

**AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI KOMBINASI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)
DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa*) PADA MODEL HEWAN HIPERTENSI
YANG DIINDUKSI L-NAME**

Laporan Tugas Akhir

**Shinta Kartika Eka Sari
11161110**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI KOMBINASI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)
DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa*) PADA MODEL HEWAN HIPERTENSI
YANG DIINDUKSI L-NAME**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Shinta Kartika Eka Sari
11161110**

Bandung, 12 Juli 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Dr. Patonah, M.Si)

Pembimbing Serta,



(Soni Muhsinin, M.Si)

ABSTRAK

AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI KOMBINASI EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa*) PADA MODEL HEWAN HIPERTENSI YANG DIINDUKSI L-NAME

Oleh:

Shinta Kartika Eka Sari

11161110

Latar belakang dan Tujuan: Disfungsi endotel yang terkait dengan pengurangan bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO) berperan penting dalam perkembangan hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sinergis kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) sebagai antihipertensi pada model hewan yang diinduksi L-NAME. **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok induksi (L-NAME 40 mg/kg), kelompok pembanding (kaptopril 2,5 mg/kg), kelompok kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg, dan 100 mg/kg selama 42 hari **Hasil:** Kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg dapat menurunkan *Mean Arterial Pressure* (MAP) ($p < 0,05$) jika dibandingkan dengan kelompok induksi. **Kesimpulan:** Kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg memiliki aktivitas antihipertensi.

Kata Kunci : Hipertensi, *Centella asiatica*, *Curcuma longa*, L-NAME, MAP

ABSTRACT

ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY COMBINATION OF *Centella asiatica* AND *Curcuma longa* EXTRACT IN L-NAME INDUCED HYPERTENSIVE RATS

By:

Shinta Kartika Eka Sari

11161110

Background and Objectives: Endothelial dysfunction associated with reduction of nitric oxide (NO) bioavailability plays an important role in development of hypertension. This study aimed to determine the synergistic antihypertensive effect of *Centella asiatica* and *Curcuma longa* extract in N^o-Nitro-L-arginin methyl ester (L-NAME) induced hypertensive rats. **Materials and Methods:** Total 25 male Wistar rats were divided into five groups included normotive control, hypertensive control were administered with L-NAME 40 mg/kg/day for 21 days by oral gavage. The treatments group included captopril (2,5 mg/kg/day) and two doses combination of *Centella asiatica* and *Curcuma longa* (50 and 100 mg/kg/day) for 21 days. **Results:** Combination of *Centella asiatica* and *Curcuma longa* extract doses 50 and 100 mg/kg/day decreased Mean Arterial Pressure (MAP) ($p < 0,05$) compares to the control group. **Conclusions:** Combination of *Centella asiatica* and *Curcuma longa* extract doses 50 and 100 mg/kg/day has antihypertensive activity.

Keywords: Hypertensive, *Centella asiatica*, *Curcuma longa*, L-NAME, MAP

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya Tugas Akhir ini dapat terselesaikan. Tak lupa pula shalawat dan salam mudah-mudahan terlimpah curah kepangkuan Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarganya, sahabatnya yang telah membawa umat islam kejalan yang diridhoi Allah SWT.

Berkat kekuatan, karunia, dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian Tugas Akhir yang berjudul “Aktivitas Antihipertensi Kombinasi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Dan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*) Pada Model Hewan Hipertensi Yang Diinduksi L-NAME”. Kelancaran proses penulisan tugas akhir ini tidak lepas dari partisipasi, arahan dan petunjuk serta kerja sama dari berbagai pihak, baik pada tahap persiapan, penyusunan hingga terselesaikannya Tugas Akhir ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terimakasih yang setulus tulusnya kepada:

1. Ibu Dr. Patonah, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Soni Muhsinin, M.Si selaku dosen pembimbing serta, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, bimbingan, dan motivasi yang membangun kepada penulis hingga Tugas Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Ibu Widhya Aligita, M.Si., Apt selaku dosen wali.
3. Ayahanda Asma Budi dan ibunda Tri Rahayu Martiningsih tercinta yang selalu memberikan dukungan moral, material, serta dukungan semangat yang melimpah.
4. Syifa Nabilla Putri yang selalu membantu dan mendukung dalam penyusunan draft Tugas Akhir.
5. Seluruh rekan seperjuangan Program Studi Strata I Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung angkatan 2016, terutama sahabat terdekat Psikologi UI 2016, Power Up, Guntur Dewantoro, Penelitian I Bu Patonah, serta semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu penulis menerima dan mengharapkan kritik serta saran yang membangun dari pembaca.

Semoga laporan penelitian Tugas Akhir ini dapat memberikan pelajaran, pengetahuan, dan manfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi semua kalangan yang membacanya.

Bandung, Juli 2020

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.4 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Hipertensi	4
II.1.1 Definisi Hipertensi	4
II.1.2 Etiologi Hipertensi	4
II.2 Patofisiologi Hipertensi	4
II.3 Klasifikasi Hipertensi	6
II.4 Tatalaksana Terapi Hipertensi	7
II.4.1 Terapi Non Farmakologi	7
II.5 Gen Regulasi Tekanan Darah	9
II.5.1 Gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)	10
II.6 Peran <i>Nitric Oxide</i> (NO) Dalam Regulasi Tekanan Darah	10
II.6.1 Biosintesis <i>Nitric Oxide</i> (NO)	10
II.6.2 <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> (eNOS)	11
II.6.3 <i>Neuronal Nitric Oxide Synthase</i> (nNOS)	11
II.6.4 <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i> (iNOS)	11
II.7 Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	12
II.7.1 Morfologi Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	12
II.7.2 Klasifikasi Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	12
II.7.3 Nama Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	13
II.7.4 Khasiat Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	14
II.7.5 Kandungan Senyawa dan Aktivitas Farmakologi Pegagan (<i>Centella asiatica</i>) 14	
II.8. Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	15

