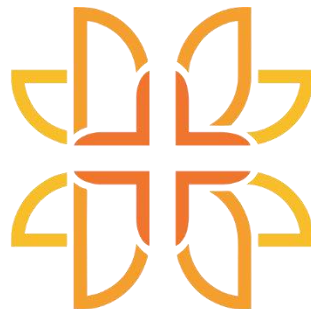


**Efek Antihipertensi Ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum L.*) pada Model
Hewan Hipertensi**

Laporan Tugas Akhir

**Fitriani Choerunnisa
11171013**



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

ABSTRAK**Efek Antihipertensi Ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum L.*) Pada Model Hewan Hipertensi**

Oleh :
Fitriani Choerunnisa
11171013

Pendahuluan: Penyakit kardiovaskular menjadi penyakit yang tingkat kematian yang tinggi salah satunya adalah hipertensi. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa ada hubungan antara hipertensi dengan kejadian kekakuan arteri, terutama pada lansia. *Black garlic* (*Allium sativum*) merupakan suatu produk olahan fermentasi dari bawang putih telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi salah satunya sebagai antihipertensi. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihipertensi dari ekstrak *black garlic* (*Allium sativum L.*) terhadap tekanan darah, elastisitas pembuluh darah, dan sudut QRS-T frontal jantung. Metode: Penelitian ini dilakukan pada model hewan hipertensi tikus wistar jantan sebanyak 24 ekor dibagi secara acak menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok 1 dan 2 (mendapat pembawa obat), kelompok 3 (mendapat captopril 2,5 mg/kg) dan kelompok 4, 5, dan 6 (mendapat suspensi ekstrak BG 50, 100, dan 200 mg/kg). Semua kelompok kecuali kelompok 1 menerima induksi fruktosa 25% dalam air minum, 4% kolesterol dan 0,2% asam kolat dicampurkan sebagai emulsi dalam minyak (200 mg/kgBB), dan suspensi propiltiourasil (12,5 mg/kgBB) selama 28 hari dilanjutkan pada hari ke 14 hingga hari ke 28 (14 hari) dengan pengobatan. Parameter yang diukur adalah tekanan darah, *pulse wave velocity* (PWV), *heart rate* (HR), sudut QRS-T frontal, pengukuran nitrit oksida dalam serum darah pada hari ke 0, 7, 14, 21, dan 28 serta histopatologi ginjal dan aorta. Hasil: Kelompok yang mendapat ekstrak *black garlic* 50, 100, dan 200 mg/kg menunjukkan penurunan tekanan darah dengan disertai peningkatan kadar NO serta memperbaiki elastisitas pembuluh darah dan sudut QRS-T frontal jantung ($p>0,05$). Kesimpulan: Dapat disimpulkan bahwa ekstrak *black garlic* efektif sebagai agen antihipertensi yang memiliki efek memperbaiki kekakuan arteri dan sudut QRS-T frontal yang lebar dan mencegah toksisitas ginjal dari efek fruktosa.

Kata Kunci : Hipertensi, *Black garlic*, Kekakuan arteri, Sudut QRS-T frontal, Nitrit Oksida

ABSTRACT**Antihypertensive Effects of *Black garlic* (*Allium sativum* L.) Extract in Hypertension Animal Models**

By:
Fitriani Choerunnisa
11171013

Introduction: Cardiovascular disease is a high cause of death including hypertension. Epidemiological studies show that there is a link between hypertension and arterial stiffness, especially in the elderly. *Black garlic* (*Allium sativum*) a fermented product of garlic has been widely reported to have pharmacological activities including antihypertensive. **Aims:** This study aims to determine the antihypertensive activity of *black garlic* extract (*Allium sativum* L.). **Method:** This study was conducted on male Wistar rats aged 2-3 months. A total of 24 mice were randomly divided into 6 groups consisting of groups 1 and 2 (receiving drug carriers), group 3 (receiving captopril 2.5 mg/kg), and groups 4, 5, and 6 (receiving suspensions of *black garlic* extract 50, 100, and 200 mg/kg). All groups except group 1 received 25% fructose induction in drinking water, as well as emulsions containing 4% cholesterol and 0.2% colic acid in oil (200 mg/kg), and propylthiouracil suspension (12.5 mg/kg) for 28 days. Test drugs begin to be administered on the 14th day along with induction. The parameters measured are blood pressure, pulse wave velocity (PWV), heart rate (HR), frontal angle of heart QRS-T, and measurement of nitrite oxide in serum on days 0, 7, 14, 21, and 28, as well as renal and aortic histopathology on day 28. **Results:** The group that received *black garlic* extract doses of 50, 100, and 200 mg/kg showed a decrease in blood pressure accompanied by increased levels of NO as well as improvements in arterial stiffness and frontal angle of the heart QRS-T ($p>0.05$). **Conclusion:** *Black garlic* extract is effective as an antihypertensive agent that has cardioprotective effects including improvements in arterial stiffness and frontal QRS-T angle, as well as preventing kidney damage.

Keywords: Hypertension, *Black garlic*, Arterial stiffness, QRS-T frontal angle; Nitrite oxide

LEMBAR PENGESAHAN

Efek Antihipertensi Ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum L.*) Pada Model Hewan Hipertensi

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Fitriani Choerunnisa
11171013**

Bandung, 21 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. Apt. Patonah., M.Si)
NIDN. 0402087302



(Apt. Hendra Mahakam Putra., M.Si)
NIDN. 0408049402

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya Laporan Tugas Akhir ini dapat terselesaikan. Tak lupa shalawat dan salam mudah – mudahan terlimpah curah ke pangkuan 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 Laporan Penelitian Tugas Akhir yang berjudul “Efek Antihipertensi Ekstrak *Black garlic (Allium sativum L)* Pada Model Hewan Hipertensi”. Kelancaran proses menulis laporan akhir tugas akhir ini tidak lepas dari partisipasi dan arahannya hingga terselesaikan laporan tugas akhir ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang setulus tulusnya kepada:

