediasi sebagian besar respons yang penting untuk KV dan fungsi ginjal. AT2 terletak di jaringan meduler adrenal, rahim, dan otak. Stimulasi reseptor AT2 tidak mempengaruhi regulasi tekanan darah. Angiotensin II yang bersirkulasi dapat meningkatkan tekanan darah melalui efek pressor dan volume. Efek pressor termasuk vasokonstriksi langsung, stimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang dimediasi secara terpusat. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosteron dari korteks adrenal, menyebabkan reabsorpsi natrium dan air yang meningkatkan volume plasma, TPR, dan akhirnya tekanan darah tinggi (DiPiro et al., 2020).

Gambar II.1 Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)



(DiPiro et al., 2020)

II.3.2. Hormon Natriuretik

Hormon natriuretik dapat mengganggu jalur transportasi natrium ketika melintasi membran sel. Kerusakan yang terjadi pada ginjal dalam pengaturan natrium dapat menyebabkan volume darah meningkat. Dengan adanya hormon natriuretik ini mungkin dapat menghalangi pengangkutan natrium, sehingga pada akhirnya tonus vaskular akan meningkat dan terjadi peningkatan tekanan darah (DiPiro et al., 2020)

II.4. Klasifikasi

Berdasarkan Joint National Committee VIII nilai normal tekanan darah berbeda beda sesuai dengan kondisi pasien. Nilai normal untuk pasien tanpa penyakit penyerta sebagai berikut :

Tabel 2.1 Nilai normal tekanan darah pasien hipertensi tanpa komplikasi menurut JNC VIII

Populasi	Tekanan Darah Normal (Sistolik/Diastolik)
<60 tahun	<140/90 mmHg
>60 tahun	<150/90 mmHg

(Kayce Bell et al., 2015)

Tabel 2.2 Nilai normal tekanan darah pasien hipertensi tanpa komplikasi menurut ESH/ESC Guidelines

Kategori	Sistolik		Diastolik
Optimal	<120	dan	< 80
Normal	120 – 129	dan/atau	80 – 84
High Normal	130 – 139	dan/atau	85 – 89
Hipertensi Tingkat 1	140 – 159	dan/atau	90 – 109
Hipertensi Tingkat 2	160 – 179	dan/atau	100 – 109
Hipertensi Tingkat 3	≥ 180	dan/atau	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	dan	< 90

(Mancia et al., 2013)

Tabel 2.3 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa (Umur ≥ 18 tahun) tanpa komplikasi menurut JNC VIII

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)		Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	dan	< 80
Prehipertensi	120 – 139	atau	80 – 89
Hipertensi Tingkat 1	140 – 159	atau	90 – 99
Hipertensi Tingkat 2	≥ 160	atau	≥ 100

(Kayce Bell et al., 2015)

Tabel 2.4 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa (Umur \geq 18 tahun) tanpa komplikasi menurut DiPiro

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)		Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	dan	< 80
Elevated	120 – 129	dan	< 80
Hipertensi Tingkat 1	130 – 139	atau	80 – 90
Hipertensi Tingkat 2	\geq 140	atau	\geq 90

(DiPiro et al., 2020)

Penyakit hipertensi juga sering disertai oleh penyakit lainnya seperti diabetes mellitus, gangguan ginjal dan gangguan pembuluh darah lainnya. Berikut adalah nilai rujukan untuk pasien dengan penyakit penyerta tersebut :

Tabel 2.5 Nilai rujukan pasien hipertensi dengan komplikasi menurut JNC VIII

Populasi	Tekanan Darah Normal (Sistolik/Diastolik)
Penyakit Ginjal Kronis (PGK)	<140/90 mmHg
Diabetes	<140/90 mmHg

(Kayce Bell et al., 2015)