II.8.1	Morfologi Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	15
II.8.2	Klasifikasi Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	16
II.8.3	Khasiat Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	17
II.8.4	Kandungan Senyawa dan Aktivitas Farmakologi Kunyit (<i>Curcuma longa</i>) 17	
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN		19
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN		20
IV.1	Pengumpulan Bahan dan Determinasi Tanaman	20
IV.2	Pembuatan Ekstrak	20
IV.3	Skrining Fitokimia.....	20
IV.4	Penyiapan Hewan Uji.....	20
IV.5	Aklimatisasi Hewan Uji	21
IV.6	Pembuatan Sediaan Uji.....	21
IV.7	Pengukuran Tekanan Darah, Elastisitas Pembuluh Darah dan Denyut Jantung	21
IV.8	Pengujian terhadap ekspresi gen ACE.....	22
IV.8.1	Persiapan Jaringan.....	22
IV.8.2	Desain dan Evaluasi Primer	22
IV.8.4	Isolasi <i>Ribonucleic Acid</i> (RNA).....	23
IV.8.5	<i>Reverse Transcriptase</i> PCR	23
IV.8.6	Elektroforesis Gel	23
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN		24
V.1	Identifikasi Tanaman	24
V.2	Karakterisasi Ekstrak	24
V.3	Skrining Fitokimia.....	25
V.4	Pengujian Aktivitas Antihipertensi.....	26
V.4.1	Asiaticoside.....	29
V.4.2	Asiatic Acid	29
V.4.3	Madecassoside.....	30
V.4.4	Madecassic Acid.....	30
V.4.5	Quercetin	30
V.4.6	Kurkumin	30
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN		32
VI.1	Kesimpulan	32
VI.2	Saran.....	32

DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Sistem renin angiotensin aldosteron dalam modulasi tekanan darah	5
Gambar II.2 Algoritma terapi hipertensi	7
Gambar II.3 Tanaman pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	12
Gambar II. 4 Tanaman kunyit (<i>Curcuma longa</i>).....	16
Gambar II. 5 Rimpang kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	16

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Klasifikasi hipertensi untuk usia >18 tahun.....	6
Tabel II.2	Klasifikasi tekanan darah menurut ESH.....	6
Tabel II.3	Modifikasi gaya hidup untuk mengontrol hipertensi.....	8
Tabel II.4	Obat antihipertensi.....	9
Tabel II.5	Nama tanaman pegagan.....	13
Tabel IV.1	Pengelompokan hewan uji.....	20
Tabel IV.2	Spesifikasi primer untuk <i>Reverse Transcriptase</i> PCR.....	22
Tabel V.1	Karakterisasi ekstrak pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	25
Tabel V.2	Karakterisasi ekstrak kunyit (<i>Curcuma longa</i>).....	25
Tabel V.3	Hasil skrining fitokimia ekstrak pegagan (<i>Centella asiatica</i>) dan rimpang kunyit (<i>Curcuma longa</i>).....	25
Tabel V.4	Rata-rata \pm SD <i>Mean Arterial Pressure</i> (MAP) hari ke- 0, 21 dan 42.....	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Determinasi.....	40
Lampiran 2. Surat Determinasi (Lanjutan).....	41
Lampiran 3. Surat Kode Etik Hewan.....	42
Lampiran 4. Hasil Skrining Fitokimia.....	43
Lampiran 5. Hasil Skrining Fitokimia (Lanjutan).....	44
Lampiran 6. Data Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik T0	45
Lampiran 7. Data Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik T21	46
Lampiran 8. Data Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik T42	47
Lampiran 9. Analisis Data MAP T0.....	48
Lampiran 10. Analisis Data MAP T21	49
Lampiran 11. Analisis Data MAP T42.....	50
Lampiran 12. Perhitungan Pembuatan Sediaan	51
Lampiran 13. Hasil Pembuatan Sediaan.....	53
Lampiran 14. Pengujian Antihipertensi.....	54

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hipertensi adalah penyakit kardiovaskular yang diakibatkan karena peningkatan tekanan darah arteri dalam jangka waktu yang lama atau persisten. Hipertensi didefinisikan sebagai adanya peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg serta tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Schwinghammer, 2015)

Peningkatan tekanan darah yang tidak terkontrol akan menyebabkan disfungsi endotel melalui peningkatan permeabilitas sel endotel. Hal tersebut menyebabkan edema dan penurunan produksi vasodilator *Nitric Oxide* (NO) melalui efek pro inflamasi pada sel otot polos vaskuler, sehingga memicu terjadinya stres oksidatif, dan akan menimbulkan komplikasi pada berbagai organ vital (Chisholm-Burn, Marie A., Schwinghammer, 2016).

Selain itu, faktor genetik terlibat pula dalam patofisiologi dan mekanisme regulasi tekanan darah. Dalam mekanisme RAAS, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang dikodekan oleh gen ACE merupakan efektor yang berperan dalam pengaturan tekanan darah. ACE berperan sebagai pengonversi Angiotensin I menjadi Angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat (Fazal, Fatima, Shahid, & Mahboob, 2015)

Dari berbagai studi diperoleh data bahwa penyakit hipertensi merupakan masalah kesehatan yang paling utama. Hal ini disebabkan adanya peningkatan jumlah penderita hipertensi di setiap tahunnya. Jumlah penderita hipertensi di dunia pada tahun 2011 sebesar 1 miliar jiwa, 2/3 diantaranya terjadi di negara berkembang (WHO, 2015)