1. Ibu Dr. Apt. Patonah., M.Si selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Apt. Hendra Mahakam Putra., M.S.Farm 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 Dr. Apt. Yani Mulyani., M.Si selaku dosen wali.
3. Laboran FF UBK yang senantiasa membantu melayani fasilitas dalam proses penelitian di Laboratorium Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
4. Ayahanda Atep Latif Hambali, ibunda tercinta Yani Maryani, dan adik tercinta Dimas nurcholik, Gian Fadillah, dan Salwa Afifah Ramadhani yang selalu memberikan dukungan moral, material, serta dukungan semangat yang melimpah. Serta
5. Dini Febrianti yang selalu mendukung dalam penyusunan laporan akhir penelitian.
6. Ria Lestari, Shelin Aolina, Dina Yulia Agustina, Sindi Permatasari, dan Nisa Nur Afifah tanpa kalian kuliah farmasi 4 tahun ga akan seasyik ini.
7. Seluruh rekan seperjuangan Program Studi Strata 1 Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung Angkatan 2017, terutama Kelas FA 1, Team Penelitian Bu Patonah, Zulfy dan Hajar, serta semua pihak yang telah membantu dalam proses pelaksanaan penelitian tugas akhir ini.

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

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

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
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
I.5. Tempat dan Waktu Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Hipertensi	4
II.2. Klasifikasi Hipertensi.....	7
II.3. Tatalaksana Terapi Hipertensi.....	8
II.4. Peran Nitric Oxide (NO) Dalam Regulasi Tekanan Darah	14
II.5. Pulse Wave Velocity (PWV)	15
II.6. Sudut QRS-T Spatial.....	17
II.7. Bawang Putih Tunggal (<i>Allium sativum L.</i>).....	18
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	25
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	26
IV.1. Alat.....	26
IV.2. Bahan.....	26
IV.3. Pengumpulan Bahan dan Determinasi Tanaman	27
IV.4. Karakterisasi Simplisia.....	27
IV.5. Skrining Fitokimia.....	29
IV.6. Pembuatan Ekstrak.....	30
IV.7. Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji	30
IV.8. Penyiapan Induksi.....	31
IV.9. Penyiapan Hewan Uji.....	31

IV.10. Pengujian Studi In Vivo Antihipertensi.....	31
IV.11. Pengukuran Tekanan Darah.....	32
IV.12. Pengukuran Pulse Wave Velocity dan Sudut QRS-T Spatial	32
IV.13. Pengukuran Nitrit Oksida Pada Serum Darah	32
IV.14. Histologi Ginjal.....	34
IV.15. Pengolahan Data.....	34
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
V.1. Identifikasi Tanaman.....	35
V.2. Karakterisasi Ekstrak	35
V.3. Skrining Fitokimia	36
V.4. Pengujian Aktivitas Antihipertensi	37
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	55
VI.1. Kesimpulan.....	55
VI.2. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar 2. 1 Sistem renin – angiotensin – aldosterone dalam modulasi tekanan darah5
Gambar 2. 2 Algoritma Terapi Hipertensi (Population et al., 2014)8
Gambar 2. 3 Sistem pengukuran instrumen PWV pada hewan tikus 16
Gambar 2. 4 Sistem pengukuran instrumen PWV pada hewan tikus 18
Gambar 2. 5 Bawang Putih Siung Tunggal (Ruano et al., 2016).....20
Gambar 2. 6 Hasil Fermentasi Bawang Putih Tunggal (Kimura et al., 2017).....21
Gambar 5. 1 Efek ekstrak black garlic pada kadar nitrit oksida dalam serum darah (μM) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28 setelah pengobatan..... 47
Gambar 5. 2 Efek ekstrak black garlic terhadap nefrotoksisitas.....49
Gambar 5. 3 Resume Komplikasi Hipertensi.....53

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Klasifikasi Hipertensi Untuk Usia >18 tahun	7
Tabel II. 2 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut ESH.....	7
Tabel II. 3 Modifikasi Gaya Hidup Untuk Mengontrol Hipertensi	9
Tabel II. 4 Nama tanaman bawang putih siung tunggal	20
Tabel II. 5 Perbandingan kandungan komponen antara <i>black garlic</i> dengan bawang putih segar (Kimura et al., 2017).....	22
Tabel IV. 1 Kelompok Hewan Uji	31
Tabel V. 1 Hasil Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 70%	35
Tabel V. 2 Hasil Karakterisasi Ekstrak <i>Black garlic</i> (<i>Allium sativum</i> L.).....	36
Tabel V. 3 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada tekanan darah sistolik (mmHg) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28 setelah pengobatan	37
Tabel V. 4 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada tekanan darah diastolik (mmHg) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28 setelah pengobatan	39
Tabel V. 5 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada MAP (mmHg) pada hari ke- 0,7, 14, 21, dan 28 setelah pengobatan	40
Tabel V. 6 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada denyut jantung (beat/min) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28.....	42
Tabel V. 7 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada PWV (cm/det) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28 setelah pengobatan	44
Tabel V. 8 Efek ekstrak <i>black garlic</i> pada sudut QRS-T spatial (°) pada hari ke- 0, 7, 14, 21, dan 28.....	46
Tabel V. 9 Perbedaan efek pada histologi organ ginjal pada semua kelompok selama 28 hari pengobatan	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Determinasi	62
Lampiran 2 Surat Kode Etik	63
Lampiran 3 Perhitungan Pembuatan Sediaan	64
Lampiran 4 Ekstrak Black garlic	66
Lampiran 5 Hewan Uji.....	67
Lampiran 6 Pengukuran Tekanan Darah	68
Lampiran 7 Pengukuran EKG.....	69
Lampiran 8 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	70
Lampiran 9 Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	71
Lampiran 10 Hasil Cek Turnitin	72
Lampiran 11 Chat Dosen Pembimbing.....	73

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
BG	<i>Black garlic</i>
CCB	Calcium Channel Blocker
ECG	Electrocardiogram
MAP	Mean Arterial Pressure
NO	Nitrit Oksida
PPG	Photoplethysmogram
PWV	Pulse Wave Velocity
SAC	S-allylcysteine

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Hipertensi merupakan penyakit yang menimbulkan angka mortalitas serta morbiditas meningkat di Indonesia. Dikatakan seorang menderita hipertensi jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg sedangkan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg pada pemeriksaan berulang. (Unger et al., 2020).