II.5. Terapi Hipertensi

Terapi nonfarmakologi untuk semua jenis hipertensi dapat dilakukan dengan perubahan gaya hidup. Perubahan gaya hidup seperti menurunkan berat badan, membatasi asupan natrium, diet garam, makan makanan kaya nutrisi (buah & sayur), berolahraga selama 90-150 menit dalam seminggu dapat membantu menurunkan tekanan darah. Jika terapi non farmakologi masih belum efektif dalam menurunkan tekanan darah maka dapat diberikan terapi farmakologi berupa pemberian obat antihipertensi. Terapi farmakologi lini pertama antihipertensi antara lain Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), Angiotensin II receptor blocker (ARB), Calcium channel blocker (CCB), Thiazide dan Diuretik lain (DiPiro et al., 2020)

a. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*

ACE inhibitor merupakan obat pilihan lini pertama yang bekerja dengan cara memblokir perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE inhibitor ini merupakan suatu vasokonstriktor dan stimulator sekresi aldosteron. ACE inhibitor juga dapat menghambat degradasi dari bradikinin serta merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya. Contoh dari ACE inhibitor antara lain ; Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril (DiPiro et al., 2020)

b. *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*

ARB merupakan obat yang bekerja memblokir reseptor angiotensin II sehingga tidak terjadi ikatan antara angiotensin II dengan reseptornya. Contoh obat yang termasuk ARB adalah ; Telmisartan, Irbesartan, Kandesartan, Valsartan, Losartan (DiPiro et al., 2020)

c. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

CCB bekerja dalam merelaksasi otot jantung dan mengurangi sensitifitas kanal kalsium, sehingga dapat mengurangi masuknya kalsium yang ada di ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini dapat menyebabkan vasodilatasi serta menurunnya tekanan darah. Golongan ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu dihidropiridin dan nondihidropiridin. Contoh obat CCB antara lain; Amlodipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil (DiPiro et al., 2020)

d. Diuretik

Diuretik adalah suatu zat yang meningkatkan laju pengeluaran volume urin melalui kerja langsung terhadap ginjal. Diuretik dibagi menjadi lima golongan obat yaitu: (DiPiro et al., 2020)

a) Diuretik Lengkungan (Loop of Henle)

Disebut juga diuretik kuat karena bekerja di ansa henle bagian asenden pada nefron ginjal. Golongan obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion Na^+ , K^+ dan Cl^- di ansa henle dan tubulus distal, mempengaruhi sistem co-transport ion Cl^- yang menyebabkan meningkatnya ekskresi air. Obat-obat yang termasuk diuretik kuat adalah furosemida, asam etakrinat dan bumetamida (DiPiro et al., 2020)

b) Diuretik Tiazid

Yaitu obat lini pertama untuk mengobati hipertensi tanpa komplikasi. Diuretik ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion Na^+ dan Cl^- di

tubulus distal. Efeknya lebih lemah dan lambat tetapi lebih lama dibanding diuretik kuat. Obat-obat yang termasuk diuretik tiazid adalah hidroklorotiazid, politiazid, indapamid, klortaridon dan siklotiazid (DiPiro et al., 2020)

c) Diuretik Osmotik

Yaitu obat yang bekerja pada tiga tempat di nefron ginjal, yakni tubuli proksimal, ansa henle dan duktus koligentes. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi natrium dan air melalui daya osmotiknya. Obat-obat golongan diuretik osmotik adalah mannitol, sorbitol, gliserin, dan isosorbide (DiPiro et al., 2020)

d) Diuretik Hemat Kalium

Diuretik ini dibagi dua berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu diuretik penghambat aldosteron dan penghambat saluran ion natrium. Aldosteron menstimulasi reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Proses ini dihambat oleh diuretik penghambat aldosteron, yaitu; spironolakton dan eplerenon. Ketika direabsorpsi, natrium akan masuk melalui kanal natrium tetapi hal ini dihambat oleh penghambat saluran natrium, yaitu: triamteren dan amiloride (DiPiro et al., 2020)

e) Diuretik Penghambat Enzim Karbonik Anhidrase

Golongan obat ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat melalui penghambatan enzim karbonik anhidrase. Enzim ini berfungsi meningkatkan ion hidrogen pada tubulus proksimal yang akan bertukar dengan ion natrium di lumen. Penghambatan enzim ini akan meningkatkan ekskresi natrium, kalium, bikarbonat dan air. Obat-obat dari golongan ini adalah asetazolamid dan diklorofenamid. Efek samping diuretik umumnya berupa hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual (DiPiro et al., 2020)