Tatalaksana hipertensi saat ini belum mampu menurunkan angka prevalensi hipertensi. Hal tersebut menjadi peluang untuk mencari terapi yang efektif sebagai antihipertensi. Agen antihipertensi merupakan salah satu pilihan untuk mengendalikan tekanan darah tinggi. ACE inhibitor merupakan pengobatan golongan pilihan utama untuk hipertensi hingga saat ini. Captopril, Lisinopril, Enalapril, dan Rampril merupakan beberapa contoh obat dengan target ACE inhibitor. Namun, penggunaan dalam jangka waktu panjang dari obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping seperti pusing, batuk dan edema angioneuritik (Cunningham dkk., 2014). Obat tradisional telah digunakan oleh masyarakat khususnya di Indonesia karena diyakini relatif aman, dibandingkan dengan bahan kimiawi atau sintesis (Sopi & Tallan, 2015)

Tanaman tradisional merupakan sumber berbagai fitokimia yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan vasodilatasi. Beberapa tanaman yang berpotensi antara lain yaitu pegagan dan rimpang kunyit sebagai alternatif obat antihipertensi. Eksplorasi etnomedisin membuktikan bahwa daun pegagan dan rimpang kunyit dapat mengatasi hipertensi. Metabolit sekunder pada tanaman pegagan seperti flavonoid (quersetin dan kaempferol), triterpenoid (asiatikosida, asam asiatic, madekasida, dan madekakosida) merupakan senyawa alam yang teridentifikasi sebagai inhibitor ACE yang potensial. (Balasuriya & Rupasinghe, 2011). Penelitian Grande (2016) menyebutkan bahwa quersetin pada daun pegagan mampu mengurangi stress oksidatif, meningkatkan relaksasi sel endotel pembuluh darah dan mengatur signaling sel dan ekspresi gen. (Grande dkk., 2016)

Sedangkan pada rimpang kunyit terkandung senyawa kurkumin sebagai antioksidan yang dapat melindungi sel endotel dari kerusakan akibat stress oksidatif. Antioksidan akan mengurangi radikal bebas sehingga tidak terjadi stress oksidatif dan akan meningkatkan bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO) (Karimian, Pirro, Johnston, & Majeed, 2017)

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihipertensi kombinasi daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) terhadap tekanan darah dan modulasinya terhadap ekspresi gen *ACE* pada model hewan hipertensi yang diinduksi L-NAME.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) bekerja sinergis sebagai antihipertensi pada model hewan hipertensi yang diinduksi L-NAME.

I.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek sinergis kombinasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) sebagai antihipertensi pada model hewan yang diinduksi L-NAME.

I.4 Hipotesis Penelitian

Kombinasi ekstrak pegagan dan rimpang kunyit diduga menunjukkan efek sinergis sebagai antihipertensi pada model hewan yang diinduksi L-NAME.

1.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana Jalan Soekarno Hatta No.754, pada bulan Januari – Juni 2020.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah arterial abnormal secara persisten. Dimana tekanan darah sistolik sama dengan atau diatas 140 mmHg dan tekanan darah diastolik sama dengan atau diatas 90 mmHg (*World Health Organization*, 2013). Peningkatan tekanan darah secara terus menerus dan berlangsung lama akan mempengaruhi elastisitas pembuluh darah dan resistensi vaskular sistemik.

II.1.2 Etiologi Hipertensi

1. Hipertensi primer

Hipertensi primer atau hipertensi essensial adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya. Faktor genetik yang mempengaruhi seperti: hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem renin angiotensin aldosteron, peningkatan Na dan Ca intraselular. Adapun faktor lingkungan yang meningkatkan risiko, seperti: obesitas, alkohol, merokok, dan polisitemia (Schwinghammer, 2015).

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan atau sebagai akibat dari adanya penyakit lain dan dapat diidentifikasi penyebabnya. Penyebab umum hipertensi sekunder yaitu: penyakit ginjal kronis, koartosis aorta, hiperaldosteronisme primer, hipertensi renovaskular dan kelainan akibat penggunaan obat dan alkohol. (Schwinghammer, 2015)

II.2 Patofisiologi Hipertensi

Secara fisiologis, mekanisme pengaturan pembuluh darah dibagi menjadi 2 yaitu:

1. Pengaturan tekanan darah jangka pendek

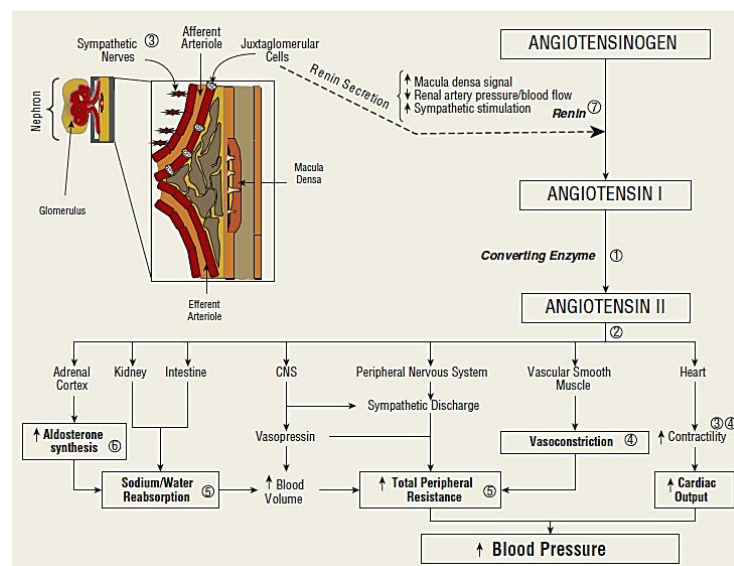
Mekanisme jangka pendek ini diatur oleh refleksi kardiovaskular melalui sistem saraf pusat, refleks kemoreseptor, serta respon iskemia yang terjadi pada beberapa detik sampai menit (Nuraini, 2015)

2. Pengaturan tekanan darah jangka menengah dan panjang

Mekanisme jangka menengah dan panjang diatur oleh jumlah cairan tubuh yang melibatkan organ ginjal dengan cara mempertahankan keseimbangan darah baik secara langsung maupun tidak langsung (Nuraini, 2015).

