

**AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) PADA  
TIKUS YANG DIINDUKSI L-NAME**

**Laporan Tugas Akhir**

**Reformia Avianningsih  
11161161**



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

## LEMBAR PENGESAHAN

### AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI L-NAME

#### Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Reformia Avianningsih**  
**11161161**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. apt. Patonah, M.Si)



(Dr. apt. Yani Mulyani, M.Si)

## ABSTRAK

### AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI EKSTRAK DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica*) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI L-NAME

Oleh :

Reformia Avianningsih

11161161

**Latar Belakang dan Tujuan:** Penyakit kardiovaskular terus menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, salah satu resiko terjadinya penyakit kardiovaskular yaitu hipertensi yang didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan atau diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg. Sel endotel memproduksi nitrit oxide dengan bantuan *Endothelial Nitrit Oxide* (eNOS) dimana NO memiliki peran sebagai vasodilator, apabila terjadi disfungsi endotel maka akan menyebabkan penurunan produksi NO dan menyebabkan vasokonstriksi juga peningkatan resisten perifer pembuluh darah, akhirnya menyebabkan hipertensi. **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok induksi (L-NAME 40mg/kg), kelompok pembanding (captopril 2,25mg/kg), kelompok ekstrak pegagan dosis 50, 100, dan 200mg/kg. Waktu penelitian dilakukan selama 42 hari yang terdiri dari adaptasi 7 hari, tahap induksi 21 hari dan pengobatan 21 hari. **Hasil:** Ekstrak *centella asiatica* dengan dosis 50, 100, dan 200mg/kg dapat menurunkan tekanan darah arteri rerata (MAP) secara signifikan ( $p < 0.05$ ) yang dibandingkan dengan kelompok induksi. **Kesimpulan :** Pemberian ekstrak daun *Centella asiatica* dapat menurunkan tekanan darah arteri rerata (MAP) setara dengan obat captopril dan tekanan darah kembali ke normal.

Kata Kunci : *Centella asiatica* , Daun Pegagan, Hipertensi, L-NAME, MAP

## ABSTRACT

### ACTIVITY ANTIHYPERTENSION OF PEGAGAN LEAF EXTRACT (*Centella asiatica*) IN RATS INDUCED L-NAME

By :

Reformia Avianningsih  
11161161

**Background and Purpose:** Cardiovascular disease continues to be the leading cause of death in the world, one of the risk of cardiovascular disease is hypertension which is defined as an increase in systolic blood pressure of more than or equal to 140 mmHg and or diastolic more than or equal to 90 mmHg. Endothelial cell produce nitric oxide with the help of Endothelial Nitric Oxide (eNOS) where NO has a vasodilator role, if there is endothelial dysfunction, can decrease NO production and lead vasoconstriction to increase peripheral resistance, finally caused hypertension. **Materials and Methods:** This study used 30 male Wistar white rats divided into 6 groups: normal group, induction group (L-NAME 40mg/Kg), comparison group (captopril 2.25 mg / kg), *Centella asiatica* extract 50, 100, and 200 mg / kg The study time was 42 days consisting of 7 days of adaptation, 21 days of induction and 21 days of treatment. **Results:** *Centella asiatica* extract at a dose of 50, 100, and 200 mg / kg significantly decreased mean arterial pressure (MAP) ( $p < 0.05$ ) compared to the induction group. **Conclusion:** *Centella asiatica* leaf extract can reduce mean arterial pressure (MAP) comparable to captopril and blood pressure returns to normal.

**Keywords:** *Centella asiatica*, Hypertension, L-NAME, Leaf Pegagan, MAP

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya Penelitian dan penyusunan buku tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Berkat kekuatan, karunia, dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian tugas akhir yang berjudul “Aktivitas Antihipertensi Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) pada tikus yang diinduksi L-NAME”. Terwujudnya Tugas Akhir ini tidak lepas dari partisipasi dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terimakasih yang setulus tulusnya kepada :

1. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Ibu Dr. apt. Patonah, M.Si. sebagai dosen pembimbing utama dan Ibu Dr. apt. Yani Mulyani, M.Si. sebagai 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.
3. Bapak Dr. apt. Agus Sulaeman, M.Si sebagai dosen wali.
4. Kepada para dosen pengajar dan staf akademik atas bantuan yang diterima selama mengikuti perkuliahan di Universitas Bhakti Kencana Bandung
5. Ayah, mamah dan keluarga tercinta yang selalu memberikan dukungan moral, material, serta dukungan semangat yang melimpah.
6. Teman – teman angkatan 2016 khususnya kelas FA4 yang sama – sama berjuang dan selalu memberikan dukungan, saling mendoakan, dan menyemangati dalam penyelesaian Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu penulis menerima dan kritik serta saran yang membangun dari pembaca sehingga dapat digunakan untuk perbaikan di masa mendatang.