II.6. Tatalaksana Pengobatan Antihipertensi Oral

Tabel 2.6 Obat Antihipertensi Oral Menurut Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019

Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi / hari
Obat Lini Pertama			
Tiazid atau thiazide-type diuretics	Hidroklorothiazid	25 – 50	1
	Indapamide	1,25 – 2,5	1
ACE Inhibitor	Captopril	12,5 – 150	2 atau 3
	Enalapril	5 – 40	1 atau 2
	Lisinopril	10 – 40	1
	Perindopril	5 – 10	1
	Ramipril	2,5 – 10	1 atau 2
ARB	Candesartan	8 – 32	1
	Eprosartan	600	1
	Irbesartan	150 – 300	1
	Losartan	50 – 100	1 atau 2
	Olmesartan	20 – 40	1
	Telmisartan	20 – 80	1
	Valsartan	80 – 320	1
CCB - dihidropiridin	Amlodipin	2,5 – 10	1
	Felodipin	5 – 10	1
	Nifedipin OROS	30 – 90	1
	Lercanidipin	10 – 20	1
CCB – nondihidropiridin	Diltiazem SR	180 – 360	2
	Diltiazem CD	100 – 200	1
	Verapamil SR	120 – 480	1 atau 2
Obat Lini Kedua			
Diuretik loop	Furosemid	20 – 80	2
	Torsemid	5 – 10	1
Diuretik hemat kalium	Amilorid	5 – 10	1 atau 2
	Triamteren	50 – 100	1 atau 2

Diuretik antagonis aldosteron	Eplerenon	50 – 100	1 atau 2
	Spirolonakton	25 – 100	1
Beta bloker - kardioselektif	Atenolol	25 – 100	1 atau 2
	Bisoprolol	2,5 – 10	1
	Metoprolol tartrate	100 - 400	2
Beta bloker – kardioselektif dan vasodilator	Nebivolol	5 – 40	1
Beta bloker – non kardioselektif	Propanolol IR	160 – 480	2
	Propanolol LA	80 – 320	1
Beta bloker – kombinasi reseptor alfa dan beta	Carvedilol	12,5 – 50	2
Alfa-1 bloker	Doxazosin	1 – 8	1
	Prazosin	2 – 20	2 atau 3
	Terazosin	1 – 20	1 atau 2
Sentral alfa-1 agonis dan obat sentral lainnya	Metildopa	250 – 1000	2
	Klonidin	0,1 – 0,8	2
Direct vasodilator	Hidralazin	25 - 200	2 atau 3
	Minoxidil	5 – 100	1 – 3

(Lukito et al., 2019)

II.7. Ekspresi Gen

Gen merupakan urutan linear suatu basa nukleotida dalam DNA yang mengkode struktur protein dan memungkinkan ekspresinya. Untuk membaca informasi dalam gen dan mentranskripsikannya menjadi RNA, untaian heliks ganda DNA harus dilepaskan dari gen tersebut. Ekspresi gen sendiri merupakan sintesis mRNA dan molekul protein berdasarkan urutan DNA dalam sebuah gen. Ekspresi gen adalah proses dinamis yang melibatkan sangat banyak gen dalam jaringan tertentu. Rangkaian ekspresi gen dapat mengungkapkan ribuan gen manusia.

Aktivitas gen sangat dipengaruhi oleh proses fisiologis internal dan pengaruh lingkungan eksternal. Pada saat yang sama, banyak gen dalam jaringan tidak banyak mengubah tingkat ekspresinya. Kestabilan ekspresi tergantung pada tempat gen dan tempat sel juga jenis perubahan lingkungan apa yang diperiksa (Nucleus, 2019).