Secara global, diperkirakan 26% dari populasi dunia ialah 972 juta orang mengidap hipertensi, serta prevalensinya diperkirakan bias bertambah menjadi 29% pada tahun 2025 (Kearney et al., 2005). Hipertensi ialah biomarker utama penyakit jantung serta stroke, pemicu utama kematian pertama dan ketiga di seluruh dunia. Komplikasi hipertensi menyumbang 9,4 juta kematian di seluruh dunia setiap tahun bertanggung jawab atas setidaknya 45% kematian disebabkan oleh penyakit jantung (penyakit jantung iskemik), dan 51% kematian disebabkan oleh stroke (GBD 2013 Risk Factors Collaborators, 2015).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (riskesdas) 2018 mengemukakan hasil kejadian hipertensi sebesar 34,1% di Indonesia. Terjadi peningkatan kejadian hipertensi dari tahun 2013, dimana pada tahun 2013 angka kejadian sekitar 25,8%. (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Tiga penyebab utama kematian di Indonesia adalah stroke sebesar (21,2%), penyakit jantung iskemik (8,9%), dan diabetes melitus (6,5%). Faktor risiko di Indonesia termasuk perokok saat ini pada tahun 2011 sebesar 35% yang terdiri dari 67% pria dan 3% wanita, hipertensi pada tahun 2008 sebesar 27,8% yang terdiri dari pria 29,1% dan wanita 26,5%, dan obesitas pada tahun 2008 sebesar 4,8% yang terdiri dari pria 2,6% dan wanita 6,0% (Penelitian and Pengembangan, 2013).

Prevalensi hipertensi semakin meningkat dapat dikaitkan dengan pertumbuhan populasi, penuaan, dan efek perilaku seperti perilaku hidup tidak sehat, tingginya mengkonsumsi alkohol, merokok, kurangnya aktivitas fisik atau olahraga, dan kelebihan berat badan. Hipertensi merupakan penyakit yang dapat dicegah oleh semua orang dengan mengganti pola hidup yang kurang baik menjadi pola hidup yang sehat (Maji, 2019).

Resiko komplikasi dari kardiovaskular ini adalah salah satunya terjadi kekakuan arteri yang diintegrasikan efek buruk jangka panjang dari peningkatan tekanan darah atau hipertensi. Kekakuan arteri dapat terjadi karena hipertensi melalui peningkatan jalur inflamasi, fibrosis, dan hipertrofi pada dinding arteri (James et al., 2014). Perkembangan penyakit selanjutnya setelah terjadi kekakuan arteri dapat menimbulkan *aterosklerosis* sebagai salah satu disfungsi endotel (Hamilton et al., 2007).

Tekanan darah itu sendiri dapat dipengaruhi oleh dua hal yang utama yaitu *cardiac output* (CO) dan resistensi perifer (PR). Selain dua hal tersebut, hipertensi dapat terjadi ketika kelebihan asupan natrium dan sekresi enzim renin yang berlebih sehingga akan mempengaruhi pembentukan angiotensin II yang berlebih. Angiotensin II ini berperan dalam vasokonstriktor kuat, peran dari RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone Sistem*) ini menjadi salah satu penyebab hipertensi itu sendiri. Terdapat 4 kelas obat antihipertensi yang direkomendasikan sebagai terapi awal termasuk diuretik thiazide, ‘*angiotensin-converting enzyme inhibitor*’ (ACEI), ‘*angiotensin receptor blocker*’ (ARBs) dan ‘*calcium channel blockers*’ (CCB). Menurut JNC 8, direkomendasikan untuk target tekanan darah, yang dapat dicapai oleh penderita hipertensi ialah <150/90 mmHg (James et al., 2014).

Bawang putih (*Allium sativum L.*), merupakan anggota family *Alliaceae*. Bawang putih merupakan bahan yang populer di bidang kuliner dan pengobatan tradisional dan modern. Bawang putih memiliki rasa yang kuat dan khas, terdapat berbagai kandungan senyawa bioaktif organosulfur terdiri dari *allicin*, *allicin*, *dial disulfida*, *dial trisulfide*, *S-allylcysteine*, *S-allylmercaptosistein*, *alixin*, ‘*1-propenyl allyl tiosulfat*’, (*E, Z*)-*4,5,9-trithiadodeca-1, 6,11-triene 9-oxide*, *allyl methyl thiosulfonate*. Bawang putih (*Allium sativum L.*) dalam beberapa literatur dilaporkan bahwa memiliki aktivitas sebagai antikanker, antioksidan, antibakteri, antihiperlipidemia, antidiabetes, antikoagulan, pencahar, antiparasit, diuretik, dan efek hepatoprotektif. (Bayan et al., 2014; Ried et al., 2013)

Kekurangan bawang putih segar dibandingkan dengan *black garlic* yaitu bawang putih segar menimbulkan rasa dan bau yang kuat karena kandungan Allicin. Bawang putih segar bisa memicu timbulnya efek samping seperti bau mulut, mual, muntah, kembung, dan diare. Allicin adalah senyawa tidak stabil dalam bawang putih segar yang diubah menjadi senyawa stabil pada kandungan *black garlic* yaitu SAC (*S-allylcysteine*)(Kimura et al., 2017).

Black garlic ialah suatu contoh produk olahan dari bawang putih (*Allium sativum L.*). Dibandingkan dengan bawang putih mentah, *black garlic* memiliki warna hitam yang khas, rasa manis, dan tekstur yang kenyal tanpa bau menyengat. Beberapa bioaktivitas *black garlic* ini dilaporkan memiliki aktivitas sebagai anti kanker, anti obesitas, imunomodulator, hipolipidemia, antioksidan, hepatoprotektif, dan aktivitas neuroprotektif. Namun, tinjauan sistematis terhadap *black garlic* ini masih terbatas baik studi dasar hingga studi klinis (Kimura et al., 2017).