Semoga Tugas Akhir yang penulis buat ini bisa memberikan pelajaran, pengetahuan, dan manfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi semua kalangan yang membacanya.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	ix
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan masalah</b> .....	2
<b>1.3. Tujuan dan manfaat penelitian</b> .....	2
<b>1.4. Hipotesis penelitian</b> .....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>2.1 Hipertensi</b> .....	4
<b>2.1.1 Definisi Hipertensi</b> .....	4
<b>2.1.2 Jenis dan Etiologi Hipertensi</b> .....	4
<b>2.1.3 Patofisiologi Hipertensi</b> .....	4
<b>2.1.4 Penatalaksanaan Hipertensi</b> .....	6
<b>2.2 Penginduksi Hipertensi</b> .....	8
<b>2.2.1 Makanan Tinggi Lemak dan Fruktosa</b> .....	8
<b>2.2.2 NaCl dan Kortikosteroid</b> .....	8
<b>2.2.3 L-NAME</b> .....	8
<b>2.3 Metode Pengukuran Tekanan Darah</b> .....	9
<b>2.4 Tinjauan Umum Tanaman Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)</b> .....	9
<b>2.4.1 Tanaman Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)</b> .....	9
<b>2.4.2 Klasifikasi (taksonomi) Pegagan</b> .....	10
<b>2.4.3 Nama Sinonim Tanaman Pegagan</b> .....	11
<b>2.4.4 Khasiat Tanaman Pegagan</b> .....	11
<b>2.4.5 Kandungan Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi tanaman Pegagan</b> .....	11
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	13
<b>3.1 Perolehan Ekstrak</b> .....	13
<b>3.2 Determinasi</b> .....	13

3.3 Skrining Fitokimia .....	13
3.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji .....	13
3.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji .....	14
3.6 Pengukuran Tekanan Darah, Denyut Jantung, dan Kekakuan Arteri .....	14
3.7 Pengujian Ekspresi gen ACE .....	14
3.8 Analisis Data .....	15
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN .....</b>	<b>16</b>
4.1 Pengumpulan Bahan .....	17
4.2 Aklimatisai Hewan Uji .....	17
4.3 Penginduksian hewan uji .....	17
4.4 Pengelompokan hewan uji .....	17
4.5 Pengukuran Tekanan Darah, Denyut Jantung, dan Elastisitas Pembulu Darah .....	18
4.6 Analisis Data .....	19
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>20</b>
5.1 Hasil Karakterisasi Ekstrak .....	20
5.2 Hasil Skrining Fitokimia .....	21
5.3 Pengukuran Tekanan Darah .....	21
5.4 Persentase Perubahan Tekanan Darah .....	23
5.5 Aktivitas Antihipertensi Ekstrak Daun Pegagan .....	25
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>29</b>
6.1 Kesimpulan .....	29
6.2 Saran .....	29
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>30</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>35</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC VII.....	4
Tabel II. 2 Kandungan fitokimia tanaman <i>Centella asiatica</i> .....	12
Tabel IV. 1 Pengelompokan hewan uji.....	17
Tabel V. 1 Hasil karakterisasi ekstrak daun pegagan.....	20
Tabel V. 2 Hasil skrining fitokimia ekstrak daun pegagan.....	21
Tabel V. 3 Hasil Mean Arterial Pressure (MAP) dan Standar deviasi (SD) hari ke 0, 21 dan 42.....	22
Tabel V. 4 Perentase penurunan tekanan darah setelah pemberian obat uji selama 21 hari.....	25



## DAFTAR GAMBAR

Gambar II 1 : Sistem RAAS yang terlibat dalam modifikasi tekanan darah (Widiasari, 2018) .....	5
Gambar II 2 : Tanaman Pegagan ( <i>Centella asiatica</i> ) .....	10
Gambar IV.1 : Prosedur Penelitian.....	16
Gambar IV.2 : Alur Pengujian Antihipertensi.....	18