II.8. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Angiotensin adalah hormon endokrin peptida dan bagian penting dari sistem renin-angiotensin-aldosterone, sistem endokrin saling terkait dalam mengontrol tekanan darah. Angiotensinogen, alpha-globulin, dan prohormone peptida disintesis terutama oleh hati dan bersirkulasi dalam plasma. Ketika tekanan darah turun, atau ketika sinyal simpatik mencapai ginjal, renin, peptida yang diproduksi terutama oleh sel-sel juxtaglomerular ginjal, dilepaskan dan secara enzimatik membelah dua asam amino membentuk angiotensin I (ATI), decapeptide. ATI selanjutnya dibelah menjadi octapeptide, angiotensin II (ATII) oleh aksi enzim konversi angiotensin (ACE), terutama di endotelium paru, meskipun enzim ini hadir dalam endotelium organ lain termasuk jantung (Morris et al., 2020)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah enzim kedua dalam kaskade sintesis angiotensin II, mengubah decapeptida tidak aktif angiotensin I, menjadi hormon tekanan oktapeptida kuat, angiotensin II. ACE adalah peptidase nonspesifik yang dapat membelah dipeptida terminal-C dari berbagai peptida (dipeptidil karboksipeptidase). Enzim kininase II identik dengan ACE dan berkontribusi pada inaktivasi kinin, seperti bradikinin, dan peptida vasodilator kuat lainnya. ACE terutama terlokalisasi di sisi luminal dari endotel vaskular. Paru-paru, yang memiliki luas permukaan endotel vaskuler yang luas, kaya akan ACE. Selain itu, ACE hadir di organ lain termasuk ginjal, jantung, otak, dan kulit otot lurik, karena ini merupakan bagian dari RAAS lokal (Kaschina et al., 2018)

Angiotensin II, hormon oktapeptida, adalah komponen aktif utama RAAS. Ini berkontribusi pada regulasi tekanan darah, volume plasma (melalui ekskresi natrium yang diatur aldosteron), dan aktivitas saraf simpatis. Angiotensin II dimediasi oleh dua subtipe reseptor angiotensin yang digabungkan dengan protein

G yaitu reseptor angiotensin tipe 1 (AT1) dan reseptor angiotensin tipe 2 (AT2) (Kaschina et al., 2018)

II.8.1. Angiotensin tipe 1 (AT1)

Reseptor AT1 terlibat dalam regulasi tekanan darah, elektrolit dan keseimbangan air, rasa haus, sekresi hormon, dan fungsi ginjal. Reseptor AT1 termasuk dalam superfamili reseptor berpasangan protein G dan biasanya mengaktifkan fosfolipase C melalui protein Gq heterotrimerik. Reseptor AT1 ada di pembuluh darah manusia, paru-paru, hati, otak, ginjal, kelenjar adrenal, kulit dan endometrium. Tindakan reseptor AT1 meliputi vasokonstriksi umum; peningkatan pelepasan noradrenalin dari terminal saraf simpatis, memperkuat vasokonstriksi dan meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi jantung; stimulasi reabsorpsi tubulus proksimal ion natrium; sekresi aldosteron dari korteks adrenal; dan pertumbuhan sel di ventrikel kiri jantung dan di dinding arteri (Kaschina et al., 2018)

Angiotensin II melalui reseptor AT1 selanjutnya mengontrol pertumbuhan sel, adhesi, migrasi, dan deposisi matriks antar sel, mempengaruhi perubahan adaptif kronis dalam pertumbuhan pembuluh darah dan jantung, renovasi, perbaikan dan aterosklerosis. Dalam sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel, ang II melalui reseptor AT1 menstimulasi aktivitas fosfolipase A2, yang menyebabkan pelepasan asam arakidonat dan eikosanoid, yang memengaruhi mekanisme pembuluh darah dan ginjal yang penting dalam pengaturan tekanan darah dan pertumbuhan sel (Kaschina et al., 2018)

II.8.2. Angiotensin tipe 2 (AT2)

Reseptor AT2 diekspresikan di jaringan janin, di mana ekspresinya menurun drastis setelah lahir, pada beberapa organ seperti otak, adrenal, jantung, ginjal, miometrium, kulit, dan ovarium. Reseptor AT1 dominan pada organisme dewasa, namun peningkatan ekspresi reseptor AT2 terdapat pada kondisi patologis, seperti cedera vaskular, infark miokard, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, iskemia otak, dan transeksi saraf skiatik atau optik.