Masyarakat dari negara Asia seperti Jepang, Korea selatan, Thailand telah memproduksi dan mengkonsumsi *black garlic* sebagai makanan tradisional, tetapi pada beberapa decade ini *black garlic* mulai dipasarkan. *Black garlic* yang dihasilkan dari fermentasi seluruh umbi bawang

putih segar dalam kelembaban dan suhu tinggi yang menyebabkan bawang putih segar menjadi warna hitam melalui proses fermentasi pencoklatan non enzimatis. Reaksi yang terlibat adalah reaksi Maillard, oksidasi fenol, dan karamelisasi. Pada proses fermentasi ini tidak hanya karakteristik fisikokimia yang mengalami perubahan, tetapi konsentrasi senyawa bioaktif pun meningkat (Kimura et al., 2017). *Black garlic* memiliki senyawa antioksidan seperti polifenol, flavonoid, turunan tetrahydro- β -karbolin, dan senyawa organosulfur termasuk S-alil-sistein dan S-alil-merkaptosistein lebih tinggi kadarnya dibandingkan dengan bawang putih segar (Choi et al., 2014; Kim et al., 2013).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihipertensi dari ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum* L.) terhadap tekanan darah dan elastisitas pembuluh darah menggunakan metode non invasif pada model hewan hipertensi yang diinduksi fruktosa 25% dalam air minum, 4% kolesterol dan 0,2% asam kolat dicampurkan sebagai emulsi dalam minyak (200 mg/kgBB), dan suspensi propiltiourasil (12,5 mg/kgBB) selama 28 hari dilanjutkan pada hari ke 14 hingga hari ke 28 (14 hari) dengan pengobatan.

I.2. Rumusan masalah

- a. Bagaimana pengaruh ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum* L.) terhadap elastisitas arteri sebagai deteksi dini risiko kardiovaskular pada hipertensi.
- b. Bagaimana pengaruh ekstrak *black garlic* (*Allium sativum* L.) terhadap efek pencegahan kerusakan ginjal sebagai komplikasi penyakit pada hipertensi.

I.3. Tujuan dan Manfaat penelitian

- a. Mengetahui efektivitas dan pengaruh ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum* L.) terhadap elastisitas arteri sebagai deteksi dini risiko kardiovaskular pada hipertensi.
- b. Mengetahui efektivitas dan pengaruh *Black garlic* (*Allium sativum* L.) terhadap efek pencegahan kerusakan ginjal sebagai komplikasi penyakit pada hipertensi.

I.4. Hipotesis penelitian

Ekstrak *Black garlic* (*Allium sativum* L.) diduga dapat menurunkan tekanan darah dan berpengaruh pada elastisitas arteri sebagai deteksi dini risiko kardiovaskular pada hipertensi.

I.5. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana pada bulan Februari – Mei 2021.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Hipertensi

Hipertensi ialah penyakit yang secara sederhana diartikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang terus menerus hal tersebut telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko paling signifikan terhadap penyakit kardiovaskular (DiPiro et al., 2020). Dikatakan seseorang mengidap hipertensi jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg sedangkan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg pada pemeriksaan berulang. (Unger et al., 2020)

Penyebab hipertensi terbagi menjadi dua yaitu:

A. Hipertensi Primer

Hipertensi primer ialah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya. Faktor genetik mungkin yang berperan dalam patogenesis hipertensi ini dengan mempengaruhi hiperaktivitas dari saraf simpatis, sistem renin angiotensin, efek dalam ekskresi natrium, peningkatan Na dan Ca intraseluler (DiPiro et al., 2020).

B. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan dari adanya penyakit lain dan dapat diidentifikasi penyebabnya. Penyebab umum hipertensi sekunder adalah dipicu oleh penyakit ginjal kronis, cushing's syndrome, koartasio aorta, hipertensi renovaskular, dan kelainan akibat penggunaan obat dan alkohol (DiPiro et al., 2020).

Beberapa faktor fisiologis mengontrol tekanan darah dan kelainan faktor ini merupakan yang berkontribusi secara potensial dalam patogenesis hipertensi. Termasuk malfungsi baik humoral (yaitu, sistem renin -angiotensin -aldosterone (RAAS)) atau mekanisme vasodepressor, mekanisme neuronal abnormal, efek pada autoregulasi perifer, dan gangguan pada natrium, kalsium, dan hormon natriuretik (DiPiro et al., 2020).

a. Sistem Renin – Angiotensin - Aldosterone

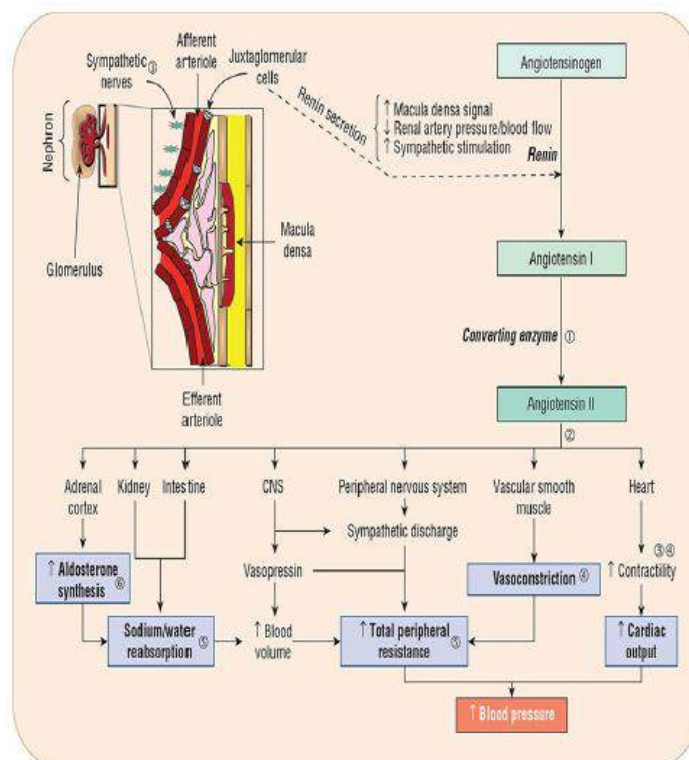
RAAS adalah sistem endogen kompleks yang paling banyak terlibat dalam regulasi tekanan darah arteri. Aktivasi dan regulasi RAAS ini diatur oleh ginjal, RAAS mengatur natrium, kalium, dan volume darah. Oleh karena itu, RAAS secara signifikan mengatur tonus vaskular dan aktivitas sistem saraf simpatis, sehingga RAAS ini paling berpengaruh terhadap regulasi tekanan darah.