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman Pegagan ( <i>Centella asiatica</i> ).....	36
Lampiran 2. Hasil Persetujuan Komisi Etik.....	36
Lampiran 3. Hasil Karakteristik dan Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Pegagan .....	38
Lampiran 4. Perhitungan Dosis .....	39
Lampiran 5. Pengelompokan Hewan Uji.....	41
Lampiran 6. Pengukuran Tekanan Darah .....	42
Lampiran 7. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sitolik, Diastolik, dan MAP.....	42
Lampiran 8. Hasil Analisis SPSS .....	45

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

<b>SINGKATAN</b>	<b>MAKNA</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
eNOS	Endhothelial Nitrit Oxide Synthase
iNOS	Inducible Nitrit Oxide Synthase
L-NAME	L-Nitro Arginine Methyl Ester
MAP	Mean Arterial Pressure
NO	Nitrit Oxide

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Penyakit Kardiovaskular terus menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2016 diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular, dengan persentase 31% dari seluruh kematian di dunia (WHO, 2018). Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular. Prevalensi hipertensi akan meningkat lebih jauh seiring dengan pertambahan usia kecuali terdapat langkah-langkah pencegahan yang luas dan efektif untuk diterapkan. Menurut laporan penelitian kesehatan dasar Indonesia pada tahun 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia masih cukup tinggi yaitu 34,11% berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk umur  $\geq 18$  tahun (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Hipertensi didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 150 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg pada pasien dengan umur  $>60$  tahun, sedangkan pada pasien dengan umur  $<60$  tahun kenaikan tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg (JNC VIII, 2014). Hipertensi diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu hipertensi primer (esensial) yang belum diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit ginjal, jantung, endokrin, dan gangguan kelenjar adrenal (Nuraini, 2015) Berdasarkan literatur  $> 90\%$  pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi primer dan  $<10\%$  penderita hipertensi merupakan hipertensi sekunder (Yulanda & Lisiswanti, 2017)

Penyakit hipertensi dapat disebabkan karena terjadi penurunan kadar nitrit oksida. Sel endotel memproduksi *nitrit oxide* (NO) bantuan dari *Endothelial Nitrit Oxide Synthase* (eNOS) dimana NO berperan sebagai vasodilatasi. NO bersama dengan Angiotensin II yang berperan sebagai vasokonstriksi, bekerja sama dalam pengaturan keseimbangan tekanan darah. Apabila terjadi penurunan kadar NO menyebabkan vasokonstriksi terus menerus, sehingga terjadi peningkatan resistensi vaskular yang akhirnya akan menyebabkan penyakit hipertensi (Amelia, Sukohar, & Setiawan, 2018)

Penyakit hipertensi dapat diatasi dengan obat-obatan golongan antihipertensi salah satunya yaitu golongan ACE inhibitor. Sistem renin-angiotensin aldosteron merupakan faktor utama dalam memelihara tekanan darah arteri. Salah satu komponen utamanya

adalah angiotensin-converting enzyme (ACE) dengan fungsi utama adalah mengatur tekanan darah arteri dan keseimbangan elektrolit melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron (Guerrero dkk., 2012)

Obat-obatan ACE inhibitor merupakan obat golongan pertama dalam pengel olaan hipertensi sejak beberapa dekade terakhir. Captopril, Lisinopril, Enalapril, dan Ramipiril adalah beberapa contoh obat dengan target ACE inhibitor. Penggunaan yang lama dari obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping seperti pusing, batuk dan edema *angioneuretic*. Hal tersebut menjadi peluang untuk pencarian yang luas sebagai alternatif obat-obat ini. Sebagian besar penelitian menjadikan senyawa bioaktif dari alam sebagai targetnya. Beberapa contohnya seperti peptida, antosianin, flavonol, dan triterpen (Balasuriya & Rupasinghe, 2011)

Tanaman tradisional yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antihipertensi yaitu daun pegagan (*Centella asiatica*). Kandungan utama yang penting dan khas pada pegagan adalah senyawa golongan triterpen ester glikosida yaitu *asiaticoside*, *madecassoside*, dan *asam madecassic* (James & Dubery, 2009). Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya *Centella asiatica* memiliki aktivitas anti-hipertensi dan perbaikan elastisitas arteri yang diukur melalui metode Non-invasive (Hasimun, Mulyani, Sulaeman, & Embas Sara, 2019). Asam asiatic sebagai komponen aktif pada *Centella asiatica* telah terbukti memiliki efek antihipertensi dengan mekanisme menghambat enzim ACE (Maneesai dkk., 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti efek ekstrak daun pegagan sebagai antihipertensi pada model hewan hipertensi yang diinduksi dengan L-NAME.