Dari 2 mekanisme tersebut yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah, mekanisme umum yang sering terjadi yaitu mekanisme pengaturan jangka menengah dan panjang yang melibatkan hormon angiotensin (Chisholm-Burn, Marie A., Schwinghammer, 2016).

Mekanisme patofisiologi hipertensi diinisiasi dengan adanya faktor risiko seperti umur, riwayat keluarga, sindrom metabolik, merokok, dan stress sehingga meningkatkan resistensi vaskular sistemik yang dapat dilihat pada gambar II.1



Gambar II.1 Sistem renin angiotensin aldosteron dalam modulasi tekanan darah (Chisholm-Burn, Marie A., Schwinghammer, 2016).

Hal tersebut menyebabkan penurunan aliran darah ke organ, sehingga terjadi penurunan perfusi ginjal karena reaksi intrinsik dalam ginjal yang menyebabkan ginjal merangsang perubahan hormon enzimatis prorenin dalam bentuk inaktif menjadi renin yang dikeluarkan oleh sel juxtaglomerular (Chisholm-Burn, Marie A., Schwinghammer, 2016)

Renin yang telah diproduksi akan mengalir pembuluh darah bersama darah yang mengandung angiotensinogen, dan berubah menjadi Angiotensin I. Oleh *Angiotensin Converting Enzyme* yang diproduksi di paru paru, Angiotensinogen I diubah menjadi Angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor arteriolar yang menyebabkan resistensi perifer dan peningkatan tekanan darah melalui mekanisme peningkatan

pelepasan aldosteron, peningkatan reabsorpsi air, dan peningkatan reabsorpsi ion natrium di ginjal. (Chisholm-Burn, Marie A., Schwinghammer, 2016)

II.3 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut *Joint National Committee VII* dapat dilihat pada tabel II.1

Tabel II. 1

Klasifikasi hipertensi untuk usia > 18 tahun

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mm/Hg)	Tekanan Darah Diastolik (mm/Hg)
Normal	< 120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi Tahap 1	140-159	90-99
Hipertensi Tahap 2	>160	>100

Selain itu, terdapat klasifikasi hipertensi menurut *European Society of Hypertension* (2019) yang disajikan pada tabel II.2

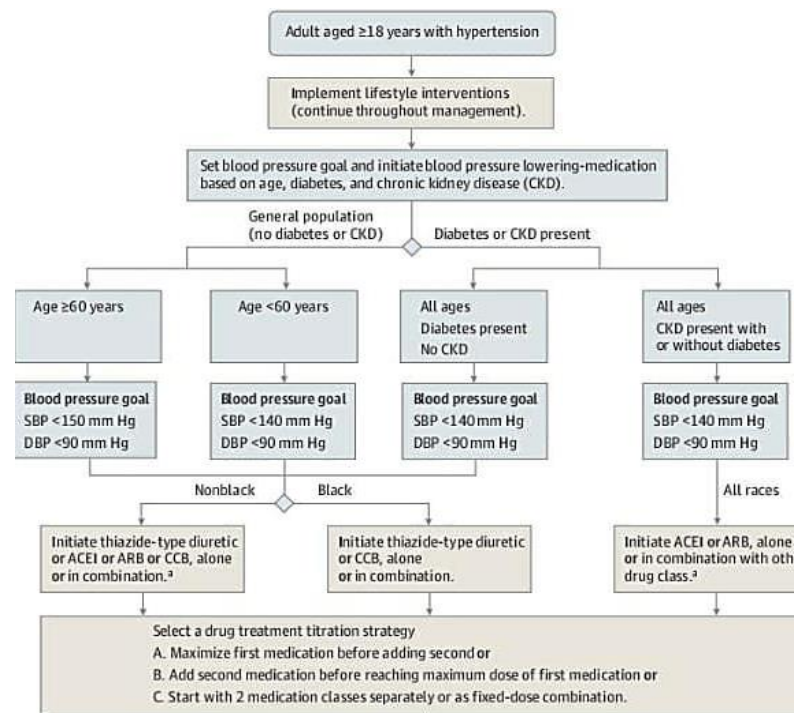
Tabel II.2

Klasifikasi tekanan darah menurut ESH

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120–129	80–84
Normal Tinggi	130–139	85–89
Derajat 1 hipertensi	140–159	90–99
Derajat 2 hipertensi	160–179	100–109
Derajat 3 hipertensi	≥180	≥110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥140	<90

II.4 Tatalaksana Terapi Hipertensi

Tujuan utama dalam terapi hipertensi adalah untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas, serta mengurangi risiko terjadinya komplikasi penyakit ginjal kronik, serangan jantung, gagal jantung dan stroke. Pedoman JNC VIII (2014) merekomendasikan sasaran tekanan darah untuk hipertensi tunggal <150/90 mmHg dan untuk hipertensi dengan diabetes mellitus dan gagal ginjal kronis <140/90 mmHg.