Renin merupakan enzim yang disimpan pada sel juxtaglomerular, terletak pada arteriol aferen ginjal. Pelepasan renin dimodulasi oleh beberapa faktor yaitu:

- Faktor internal disebabkan oleh tekanan perfusi ginjal, katekolamin, dan angiotensin II
- Faktor eksternal disebabkan oleh natrium, klorida, dan kalium.

Penurunan natrium dan klorida yang melewati ke tubulus distal akan merangsang pelepasan renin. Katekolamin akan meningkatkan pelepasan renin dengan menstimulasi saraf simpatik pada arterioler aferen yang akan mengaktifkan sel – sel juxtaglomerular (DiPiro et al., 2020).

Renin akan mengkatalis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian akan dikonversi menjadi angiotensin II oleh bantuan enzim yaitu, ‘*angiotensin converting enzyme*’ (ACE). Angiotensin II yang bersirkulasi dapat meningkatkan tekanan darah melalui efek pressor dan volume. Efek pressor termasuk terjadinya vasokonstriksi secara langsung, menstimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, dan terjadi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosterone dari korteks adrenal, yang mengarah ke reabsorpsi natrium dan air yang meningkatkan volume plasma, TPR (*Total Peripheral Resistance*), dan tekanan darah (DiPiro et al., 2020).



Gambar 2. 1 Sistem renin – angiotensin – aldosterone dalam modulasi tekanan darah (DiPiro et al., 2020)

b. Hormon Natriuretik

Hormon natriuretik dapat menyebabkan terganggunya natrium dan kalium ATPase dalam melintasi membran sel. Hal tersebut menyebabkan kelainan pada ginjal dalam menghilangkan kandungan natrium dan menyebabkan peningkatan volume darah. Peningkatan kadar hormon tersebut yang bersirkulasi secara teoritis dapat meningkatkan ekskresi natrium dan air melalui urin. Namun, hormone ini mungkin akan menghalangi transport aktif natrium dari sel otot polos arteriol. Peningkatan konsentrasi natrium intraseluler akan meningkatkan tonus vaskular dan tekanan darah.

c. Regulasi Neuronal

Sistem saraf pusat dan otonom terlibat dalam pengaturan tekanan darah. Terdapat banyak reseptor yang meningkatkan atau menghambat pelepasan norepinefrin. Reseptor presinaptik α (α_2) akan menstimulasi penghambatan pelepasan norepinefrin dan reseptor presinaptik β akan menstimulasi pengeluaran norepinefrin. Stimulasi reseptor α postsynaptic (α_1) pada arteriol dan venula akan menyebabkan vasokonstriksi. Terdapat dua jenis reseptor β postsynaptic yaitu β_1 dan β_2 keduanya terdapat di semua jaringan yang dipersarafi oleh sistem saraf simpatis. Namun, di beberapa jaringan reseptor β_1 mendominasi (misalnya, jantung), dan di jaringan lain reseptor β_2 mendominasi (misalnya, bronkiolus). Stimulasi reseptor β_1 di jantung akan meningkatkan detak jantung dan kekuatan kontraksi, sedangkan stimulasi reseptor β_2 menyebabkan vasodilatasi di arteri dan vena (DiPiro et al., 2020).

d. Komponen Autoregulasi Periphera

Kelainan pada sistem autoregulasi ginjal atau jaringan dapat menyebabkan hipertensi. Kelainan ginjal pada ekskresi natrium dapat terjadi yang kemudian dapat menyebabkan pengaturan ulang proses autoregulasi di jaringan sehingga menghasilkan tekanan darah yang lebih tinggi. Ginjal biasanya akan mempertahankan tekanan darah pada kondisi normal melalui mekanisme adaptif tekanan volume. Ketika terjadi penurunan tekanan darah, ginjal akan merespons dengan meningkatkan retensi natrium dan air yang menyebabkan ekspansi volume plasma yang meningkatkan tekanan darah. Sebaliknya, bila tekanan darah naik di atas normal, ginjal akan meningkatkan ekskresi natrium dan air sehingga akan menurunkan volume plasma dan CO (DiPiro et al., 2020).

e. Mekanisme Endotel Vaskular

Endotel vaskular dan otot polos berperan penting dalam mengatur tonus pembuluh darah dan tekanan darah. Fungsi regulasi dimediasi oleh zat vasoaktif yang disintesis oleh endotel. Defisiensi sintesis lokal zat vasodilatasi (misalnya prostasiklin dan bradykinin) atau zat vasokonstriksi berlebih (misalnya angiotensin II dan endothelin I) berkontribusi pada hipertensi esensial, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular lainnya. Nitrit oksida diproduksi di endothelium, melemahkan epitel vaskular, dan merupakan vasodilator yang sangat kuat (DiPiro et al., 2020).

f. Elektrolit

Asupan natrium yang tinggi dikaitkan dengan hipertensi walaupun mekanisme pasti dimana kelebihan asupan natrium dapat menyebabkan hipertensi belum diketahui. Kekurangan kalsium dan kalium juga berperan dalam patogenesis hipertensi. Kekurangan kalsium dalam makanan secara hipotesis dapat mengganggu keseimbangan antara kalsium intraseluler dan ekstraseluler, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler dan perubahan fungsi pada otot polos pembuluh darah. Asupan tinggi kalium dapat meningkatkan PVR, tetapi signifikansi klinis dan perubahan konsentrasi kalium dalam serum dengan kaitannya dengan tekanan darah tidak jelas. Sementara kalsium dan kalium yang diubah mungkin berperan dalam perkembangan hipertensi (DiPiro et al., 2020).