### **1.2 Rumusan masalah**

Apakah ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dapat menurunkan tekanan darah rerata (MAP) pada model hewan hipertensi yang di induksi L-NAME?

### **1.3. Tujuan dan manfaat penelitian**

Mengetahui pengaruh ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap tekanan darah rerata (MAP) pada tikus hipertensi yang diinduksi L-NAME

### **1.4. Hipotesis penelitian**

Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dapat menurunkan tekanan darah rerata (MAP) pada model tikus hipertensi yang diinduksi L-NAME

### **1.5. Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian dimulai pada bulan Desember hingga bulan Maret, dilakukan di laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hipertensi

#### 2.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu sindrom kardiovaskular yang merupakan penyakit multi faktor akibat interaksi dari faktor lingkungan dan genetik (Nuraini, 2015). Menurut JNC VII Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg dengan minimal pengukuran dua kali diwaktu yang berbeda.

**Tabel II. 1 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC VII**

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	<80
Pre-Hipertensi	120-130	80-89
Hipertensi stage-1	140-150	90-99
Hipertensi stage-2	≥160	≥100

#### 2.1.2 Jenis dan Etiologi Hipertensi

a. Hipertensi Primer.

Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi yang belum diketahui penyebabnya, namun diduga hipertensi primer ini disebabkan karena faktor genetik (mempengaruhi keseimbangan natrium, pelepasan nitrat oksida, ekskresi aldosteron, steroid adrenal lainnya, dan enzim angiotogenous). Adapun penyebab hipertensi primer karena faktor lingkungan ( merokok, alcohol, pola hidup, obesitas) (Dipiro dkk, 2015).

b. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang diketahui penyebabnya. Penyebab umum hipertensi sekunder meliputi : penyakit ginjal kronis, penyempitan aorta, sindrome cushing (kumpulan gejala klinis akibat kelebihan hormone kortisol dalam tubuh), pheochromocytoma (tumor pada kelenjar adrenal), hipertensi renovaskular (tekanan darah tinggi akibat penyempitan arteri yang membawa darah ke ginjal), sleep apnea (gangguan tidur), Tiroid atau penyakit paratiroid. (Dipiro dkk, 2015)