Reseptor AT2 memberikan efek perlindungan terhadap stimulasi berlebihan reseptor AT1 dengan melawan tindakan yang dimediasi oleh reseptor AT1; misalnya, reseptor AT1 merangsang proliferasi sel, reseptor AT2 memiliki efek antiproliferatif dan mendorong diferensiasi sel (Kaschina et al., 2018)

II.9. Mekanisme Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor

ACE merupakan glikoprotein yang mengandung bagian karbohidrat yang terdiri dari manosa, galaktosa, fruktosa, asam N-asetilneuraminat, dan N-asetilglukosamin. ACE terdiri dari dua domain, yaitu N-domain dan C-domain dan masing-masing berisi situs aktif pengikat kofaktor seng. Oleh karena itu, ACE dapat dihambat oleh agen pengkelat logam. Penghambat paling efektif dilaporkan sebagai EDTA; CdBr₂; angiotensin II; bradikinin; dan pentapeptida, L-pyroglutamyl-L-lysyl-L-tryptophyl-L-alanyl-L-proline, sebuah komponen dari racun Bothrops jararaca. ACE adalah anggota dari keluarga M2 metalopeptidase dan memiliki peran penting dalam hipertensi. Pengaturan tekanan darah dikontrol oleh sistem renin-angiotensin atau sistem renin-angiotensin-aldosteron. Tubuh mengeluarkan enzim proteolitik yang disebut renin dari ginjal sebagai mekanisme pertahanan untuk menurunkan tekanan darah. Renin yang disekresikan mengkatalisis konversi angiotensinogen, yang disekresikan secara terus menerus dari hati, menjadi dekaeptida tidak aktif yang disebut angiotensin I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu). Angiotensin I yang tidak aktif kemudian diubah menjadi oktapeptida aktif angiotensin II (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) oleh enzim ACE yang ditemukan dalam plasma. Angiotensin empat puluh kali lebih kuat dibandingkan dengan hormon noradrenalin dan diterima sebagai salah satu vasokonstriktor terkuat. Selain efek pemblokiran pada sintesis angiotensin II, ACE inhibitor juga menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah melalui penghambatan enzim kininase 2 dan penurunan destruksi bradikinin (Daskaya-Dikmen et al., 2017)

II.10. Hubungan Mekanisme Hipertensi Terhadap Reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)

Sistem Renin Angiotensin (RAS) adalah pengatur penting dalam keseimbangan cairan dan elektrolit, perfusi, dan respons inflamasi. 2 sumbu RAS

utama, jalur ACE / angiotensin (Ang) II / tipe 1 Ang II reseptor (AT1R) dan jalur kontra-regulasi Jalur ACE2 / Ang- (1-7) / Mas reseptor (MasR), diekspresikan bersama di sebagian besar jaringan.

ACE ada dalam bentuk terikat membran dan dapat larut dan mengubah Ang I menjadi Ang II yang bekerja melalui AT1R dan AT2R, sedangkan ACE2 didominasi oleh ikatan membran dan mengubah Ang II menjadi Ang- (1-7), yang bekerja melalui MasR. Homeostasis antara jalur ini sangat penting untuk fisiologi normal, tetapi dalam kondisi patologis, regulasi naik ACE / Ang II dan / atau regulasi turun ACE2 / Ang- (1-7) menyebarkan penyakit. RAS memiliki beberapa efek pada sistem kardiovaskular dan organ sasaran termasuk ginjal dan otak. Model eksperimental defisiensi ACE2 yang didapat atau genetik dikaitkan dengan beberapa kelainan struktural dan fungsional yang merugikan yang dikaitkan dengan Ang II yang tidak dilawan serta penurunan Ang- (1-7), termasuk penurunan kontraktilitas jantung, hipoperfusi jantung, disfungsi miokard, gangguan fungsi ginjal, dan albuminuria. Dalam pembuluh darah, Ang II bekerja pada AT1R, mengakibatkan berkurangnya oksida nitrat dan vasokonstriksi. Di ginjal, Ang II meningkatkan retensi natrium dan cairan, yang dikombinasikan dengan vasokonstriksi sehingga meningkatkan tekanan darah.