II.2. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut JNC 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

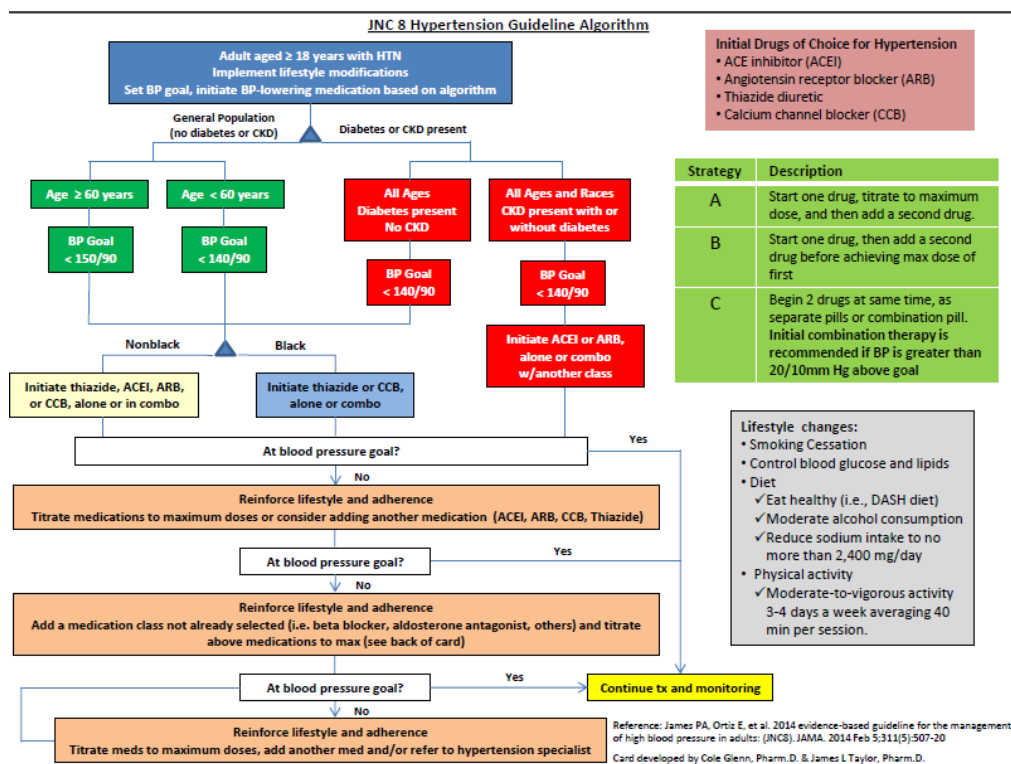
Selain itu, terdapat klasifikasi hipertensi menurut European Society of Hypertension (2013) yang disajikan pada Tabel II.2.

Tabel II. 2 Klasifikasi Tekanan Darah Menurut ESH

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mm/Hg)	Tekanan Darah Diastolik (mm/Hg)
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.3. Tatalaksana Terapi Hipertensi

Tujuan utama dalam terapi hipertensi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat kejadian kardiovaskular (misalnya, serangan jantung, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal). Oleh karena itu, pemilihan spesifik terapi obat antihipertensi harus didasarkan pada bukti yang menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas, bukan hanya penurunan tekanan darah (DiPiro et al., 2020).



Gambar 2. 2 Algoritma Terapi Hipertensi (Population et al., 2014)

II.3.1. Terapi Non Farmakologi

Pasien dengan tekanan darah tinggi atau hipertensi harus memodifikasi gaya hidup. Namun, konsumsi obat antihipertensi tidak boleh dihentikan. Modifikasi gaya hidup dapat memberikan pengurangan tekanan darah sistolik. Selain mengurangi tekanan darah pada pasien hipertensi, kepatuhan pasien terhadap perubahan gaya hidup dapat menurunkan perkembangan penyakit kardiovaskular lainnya. Modifikasi gaya hidup yang direkomendasikan telah terbukti dapat menurunkan tekanan darah tercantum dalam Tabel II.3.

Tabel II. 3 Modifikasi Gaya Hidup Untuk Mengontrol Hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Range Penurunan Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	
		Dengan Hipertensi	Tanpa Hipertensi
Penurunan Berat Badan	Menjaga bobot badan normal (BMI 18,5 – 24,9 kg/m ²), usahakan untuk menurunkan berat badan ≥ 1 kg. Perkiraan pengurangan 1 mmHg dicatat per 1 kg penurunan berat badan	5	2-3
DASH (tipe diet pasien)	Konsumsi diet kaya buah, sayuran, dan makanan dengan kadar total lemak tersaturasi	11	3
Mengurangi Asupan Garam	Kurangi asupan natrium pada makanan sebanyak mungkin, idealnya menjadi 1,5 gr/ hari	5-6	2-3
Aktivitas Fisik	90 -150 menit/minggu Latihan aktivitas aerobik atau dinamis dengan intensitas sedang hingga kuat	5 - 8 aerobik 4 dinamis	2-4 aerobik 2 dinamis
Konsumsi alkohol	Batasi konsumsi alkohol pada pria ≤ 2 gelas/ hari, dan untuk wanita batasi ≤ 1 gelas/hari	4	3

II.3.2. Terapi Farmakologi

Golongan Obat	Nama Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping
ACE Inhibitor	Captopril Lisinopril Benazepril	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 bradykinin, sehingga menurunkan tekanan darah (Berryman, 2000).	Batuk kering, hiperkalemia, angioedema, insufisiensi ginjal (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).
Angiotensin II Antagonis Reseptor	Losartan Eprosartan Candesartan	Menghambat pembentukan Angiotensin II, sehingga terjadi penurunan aktivitas sistem saraf simpatis, penurunan produksi aldosterone, sehingga tekanan darah menurun (Berryman, 2000).	Sangat umum: anemia dan hipoglikemia Tidak umum : angina pektoris, sembelit, kantuk. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)
Calcium Channel Blocker (CCB)	Dihydropyridine: Amlodipine Felodipine Nifedipine	Menghambat kanal Ca ²⁺ dalam sel, sehingga Ca ²⁺ ekstraseluler menurun yang menyebabkan vasodilatasi	Sangat umum: Diare, gangguan sendi, asthenia Tidak umum: Alopecia, cemas, nyeri dada, batuk. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)