Gambar II.2 Algoritma terapi hipertensi (James dkk., 2014)

II.4.1 Terapi Non Farmakologi

JNC VIII (2014) menyebutkan bahwa modifikasi gaya hidup menjadi rekomendasi sebelum memulai terapi farmakologi. Selain dapat mengurangi tekanan darah penderita hipertensi, modifikasi gaya hidup dapat mengurangi berlanjutnya kondisi pasien dengan tekanan darah prehipertensi menjadi hipertensi derajat 1 atau 2. Modifikasi gaya hidup untuk menurunkan tekanan darah meliputi mengurangi berat badan untuk individu yang obesitas; mengadopsi pola makan *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) dengan meningkatkan konsumsi makanan dengan kadar kalium, kalsium, magnesium, serta serat yang tinggi; aktifitas fisik. Pada sejumlah pasien dengan pengontrolan tekanan darah yang cukup baik akan menambah efikasi obat antihipertensi, dan dapat mengurangi risiko komplikasi penyakit kardiovaskular (Elmer dkk., 2006).

Diet rendah natrium termasuk dalam pola diet DASH. Konsumsi garam berpengaruh positif terhadap *grade* hipertensi. Penderita hipertensi menunjukkan sensitivitas lebih besar terhadap asupan natrium dibandingkan individu normotensif. Sekitar 95% penderita hipertensi primer menunjukkan sensitivitas terhadap natrium. Hipertensi sensitivitas natrium merupakan kondisi serius pada populasi hipertensi dan individu yang terkena memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang meningkat secara signifikan (Chen, 2010; Mattson, 2019).

Setiap modifikasi menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang berperan untuk mencegah komplikasi hipertensi dan jika dilakukan bersamaan akan menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang lebih nyata.

Tabel II.3
Modifikasi gaya hidup untuk mengontrol hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Range penurunan tekanan darah
Penurunan berat badan	Menjaga bobot badan normal (IMT 18,5-24,9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10 kg
Adopsi diet kombinasi DASH	Konsumsi diet kombinasi kaya buah, dan makanan dengan kadar total lemak tersaturasi rendah	8-14 mmHg
Diet rendah natrium	Asupan garam <100 mmol/hari (2,4 g natrium atau 6 g NaCl)	2-8 mmHg
Aktifitas fisik	Aktivitas fisik aerobik yang teratur seperti berjalan kaki 30 menit/hari	4-9 mmHg
Konsumsi alkohol	Batas konsumsi alkohol 2 gelas/hari	2-4 mmHg

II.4.2 Terapi Farmakologi

Tabel II.4
Obat Antihipertensi

Golongan Obat	Nama Obat	Mekanisme Kerja
ACE Inhibitor	Captopril Lisinopril	Menghambat pembentukan ACE yang memperantarai perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II, sehingga terjadi penurunan aktivitas sistem saraf simpatis, penurunan retensi cairan dan ion Na ⁺ , peningkatan otot polos vaskular dan bradikinin, sehingga menurunkan tekanan darah.
Angiotensin II Antagonis Reseptor	Losartan Candesartan Irbesartan	Menghambat pembentukan Angiotensin II, sehingga terjadi penurunan aktivitas sistem saraf simpatis, penurunan produksi aldosteron, sehingga tekanan darah menurun.
Penghambatan kanal Ca ²⁺	Amlidipin Nifedipin	Menghambat kanal Ca ²⁺ dalam sel, sehingga Ca ²⁺ ekstraseluler menurun yang menyebabkan vasodilatasi
Penghambat adreno reseptor alfa (antagonis α-)	Prazosin	Menurunkan resistensi vaskular perifer dan menurunkan tekanan darah arteri dengan cara menyebabkan relaksasi otot polos arteri dan vena.
Penghambat adreno reseptor beta (antagonis β ₂)	Propranolol	1. Menurunkan frekuensi denyut jantung sehingga curah jantung menurun 2. Menghambat pembentukan renin, sehingga menurunkan pembentukan Angiotensin II
Vasodilator	Isosorbid dinitrat Hidralazin Minoxidil	Relaksasi otot polos vaskular, sehingga resistensi perifer dan tekanan darah menurun
Diuretik	Diuretik hemat kalium Thiazid Loop diuretik	Memblok kanal kalium Menghambat reabsorpsi dan natrium di tubulus distal, menurunkan resistensi perifer dan menurunkan curah jantung Menghambat reabsorpsi air dan natrium di lengkung henle

II.5 Gen Regulasi Tekanan Darah

Ginjal merupakan regulator penting tekanan darah dan terlibat dalam patogenesis hipertensi. Gen yang terlibat bertanggung jawab dalam mekanisme resorpsi natrium,

aktivitas sistem renin angiotensin (RAAS). Hipertensi dapat terjadi akibat perubahan ekspresi gen selama puncak waktu yang berbeda (Williamson dkk, 2017)

Gen yang berhubungan dengan fisiologi ginjal dan regulator tekanan darah pada sistem renin angiotensin aldosteron meliputi; angiotensin converting enzyme 1 dan 2 (*Ace1* dan *Ace2*), angiotensinogen (*Agt*), reseptor angiotensin II tipe 1a, tipe 1b dan tipe 2 (*Agtr1a*, *Agtr1b*, *Agtr2*), reseptor pro renin (*Atp6ap2*), reseptor Mas (*Mas1*), renin (*Ren*), renalase (*Rnls*), dan kontransport ion Na^+/Cl^- (*Slc12a3*) (Williamson dkk., 2017)

II.5.1 Gen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Aktivasi RAS dikenal sebagai mediator utama hipertensi, dan intervensi untuk memblokir aktivasi RAS adalah yang paling banyak digunakan untuk menurunkan tekanan darah. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) adalah salah satu komponen terpenting dalam RAAS dan berfungsi mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat. RAAS memiliki komponen baru yang merupakan homolog ACE, yaitu *Angiotensin converting enzyme* (ACE2). Enzim ini diekspresikan pada sel endotel jantung, ginjal, dan testis, berperan dalam menurunkan angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7), yang bertindak sebagai vasodilator dan hambatan pertumbuhan yang berbeda dengan aktivitas ACE yang menghasilkan Ang II dan merendahkan Ang 1-9. Dengan demikian, ACE2 mungkin merupakan counter regulator kuat terhadap ACE dan berperan penting dalam pengaturan kondisi kardiovaskular dan ginjal dengan mengendalikan baroreseptor secara responsif (Turner, 2015)

II.6 Peran Nitric Oxide (NO) Dalam Regulasi Tekanan Darah

II.6.1 Biosintesis Nitric Oxide (NO)

Biosintesis NO memerlukan molekul oksigen, reduksi *Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate* (NADPH), dan L-arginin sebagai co-faktor utama yang berperan utama dalam siklus katalitik. Isoenzim NOS merubah L-arginin dengan proses oksidasi yang menghasilkan produk akhir NO dan L-citrulline (Zhao, Vanhoutte, & Leung, 2015).