Di sisi lain, aktivasi Ang- (1-7) dari MasR sebagian menghasilkan pelepasan prostaglandin E2, bradikinin, dan oksida nitrat untuk menurunkan tekanan darah melalui natriuresis, diuresis, dan vasodilatasi. Di otak, ACE2 / Jalur Ang- (1-7) mengurangi aktivitas simpatis dan meningkatkan sintase oksida nitrat dan kadar oksida nitrat, selanjutnya mendorong vasodilatasi dan penurunan tekanan darah (Edmonston et al., 2020).

II.11. Tanaman Obat

Tanaman adalah sistem yang kuat untuk mempelajari metilasi DNA dan fenomena epigenetik. Meskipun metilasi DNA tanaman memiliki kesamaan dan beberapa mekanisme yang sama dengan mamalia, mereka juga telah mengembangkan jalur mereka sendiri yang berbeda. Pada tanaman, seperti pada mamalia, perubahan metilasi DNA penting selama reproduksi dan di jaringan reproduksi. Sedangkan epigenom mamalia biasanya diatur ulang dan didirikan kembali setiap generasi pada tanaman berbunga dan tidak ada penghapusan

genom sistematis analog metilasi DNA seperti yang ada pada mamalia. (Niederhuth and Schmitz, 2017) Tanaman obat yang digunakan dalam pengobatan tradisional semakin populer sebagai sumber alternatif rejimen terapeutik, terutama bila dibarengi dengan bukti ilmiah yang relevan secara klinis. Ini karena beberapa bahan alami yang digunakan dalam pengobatan tradisional telah dilaporkan efektif, terkadang menimbulkan efek samping klinis yang relatif lebih sedikit dan seringkali terjangkau (Chukwuma et al., 2019).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

- A. Waktu Penelitian : Oktober – Desember 2020
- B. Subyek Penelitian: Tanaman obat yang memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE 2
- C. Metode Pengumpulan Data:

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Dilakukan penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi taraf internasional pada 5 tahun terakhir yaitu (2016-2020) dengan kata kunci ekspresi gen, ACE, ACE-1, ACE 2, hipertensi dan tanaman obat melalui database elektronik berupa PubMed, Science Direct, Scopus dan Google Scholar.