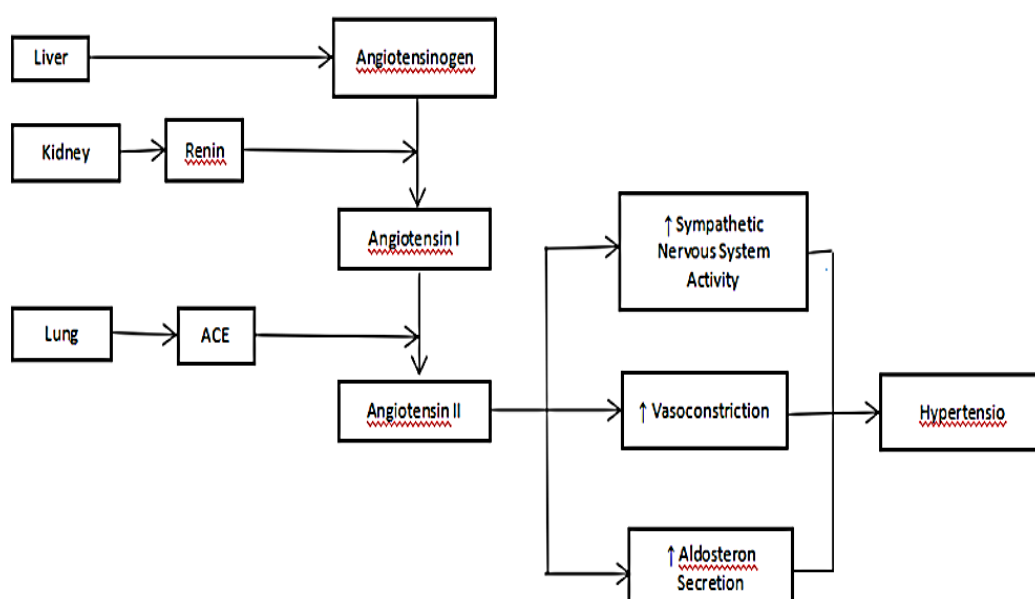
#### 2.1.3 Patofisiologi Hipertensi

Regulasi tekanan darah pada dasarnya adalah kontrol jumlah aliran darah ke jaringan tertentu sesuai dengan kebutuhan metabolismenya (Munawaroh, Purwaningroom, Putri, & Rosjidi, 2019) pengaturan tekanan darah meliputi kontrol sistem persarafan yang

kompleks dan hormonal yang saling berhubungan antara satu sama lain dalam mempengaruhi curah jantung dan resisten vaskular perifer (Yanti, Niken, & Andriyani, 2019)

Mekanisme terjadinya hipertensi diantaranya akibat dari peran sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA). Sistem RAA dimulai dari perubahan darah yang mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati selanjutnya oleh hormone renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh *Angiotensin Converting Enzim* (ACE) yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Dimana Angiotensin II inilah yang memiliki peran dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. (Amelia dkk., 2018)

Aksi pertama adalah meningkatkan hormon Antidiuretik (ADH) dan rasa haus. Hipotalamus (kelenjar pituitari) memproduksi ADH dan pada ginjal bekerja untuk mengatur osmolalitas serta mengatur volume urin. Dengan meningkatnya hormone ADH eksresi urin akan menjadi sedikit sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan untuk mengencerkan urin dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler, sehingga akan menyebabkan tingginya volume darah dan pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosterone yang akan meningkatkan absobsi NaCl di tubulus ginjal. Tingginya konsentrasi NaCl akan meningkatkan tekanan darah karena volume cairan ekstraseluler meningkat akibat proses pengenceran. (Nuraini, 2015).





Gambar II 1 : Sistem RAAS yang terlibat dalam modifikasi tekanan darah (Widiasari, 2018)

Paradigma biologi molekuler saat ini telah bergeser yang awalnya tekanan darah diregulasi oleh otak dan ginjal, saat ini berubah menjadi endotel, dimana sel endotel ini memproduksi Nitrit Oxide (NO) yang merupakan relaxing faktor yang memiliki fungsi sebagai vasodilator dengan bantuan *Endothelial Nitrit Oxide Synthase* (eNOS). Apabila terjadi penurunan kadar NO maka akan terjadi vasokonstriksi dan peningkatan resisten perifer pembuluh darah dan akhirnya akan menyebabkan hipertensi (Amelia dkk., 2018)

#### 2.1.4 Penatalaksanaan Hipertensi

Penanganan hipertensi menurut JNC VIII bertujuan untuk mengurangi angka morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular dan ginjal. Target utama dalam penatalaksanaan hipertensi adalah pencapaian tekanan darah untuk pasien <60 tahun yaitu <140/190mmHg, pada pasien umur  $\geq 60$  tahun yaitu <150/90mmHg, pada pasien dengan hipertensi dan diabetes atau penyakit ginjal target tekanan darahnya adalah <140/90mmHg. Pencapaian tekanan darah target secara umum dapat dilakukan dengan dua cara yaitu :

##### a. Non Farmakologi

Menurut JNC VIII terapi non farmakologi yang di rekomendasikan yaitu perubahan gaya hidup seperti : berhenti merokok, mengontrol glukosa darah dan lipid, makan makanan yang sehat (buah dan sayur), mengurangi konsumsi alkohol, kurangi asupan natrium hingga tidak lebih dari 2.400 mg / hari, dan meningkatkan aktivitas fisik 3-4 hari dalam seminggu rata-rata 40 menit per sesi (JNC VIII, 2014)