Secara endogen, NO disintesis oleh enzim NOS yang memiliki tiga isoenzim yaitu *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), *Neuronal Nitric Oxide Synthase* (nNOS), dan *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). Tiga enzyme tersebut memiliki peran yang terpisah dan lokalisasi jaringan yang berbeda (Fantacuzzi dkk., 2016).

II.6.2 *Endothelial Nitrit Oxide Synthase (eNOS)*

Gen *Endothelial Nitrit Oxide Synthase* (eNOS) pada manusia terletak pada kromosom 7q (Zhao dkk., 2015) dan paling banyak terdapat pada sel endotel namun juga terdapat di *blood platelets*, jaringan seperti epitel ginjal, sel mast (Austin & Katusic, 2020). eNOS telah diidentifikasi sebagai molekul utama dalam aktivasi dan proliferasi sel yang berperan penting di pusat homeostatis endotel. Aktivitas eNOS lebih dominan terjadi pada sistem kardiovaskular (Förstermann & Sessa, 2012). NO yang dihasilkan oleh eNOS berfungsi dalam mempertahankan aliran dan tekanan darah normal. Penghambatan NO merupakan mekanisme utama pada patogenesis gangguan vaskuler yang mempengaruhi pembuluh darah otak dan pembuluh darah tepi (Austin & Katusic, 2020). Keadaan ini akan menyebabkan perubahan fungsi vaskuler yang tidak diinginkan seperti agregasi platelet, adhesi sel darah putih, kecenderungan terhadap vasokonstriksi dan inflamasi yang berperan pada insiasi dan perkembangan aterosklerosis, hipertensi, dan penyakit jantung koroner (Katusic & Austin, 2014).

II.6.3 *Neuronal Nitrit Oxide Synthase (nNOS)*

Neuronal Nitrit Oxide Synthase (nNOS) diekspresikan secara konstitutif dalam saraf spesifik otak. Selain jaringan otak, nNOS telah diidentifikasi secara imunohistokimia pada sumsum tulang belakang, ganglia simpatik dan kelenjar adrenal (Förstermann & Sessa, 2012). NO yang dihasilkan nNOS berperan dalam neurogenesis dan regulasi jalur sinyal sinaptik seperti glutaminergik, kolinergik, dan dopaminergik (Poulos & Li, 2013). NO yang terbentuk di CNS oleh nNOS terlibat dalam regulasi sentral tekanan darah. Blokade aktivitas nNOS di medula dan hipotalamus akan menyebabkan hipertensi sistemik (Toda, Ayajiki, & Okamura, 2009).

II.6.4 *Inducible Nitrit Oxide Synthase (iNOS)*

iNOS diinduksi oleh endotoksin yang merupakan produk mikroba, seperti lipopolisakarida (LPS) dan sitokin inflamasi seperti interleukin1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interferon- γ (INF- γ) dalam makrofag dan beberapa sel lain (Hamalainen, Nieminen, Vuorela, Heinonen, & Moilanen, 2007). Produksi NO dalam jumlah besar menyebabkan respon terhadap rangsangan inflamasi dan memediasi efek destruktif serta mewakili prinsip sitotoksik utama dari sel-sel tersebut (Edholm, Rhoo, & Robert, 2017).

II. 7 Pegagan (*Centella asiatica*)

II.7.1 Morfologi Pegagan (*Centella asiatica*)

Pegagan (*Centella asiatica*) berasal dari Asia tropik dan tumbuh di berbagai negara seperti Cina, Filipina, India Sri Lanka, Madagaskar, Afrika, dan Indonesia (Gray dkk., 2018). Pegagan merupakan herba menahun yang tidak memiliki batang (Dalimartha, 2008). Akar tunggangnya bercabang, sedangkan akar serabut berasal dari buku-buku stolon (geragih). Daun tunggal, dengan jumlah 2-10 helai. Bentuk daun seperti ginjal (reniformis) dengan bagian dalam tangkai daun berlubang. Pangkal daun dilihat dari tangkai daun yang melekok ke dalam dan melebar seperti pelepah. Helaian daun biasanya berwarna hijau dan hijau muda. Bunga berwarna putih atau merah muda dengan bentuk payung, tunggal atau 3-5 bunga mekar bersamaan dari ketiak daun, dengan tangkai bunga lebih pendek daripada tangkai daun (Dalimartha, 2008).

II.7.2 Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica*)



Gambar II.3: Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) (Gray dkk., 2018)

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Apiales
Family : Apiaceae
Genus : *Centella*
Jenis : *Centella asiatica* (L.)