Diuretik	Nondihydropyridine: Verapamil Diltiazem		Sangat umum : hipotensi Tidak umum : Vertigo, ginekomastia, gejala ekstrapiramidal. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)
	Thiazide Chlorthalidone Hydrochlorothiazide Indapamide	Menghambat reabsorpsi dan natrium di tubulus distal, menurunkan resistensi perifer dan menurunkan curah jantung	Sangat umum : Sembelit, hipotensi postural, dan ketidakseimbangan elektrolit Tidak umum : Leukopenia dan trombositopenia (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).
	Loop: Bumetanide Furosemide Torsemide	Menghambat reabsorpsi air dan natrium di lengkung henle	Hipokalemia, hyponatremia, dan ketidakseimbangan elektrolit lainnya. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)

	Diuretik hemat kalium: Amiloride Triamterene	Memblok kanal kalium	Hiperkalemia dan ginekomastia. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)
	Antagonis reseptor mineralocorticoide: Eplerenone Spironolactone	Memodulasi tonus vaskular sehingga menghambat sintesis aldosterone dan menghambat penyerapan natrium dalam ginjal.	Umum: Gangguan saluran cerna, ruam kulit, dan hiperkalemia. (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)
Penghambat adrenoreseptor beta (antagonis β2)	Propranolol Atenolol Bisoprolol	Menurunkan frekuensi denyut jantung sehingga akan menurunkan curah jantung. Menghambat pembentukan renin, sehingga menurunkan pembentukan angiotensin II	Umum: Bradikardia, gagal jantung, dan hipotensi (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).

Vasodilator	Isosorbide dinitrate Hidralazin Minoxidil	Relaksasi otot polos vaskular, sehingga resistensi perifer dan tekanan darah menurun.	Umum: Gangguan pericardial, edema, dan takikardia (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).
α_1-blockers	Doxazosin Prazosin Terazosin	menghambat penyerapan pembuluh darah perifer, yang menyebabkan vasodilatasi.	Umum : sakit kepala, vertigo, dan hipotensi (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).
Central α_2-agonist	Clonidine Metildopa	Menstimulasi reseptor α_2 -adrenergik di otak, yang mengurangi aliran simpatis dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal.	Umum : retensi cairan, mulut kering, dan bradikardia (goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019).

II.4.Peran Nitric Oxide (NO) Dalam Regulasi Tekanan Darah

II.4.1.Biosintesis Nitric Oxide (NO)

Nitrit oksida adalah neurotransmitter, neuromodulator dan vasodilator yang terlibat dalam regulasi mekanisme neuroendokrin dan respon kardiovaskuler terhadap penyebab stres. Nitrit oksida dikenal sebagai zat vasodilatasi paling kuat (faktor relaksasi yang dilepaskan dari endotelium) yang berpartisipasi dalam modulasi resistensi pembuluh darah, fungsi jantung dan regulasi tekanan darah.(Puzserova and Bernatova, 2016).

NO (nitrit oksida) dihasilkan dari L-arginin melalui sintase NO endothelial (eNOS) yang memetabolisme L-arginin menjadi NO. NO akan merangsang *guanylyl cyclase* untuk membentuk *3',5'-cyclic guanosine monophosphate*, yang menghasilkan vasodilatasi sel otot polos pembuluh darah, mencegah proses adhesi dan agregasi platelet, dan penggunaan efek anti-inflamasi, antiproliferative, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga memberikan perlindungan dari aterosklerosis (Hermann et al., 2006).

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 enzim tersebut memiliki peran yang terpisah dan lokalisasi jaringan yang berbeda (Fantacuzzi et al., 2016).

II.4.2.Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)

Gen *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) pada manusia terletak pada kromosom 7q (Zhao et al., 2015) dan paling banyak terdapat pada sel endotel namun juga terdapat di *blood platelets*, jaringan seperti epitel ginjal, sel mast (Austin and Katusic, 2020). eNOS telah diidentifikasi sebagai molekul utama dalam aktivasi dan proliferasi sel yang berperan penting di pusat hemostasis endotel. Aktivitas eNOS lebih dominan terjadi pada sistem kardiovaskular (Förstermann and Sessa, 2012). NO yang dihasilkan oleh eNOS berfungsi dalam mempertahankan aliran dan tekanan darah normal. Penghambatan NO merupakan mekanisme utama pada pathogenesis gangguan vaskuler yang mempengaruhi pembuluh darah otak dan pembuluh darah tepi (Austin and 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 inisiasi dan perkembangan aterosklerosis, hipertensi, dan penyakit jantung koroner (Katusic and Austin, 2014).

II.4.3.Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)

Neuronal Nitric 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 and Sessa,

2012). NO yang dihasilkan nNOS berperan dalam neurogenesis dan regulasi jalur sinyal sinaptik seperti glutaminergic, kolinergik, dan dopaminergic. NO yang terbentuk di CNS oleh nNOS terlibat dalam regulasi sentral tekanan darah. Blockade aktivitas nNOS di medulla dan hipotalamus akan menyebabkan hipertensi sistemik (Toda et al., 2009).

II.4.4. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)

iNOS diinduksi oleh endotoksin yang merupakan produk mikroba, seperti lipopolisakarida (LPS) dan sitokin inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α dan interferon- γ (INF- γ) dalam makrofag dan beberapa sel lain (Hämäläinen et al., 2007). Produksi NO dalam jumlah besar menyebabkan respon terhadap rangsangan inflamasi dan memediasi efek destruktif serta mewakili prinsip sitotoksik utama dari sel – sel tersebut (Lee et al., 2017).