##### b. Terapi Farnakologi

First line terapi umum untuk hipertensi berdasarkan pedoman JNC VIII yaitu untuk berkulit putih (termasuk mereka dengan diabetes ) adalah *ACE inhibitor* (ACEI), *Angiotensin receptor blocker* (ARB), *Thiazide diuretic*, dan *Calcium channel blocker* (CCB). Untuk penduduk yang berkulit hitam (termasuk mereka yang menderita diabetes) diberikan thiazide diuretic dan Calcium channel blocker (CCB). Penduduk Afrika dan Amerika memiliki risiko stroke yang tinggi. CCB dan thiazide diuretik memberikan pencegahan stroke dan pengurangan tekanan darah yang lebih baik di Afrika-Amerika dibandingkan ACEI. Orang Afrika-Amerika cenderung “peka terhadap garam.” Hal ni mungkin menjelaskan respons mereka yang relatif buruk terhadap ACEI. Jangan

memberikan obat golongan ACEI dan ARB karena tidak akan memberi manfaat tambahan, dan akan memberikan efek samping seperti hiperkalemia (Medications & Changes, 2014). Second line terapi pada pengobatan hipertensi yaitu beta\_blocker, antagonis aldosterone, alfa-blocker, dan direct renin inhibitor. (JNC VIII, 2014).

Guideline UK. NICE memakai pendekatan berbeda, dimana ras dan menekankan etnik merupakan faktor determinan penting pada saat menentukan pilihan terapi awal pada hipertensi. Hal tersebut selanjutnya diadaptasi oleh guideline JNC VIII. Rasionalisasi dari konsep ini RAAS bersifat lebih aktif pada usia muda jika dibandingkan pada usia tua dan pada ras yang berkulit hitam. Guideline UK. NICE merekomendasikan obat golongan ACE-inhibitor atau ARB untuk usia <55 tahun, bukan ras kulit hitam sedangkan CCB pada usia >55 tahun (bukan ras kulit hitam) dan ras kulit hitam dengan semua rentang usia. Batasan untuk rekomendasi ini adalah: (1) diuretics thiazide lebih dipilih dibandingkan CCB untuk kondisi gagal jantung atau pasien dengan risiko tinggi untuk mengalami gagal jantung; (2) ACE inhibitor atau ARB tidak digunakan pada wanita hamil, dalam kondisi ini  $\beta$ -blocker lebih dipilih. Guideline UK. NICE dan JNC VIII membatasi pemakaian  $\beta$ -blocker sebagai terapi awal dengan pengecualian adanya indikasi spesifik seperti pasien gagal jantung kronik, angina simtomatik, atau pasca infark miokard. Alasan pembatasan pemakaian  $\beta$ -blocker sebagai terapi awal adalah: (1) Kurang efektif dalam menurunkan risiko stroke dan penyakit jantung iskemik jika dibandingkan dengan golongan obat lain; (2) meningkatkan risiko diabetes terutama jika dibandingkan dengan terapi diuretik; (3) lebih mahal dari segi pembiayaan jika dipakai sebagai terapi awal.

Obat golongan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) memiliki mekanisme kerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga bekerja dengan menghambat aktivitas saraf simpatis dengan menurunkan pelepasan noradrenalin, menghambat pelepasan endotelin, meningkatkan produksi substansi vasodilatasi seperti NO, bradikinin, prostaglandin dan menurunkan retensi sodium dengan menghambat produksi aldosteron. Adapun efek samping yang mungkin terjadi yaitu batuk, skin rash, hiperkalemia. Hepatotoksik, glikosuria dan proteinuria merupakan efek samping yang jarang. Contoh obat golongan ACEI yaitu captopril, enalapril dan lisinopril (Yulanda & Lisiswanti, 2017)

## **2.2 Penginduksi Hipertensi**

### **2.2.1 Makanan Tinggi Lemak dan Fruktosa**

Pemberian makanan tinggi lemak dan minuman fruktosa dapat meningkatkan tekanan darah dengan mekanisme fruktosa mengaktifkan vasokonstriktor, menonaktifkan vasodilator dan menstimulasi sistem saraf simpatis yang berlebihan (Hasimun et al., 2019).