(Jahan dkk., 2012)

II.7.3 Nama Pegagan (*Centella asiatica*)

Tanaman pegagan (*Centella asiatica*) ditemukan di seluruh daerah dengan iklim tropis dan subtropis, hal ini menunjukkan bahwa tanaman pegagan telah tersebar di seluruh dunia, yang dapat dilihat pada Tabel II.5:

Tabel II.5
Nama tanaman pegagan

Negara	Nama Daerah	Referensi
Arab	Artaniyal-hindi, zarnab	(Gray dkk., 2018)
China	Tungchian, luei gong gen, ji xue cao	
India	Brahmi, mandukaparni, cheka parni (Sanskrit); khulakudi, brahmamanduk	(Gray dkk., 2018)
Indonesia	Kaki kuda, pegagan, antanan, gagan-gagan, calingan rambut, kos tekosan, pagaga, tungke-tungke, papaiduh, pepiduh, piduh, puhe beta, kaki kuta,	(Gray dkk., 2018)
Inggris	Indian Pennywort, Asiatic pennywort, marsh pennywort, pennyweed, sheeprot, Indian water navelwort	(Gray dkk., 2018)
Italia	Idrocotyle	(Gray dkk., 2018)
Jepang	Tsubo-kusa, tsubokura	(Gray dkk., 2018)
Jerman	Indischer wassernabel, Asiatisches Sumpfenigkraut	(Gray dkk., 2018)
Malaysia	Dawoopungah-gah, pegaga	(Gray dkk., 2018)
Myanmar	Minkhuabin	(Gray dkk., 2018)

Nepal	Kholachagya	(Gray dkk., 2018)
Perancis	Hydrocotyle Asiaticque, e´cuelle d’eau	(Gray dkk., 2018)
Persia	Sard Turkistan	(Gray dkk., 2018)
Spanyol	Sombrerito, hierba de clavo	(Gray dkk., 2018)
Sri Lanka	Gotu kola; hingolukola	(Gray dkk., 2018)

II.7.4 Khasiat Pegagan (*Centella asiatica*)

Di berbagai negara, tanaman pegagan secara empiris digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit. *Agora Health Publishing* (2018) menyebutkan bahwa pegagan disebut *The Most Powerful Healing Herbs* yang berarti tanaman obat paling mujarab. Khasiat utama tanaman pegagan (*Centella asiatica*) adalah meningkatkan revitalisasi tubuh dan sel pembuluh darah. Selain itu, digunakan sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit, seperti antihipertensi, immunomodulasi, memperbaiki kerusakan sel, antitumor, *brain tonic* (meningkatkan daya ingat, kecerdasan dan konsentrasi), *antianxiety* (memberikan efek menenangkan, antistress), antirhematoid arthritis, antipiretik, antispasmodik, diuretik, antilepra, psoriasis dan sedatif (Gohil, Patel, & Gajjar, 2010; Sutardi, 2017)

II.7.5 Kandungan Senyawa dan Aktivitas Farmakologi Pegagan (*Centella asiatica*)

Pegagan bermanfaat sebagai tanaman obat karena mengandung komponen fitokimia seperti: triterpenoid (asiatikosida, asam asiatik, asam madekasik dan madekasosida), flavonoid (quercetin, kaempferol), tanin, fitosterol (kampesterol sitosterol dan stigmasterol) dan vallerin serta mempunyai kandungan garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium dan besi mengandung fosfor, minyak atsiri (1%), pektin (17.25%), asam amino dan vitamin (Bharadvaja, 2017; Gray dkk., 2018)

Penelitian menunjukkan bahwa asiatikosid memiliki beberapa aktivitas, seperti penyembuh luka dengan meningkatkan proliferasi sel dan menstimulasi sintesis kolagen (Hou, Li, Lu, Liu, & Li, 2016). Dalam proses penyembuhannya asiatikosid menghambat proses inflamasi yang dapat memicu hipertrofi pada permukaan kulit (Azis dkk., 2017;

Hou dkk., 2016). Pada penderita alzheimer, pegagan dapat meningkatkan kadar neurotransmitter monoamine pada hipokampus serta menurunkan kadar β amyloid hipokampus (Gray, Sampath, Zweig, Quinn, & Soumyanath, 2015). Senyawa triterpen lain seperti madekakosida menunjukkan aktivitas antirematoid arthritis dengan menurunkan hiperplasia sinovial pada sendi dan mengatasi infiltrasi inflamasi sel (Liu dkk., 2008). Pada penelitian *Asiatic acid alleviates cardiovascular remodelling in rats with L-NAME-induced hypertension*, efek terapi asam asiatik dapat menurunkan tekanan darah dan remodeling kardiovaskular, dengan pemulihan ekspresi eNOS, aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang dihasilkan. Kandungan asam asiatica menunjukkan efek proteksi terhadap disfungsi barier sel endotel aorta akibat pembentukan plak aterosklerosis dan berkaitan dengan penghambatan terhadap stimulasi TNF- α (Fong dkk., 2016). Penelitian Maneesai dkk. (2016) menyebutkan bahwa asam asiatik menyebabkan penurunan tekanan darah yang dikaitkan dengan penurunan overaktivitas RAAS serta perbaikan fungsi pembuluh darah termasuk ekspresi eNOS (Maneesai, 2016). Komponen saponin seperti brahmoside dan brahminoside bertanggung jawab pada SSP dalam menekan modulasi kecemasan dan uterorelaksan (Gohil dkk., 2010). Ekstrak daun pegagan dapat mengurangi frekuensi kejang pada tikus yang diinduksi pentylenetetrazol (PTZ) (Gupta, Kumar, & Srivastava, 2015).