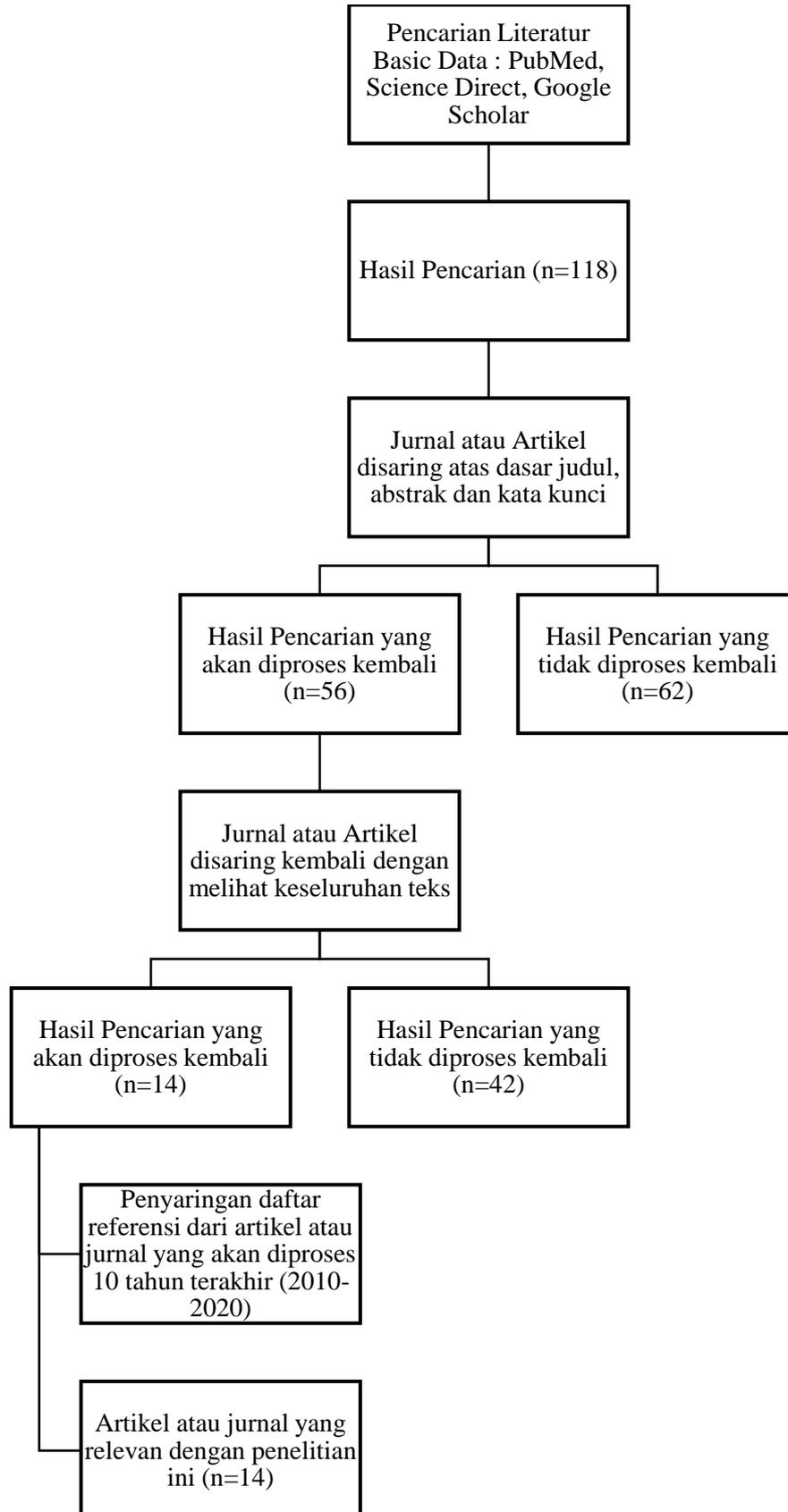
2. Kriteria Literatur Review

Pemilihan literatur yang diambil, yaitu berdasarkan kriteria jurnal yang mampu menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan tujuan penelitian yaitu mengetahui dan mengkaji pengaruh dari beberapa tanaman obat terhadap ekspresi gen reseptor hipertensi ACE-1 dan ACE 2. Kriteria jurnal atau artikel yang disaring berdasarkan jangka waktu publikasi (5 tahun terakhir), jurnal internasional berbahasa inggris, judul literatur, abstrak serta kata kunci atau keyword yang sesuai. Jurnal atau artikel yang didapat kemudian disaring kembali dengan melihat keseluruhan isi teks. Hasil temuan yang didapat ini disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
PubMed	15	5
Science Direct	52	3
Google Scholar	51	6
Jumlah	118	14

3. Tahapan Artikel Ilmiah

Skema dari tahapan dalam pencarian Artikel Ilmiah



D. Bahan: Berupa jurnal penelitian, artikel, buku dan bagian buku taraf internasional
Analisis Data: Data yang diperoleh dikaji dan dibandingkan berdasarkan persamaan maupun perbedaan dari hasil penelitian