Peningkatan masa sel lemak dapat menyebabkan terjadinya peningkatan produksi angiotensinogen pada jaringan lemak, yang berperan penting dalam peningkatan tekanan darah.. Asam lemak dapat meningkatkan terjadinya stres oksidatif pada sel endotel dan proses ini diamplifikasi oleh angiotensin. Telah dibuktikan bahwa renin angiotensin system (RAS) pada jaringan lemak terlibat dalam patofisiologi obesitas dan penyakit yang berhubungan dengan obesitas, termasuk hipertensi dan resistensi insulin (Haris & Tambunan, 2016)

### **2.2.2 NaCl dan Kortikosteroid**

Dengan diberikan NaCl secara oral dapat meningkatkan saraf simpatik yang akan berdampak pada vasokonstriksi pembuluh darah melalui mekanisme renin-angiotensin aldosterone. Intake garam yang berlebih didalam tubuh mengakibatkan terjadinya peningkatan volume cairan ekstrasel dan terjadi penyempitan pada pembuluh arteri yang berdampak pada peningkatan tekanan darah.. Peningkatan volume cairan ekstrasel dapat merangsang sekresi kelenjar hipotalamus-hipofise posterior untuk mengeluarkan ADH (Antidiuretic Hormone) yang dapat menyebabkan ginjal mereabsorpsi air dalam jumlah besar dari tubulus ginjal sebelum diekskresikan melalui urine (Husna, Damayanti, & Sari, 2019)

Hipertensi juga dapat disebabkan karena efek samping dari penggunaan obat kortikosteroid. Prednison merupakan salah satu golongan obat kortikosteroid yang dapat menyebabkan hipertensi melalui efek minerakortikoid yaitu dengan cara meningkatkan retensi natrium dan air dginjal (Wiliyanarti, 2020)

### **2.2.3 L-NAME**

Pemberian L-Nitro Arginine Methyl Ester (L-NAME) dapat menyebabkan terjadinya hipertensi dengan mekanisme kerja mengurangi produksi Nitrit Oxide (NO) dan menghasilkan vasokonstriksi sistemik serta resistensi vaskular yang tinggi (Bunbupha et al., 2015). Nitrit oxide berperan sebagai vasodilator dengan bantuan dari *Endothelial*

*Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Jika kadar NO menurun maka dapat menyebabkan vasokonstriksi terus menerus dan terjadi peningkatan resistensi vaskular pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya hipertensi. (Amelia et al., 2018)

### **2.3 Metode Pengukuran Tekanan Darah**

Pengukuran tekanan darah menggunakan metode non-invasive blood pressure (CODA). Dilakukan dengan cara tikus dimasukkan terlebih dahulu kedalam restainer (kandang individual) yang ukurannya tepat untuk satu tubuh tikus dan biarkan ekor tikus menjuntai keluar. Kemudian ekor tikus dijepit dengan alat pressure kit lalu dihubungkan pada pressure meter yang berfungsi untuk mengetahui tekanan darah sistol dan diastole (Nessa, Tobat, Mukhtar, & Muztika, 2018)

Prinsip kerja CODA alat pengukuran tekanan darah ini adalah cuff ditiup hingga mencapai tekanan darah diatas tekanan darah sistol, sehingga nadi akan menghilang kemudian tekanan cuff dikurangi secara perlahan lahan hingga mencapai tekanan darah dibawah tekanan sistol nadi, sehingga akan muncul pada layar kaca monitor (Nessa dkk., 2018)

### **2.4 Tinjauan Umum Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*)**

#### **2.4.1 Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*)**

*Centella asiatica* adalah tanaman astoloniferous atau menjalar yang mencapai ketinggian hingga 15cm (6 inci). Batangnya gundul; daunnya berbentuk orbicular (bundar) – reniform (seperti ginjal), lebar daun 1,5-5cm dan panjang 2-6cm, terdapat 1-3 daun dari setiap simpul batang, pangkal daun pelindung, berkilau di kedua sisi, masing-masing umbes terdiri dari 3-4 bunga putih sampai ungu, buah berbentuk persegi panjang dan bundar, biji memiliki embrio, memiliki bau khas, dan rasanya pahit (Singh, Gautam, Sharma, & Batra, 2010).

Tanaman pegagan berasal dari Asia tropis dan juga merupakan salah satu tumbuhan tropis dengan daerah penyebaran yang cukup luas, dapat tumbuh dari dataran rendah hingga dataran tinggi sekitar 2.500 meter di atas permukaan laut. Pegagan dapat tumbuh subur di tempat-tempat yang lembab dan berawa, dapat ditemukan di daerah perkebunan, ladang, tepi jalan, pematang sawah, ataupun di ladang yang agak basah (Sutardi, 2016 ; Singh et al., 2010).