II.8. Kunyit (*Curcuma longa*)

II.8.1 Morfologi Kunyit (*Curcuma longa*)

Kunyit merupakan tanaman yang berasal dari famili *Zingiberaceae*. Secara morfologi, kunyit memiliki tinggi sekitar 1 m, dengan batang semu berbentuk silindris yang tersusun dari pelepah daun yang saling menutupi dan bersifat basah karena dapat menyimpan air dengan baik. memiliki wangi aromatis khas. Daun petiolated dengan bentuk bulat telur memanjang dengan permukaan agak kasar yang tersusun dari pelepah, tangkai dan helai daun. Panjang tangkai daun antara 20-45 cm. Tulang daun rata dengan ujung meruncing dan melengkung. Permukaan daun berwarna hijau muda. Pada satu tanaman kunyit terdiri dari 6-10 helai daun. Bunga kunyit berbentuk kerucut runcing berwarna putih. Setiap bunga memiliki empat helai benang sari, tiga lembar kelopak bunga, dan tiga lembar tajuk bunga. Salah satu benang sari berfungsi sebagai alat pembiakan. Sementara itu, ketiga benang sari lainnya akan berubah bentuk menjadi helai mahkota bunga (Nair, 2019).

Bagian utama dari tanaman kunyit adalah rimpang yang berada di dalam tanah. Rimpang kunyit memiliki banyak cabang dan tumbuh menjalar. Rimpangnya terdiri dari rimpang induk dan tunas atau cabang rimpang yang tumbuh mendatar atau melengkung kearah samping. Tingginya mencapai 10,85 cm dari rimpang induk dengan kulit luar yang berwarna jingga kekuning–kuningan (Trimanto, Dwiyanti, & Indriyani, 2018). Sedangkan warna kulit rimpang induk jingga kecoklatan atau berwarna kuning kehitaman. Daging rimpangnya berwarna jingga kekuningan dengan bau aromatis khas dan memiliki rasa agak pahit dan pedas. Lebar cabang yang menjalar mencapai 24,10 cm. Rimpang kunyit yang sudah besar dan tua merupakan bagian yang dominan sebagai obat (Trimanto dkk., 2018).

II.8.2 Klasifikasi Kunyit (*Curcuma longa*)



Gambar II. 4 Tanaman kunyit (*Curcuma longa*)



Gambar II. 5 Rimpang kunyit (*Curcuma longa*)

(Lim, 2016)

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Monocotyledonae
Ordo : Zingiberales
Family : Zingiberaceae
Genus : *Curcuma*
Spesies : *Curcuma longa*

(Nair, 2019)

II.8.3 Khasiat Kunyit (*Curcuma longa*)

Kunyit merupakan tanaman rhizoma yang termasuk dalam daftar prioritas *World Health Organization* (WHO) sebagai tanaman obat yang paling banyak dipakai di berbagai negara. Di Indonesia kunyit secara empiris telah dimanfaatkan untuk pengobatan, seperti: antihipertensi, hepatoprotektor, antihiperlipidemia, antidiabetik, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, antitumor, antikanker, antikoagulan, analgesik, antelmintik, mengobati dismenore, dan diare (Amalraj, Pius, Gopi, & Gopi, 2017).

II.8.4 Kandungan Senyawa dan Aktivitas Farmakologi Kunyit (*Curcuma longa*)

Kandungan kimia penting yang terdapat pada rimpang kunyit adalah senyawa kurkuminoid (60-70%), minyak atsiri (25%), dan minyak lemak (4,4-12,7%) (Li, 2011). Kurkuminoid merupakan komponen yang berperan dalam menghasilkan pigmen kuning pada kunyit, terdiri dari kurkumin, desmetoksikurkumin (10%), bisdemetoksikurkumin (1-5%). Komponen minyak atsiri pada kunyit terdiri dari artumeron, tumerol, α - atlanton, β -kariofilen, α dan β -tumeron linalol dan 1,8 sineol. Komponen lainnya pada kunyit yaitu resin, oleoresin, damar, gom, lemak, protein, kalsium, fosfor dan besi (Li, 2011).

Telah dilakukan penelitian pada beberapa dekade terakhir yang berkaitan dengan aktivitas farmakologi kunyit termasuk ekstraknya. Senyawa utama yang terkandung dalam kunyit yaitu kurkumin dan minyak atsiri. Komponen tersebut sebagian besar bertanggung jawab dalam aktivitas farmakologi kunyit (Abdel-Lateef dkk., 2016; Stanojevic, Stanojevic, Cvetkovic, & Danilovic, 2015)

Beberapa aktivitas biologis kurkumin disebutkan sebagai neuroprotektif. Dohare., dkk (2008) menjelaskan mekanisme neuroprotektif kurkumin pada tikus yang mengalami iskemik serebral dengan menekan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler dan mengurangi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Dohare, Varma, & Ray, 2008). Kurkumin mengatasi diabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Selain itu, kurkumin pada dosis rendah dapat menurunkan glikasi berat dan mencegah terjadinya katarak yang disebabkan adanya peningkatan galaktosa pada penderita diabetes mellitus. (Kuroda dkk., 2005). Pada penelitian disebutkan bahwa kurkumin dapat menghambat siklus replikasi HIV sebagai inhibitor HIV integrase (Kumari dkk., 2015; Prasad & Tyagi, 2016). Studi *in vitro* X. Wang, dkk (2014) menyebutkan bahwa kurkumin dapat menghilangkan plak neuritis akibat β amyloid pada penderita alzheimer. Aktivitas kardioproteksi kurkumin dengan meningkatkan fungsi jantung, mengurangi ukuran

infark dan mengembalikan perubahan abnormal dalam aktivitas serum dehidrogenase laktat dan kreatin kinase (Amalraj dkk., 2017). Pada studi *in vivo*, kurkumin menunjukkan perlindungan terhadap elastisitas arteri dan remodelling pembuluh darah (Nakmareong dkk., 2012; Sangartit dkk., 2014). Kandungan antioksidan pada kunyit dapat menurunkan biomarker stress oksidatif (Lukitaningsih, Rohman, Rafi, Nurrulhidayah, & Windarsih, 2019).