### 2.4.2 Klasifikasi (taksonomi) Pegagan

Klasifikasi pegagan menurut (Jahan et al., 2012)

- Kingdom : Eukaryota
- Subkingdom : Embryophyta
- Division : Spermatophyta
- Subdivision : Angiospermae
- Class : Dicotyledoneae
- Subclass : Rosidae
- Superorder : Aralinae
- Order Family : Araliales (Umbelliflorae)
- Subfamily : Apiaceae / Umbelliferae
- Genus : Centella
- Species : Centella Asiatic



Keterangan : A : Daun; B : Batang; C : Bunga

Gambar II 2 : Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*)

Sumber : (Singh et al., 2010)

### 2.4.3 Nama Sinonim Tanaman Pegagan

Tanaman pegagan memiliki nama yang berbeda-beda disetiap daerah. Di Jakarta dan Aceh (pegagan), Jawa Barat (antan), Sumatera (kaki kuda), Madura (tikusan) dan Bali (taiduh) Masih banyak lagi nama lokal pegagan, seperti kori-kori (Halmahera), gagan-gagan atau panigowang (Jawa), pegago (Minangkabau), dogauke atau sandanan atau gogauke (Papua), kalotidi manora (Maluku), dan di Lombok disebut bebile (Sutardi, 2016)

Adapun nama pegagan di beberapa Negara yaitu China (Fo-ti-tieng/Chi-hsueh-ts'ao), USA (Indian Pennywort / Marsh Pennywort), Hawaii (Pohe Kula), Nepal (Ghodtapre), takip-kohot (Filipina), brahma butu (India), Indian hydrocotyle (India), India penny wort (Inggris), dan di Sri Lanka disebut gotu kala (Sutardi, 2016 ; Zahara, 2014)

### 2.4.4 Khasiat Tanaman Pegagan

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat herbal yaitu pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan ini memiliki rasa pahit, bersifat mendinginkan, juga memiliki beberapa khasiat yaitu melancarkan peredaran darah, peluruh kencing, penurun panas, menghentikan pendarahan, meningkatkan daya ingat. Adapun khasiat lain dari daun pegagan yaitu meningkatkan sirkulasi darah pada lengan dan kaki, dapat mencegah varises dan salah urat (Aria, Fendri, & Muqaddar, 2017 ; Sudisma dkk., 2013).

### 2.4.5 Kandungan Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi tanaman Pegagan

Pada penelitian *Asiatic acid alleviates cardiovascular remodelling in rats with L-NAME-induced hypertension*, penelitian ini menunjukkan efek terapi asam asiatik (triterpenoid) pada tekanan darah dan remodeling kardiovaskular, dengan pemulihan ekspresi eNOS, dan aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan yang dihasilkan (Bunbupha dkk., 2015)

Kandungan flavonoid yang ada pada *Centella asiatica* telah menunjukan efek ACE inhibisi pada pengujian *in vitro*, sedangkan pada *in vivo* dapat menurunkan kadar tekanan darah dengan aktifitas antioksidannya, dan pemeliharaan endotel dengan nitrat oksida (Widiasari, 2018)

Salah satu penatalaksanaan pengobatan hipertensi yaitu dengan pemberian obat diuretic. Tanaman pegagan juga dapat menurunkan tekanan darah melalui mekanisme diuretik dengan cara peningkatan ekskresi natrium, kalium dan ion klorida yang ada di dalam tubuh (Debnath, 2017)

**Tabel II. 2 Kandungan fitokimia tanaman *Centella asiatica***

Triterpen	asiaticoside, centelloside, madecosside, thankuniside asam madecassic and brahmoside brahminoside, asam brahmic	(Das, 2011)
flavonoid	Quercetin glycoside, Kaempferol, glycoside	(Zahara, 2014)
sesquiterpen	Trans-farnesene, Ermacrene D ,Caryophyllene, Elemene dan bicycloelemene	(Zahara, 2014)
Essensial oil	Terpene acetate, Germacrene, Caryophyllene, p-Cymol, Pinene	(Zahara, 2014)
Triterpen steroid	Stigmasterol, Sitosterol	(Zahara, 2014)