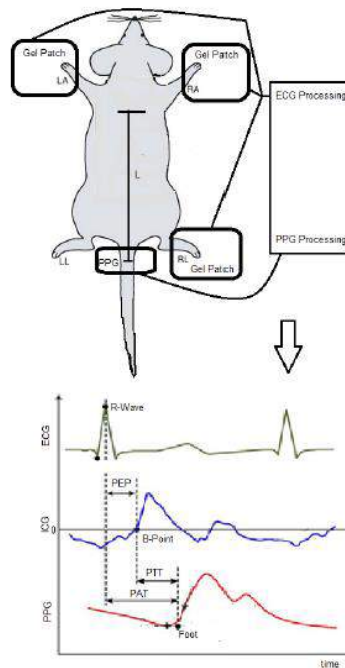
II.5. Pulse Wave Velocity (PWV)

Kecepatan denyut gelombang (*Pulse Wave Velocity*) merupakan indeks penting untuk mengetahui risiko gangguan kardiovaskular dan digunakan untuk deteksi dini pada kemungkinan terjadinya faktor risiko tersebut. PWV menggambarkan kecepatan denyut darah melakukan perjalanan dari satu titik ke titik lain dalam tubuh manusia. Setiap jantung berdenyut, terdapat gelombang melakukan perjalanan dari jantung dinding arteri di aliran darah. Pengukuran denyut nadi ini merupakan metode *non-invasive* (Zakaria and Hasimun, 2017).

Perbedaan tekanan di dalam arteri akan mempengaruhi pergerakan dinding arteri, ketika tekanan meningkat maka pergerakan dinding arteri menurun. Dengan mengukur tekanan darah dan kecepatan radial dinding arteri menurun. Dengan mengukur tekanan darah dan kecepatan radial dinding arteri, memungkinkan untuk mengetahui modulus elastisitas dinding arteri. Elastisitas arteri ditentukan sebagai rasio perubahan volume untuk mengubah tekanan. Persamaan ini digunakan untuk menghitung elastisitas arteri (Zakaria and Hasimun, 2017).

Pengukuran PWV dengan metode *non-invasive* menggunakan sensor *electrocardiogram* (ECG) dan *photoplethysmogram* (PPG). ECG mengukur beda potensial antara lengan kiri dan kanan dengan menggunakan kaki kanan sebagai acuan umum. Potensi yang berbeda disebabkan oleh kontraksi otot jantung. Puncak sinyal ECG (R-Wave) digunakan sebagai titik waktu referensi untuk menandai waktu kontraksi ventrikel untuk memompa darah keluar dari jantung. Sensor PPG ditempatkan di pangkal ekor untuk mengukur perubahan volume darah. Kaki sinyal PPG digunakan sebagai titik waktu referensi kedua untuk menandai waktu datangnya darah yang dipompa dari jantung (Zakaria and Hasimun, 2017).

Sensor PPG memiliki kemampuan untuk mengukur perubahan volume darah yang ditempatkan pada pangkal ekor. Sinyal dari sensor PPG digunakan sebagai referensi kedua titik waktu acuan kedua untuk menandai waktu masuknya darah yang dipompa dari jantung. Hasil yang didapat dari sensor EKG dan PPG dapat dilihat pada gambar berikut (Zakaria and Hasimun, 2017).



Gambar 2. 3 Sistem pengukuran instrumen PWV pada hewan tikus

(Zakaria and Hasimun, 2017)

PWV dihitung dengan membagi jarak (*L*) dengan waktu propagasi (*PPT*) dengan membandingkan bentuk gelombang EKG dan PPG pada waktu kedatangan denyut nadi (*PAT*). *PAT* adalah durasi waktu dari titik referensi pertama (*R-wave* pertama) ke titik referensi kedua (*foot of PPG*). Dibutuhkan durasi waktu singkat dari titik ketika kontraksi ventrikel ketika darah benar – benar keluar dari katup jantung. Durasi singkat ini disebut periode pra ejsksi (*PEP*). Kardiografi impedansi (*ICG*) dapat digunakan untuk mengukur waktu ketika darah benar – benar keluar dari jantung (*B-point*). Nilai *PEP* untuk hewan sekitar 15 ms dan relatif tidak berubah dengan perubahan kekakuan pembuluh darah. Waktu propagasi adalah waktu antara tekanan awal tekanan darah/volume bentuk gelombang dari jantung ke dasar ekor (*Pulse Transit Time = PTT*) (Zakaria and Hasimun, 2017).

PWV dihitung dengan rumus berikut:

$$PWV = \frac{L}{PAT - PEP} \dots\dots\dots \text{Persamaan II.1}$$

Dimana panjang segmen arterial (*L*) diukur dengan menggunakan penggaris dari posisi jantung yang mengarah ke posisi sensor PPG di pangkal ekor. *PEP* untuk tikus diperkirakan 15 ms.

Hubungan nilai PWV dengan kekakuan pembuluh darah dapat dinyatakan dalam persamaan Moens – Kortweg berikut ini:

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{2rp}} \dots \dots \dots \text{Persamaan II.2}$$

Dimana E adalah modulus dinding, h tebal dinding, r jari – jari pembuluh darah, dan p adalah densitas pembuluh darah. Nilai rata – rata pengukuran elastisitas pembuluh darah untuk tikus normal sekitar 300 – 500 cm/s. sedangkan hasil pengukuran elastisitas pembuluh darah untuk tikus normal berumur 1 – 3 bulan yaitu 480 cm/s (Zakaria and Hasimun, 2017).

II.6.Sudut QRS-T Spatial

Sudut QRS-T merupakan parameter penting dalam prediksi penyakit gangguan jantung hal tersebut berlaku untuk sudut frontal dan spatial. Sudut spatial QRS-T umumnya berasal dari *vectorcardiogram* (VCG) yang dapat dibangun dengan menggunakan sistem *orthogonal Frank leads* atau *transformed from standard 12-lead ECG*. Sudut QRS-T didefinisikan sebagai puncak atau arah rata – rata gelombang T relatif terhadap gelombang QRS (Zakaria and Hasimun, 2019).

Sudut QRS-T frontal adalah proyeksi dari sudut spasial tiga dimensi ke dalam bidang frontal. Sudut spatial QRS-T yang lebar berkorelasi dengan gangguan aritmia pada pria dan wanita. Sudut spatial QRS-T ditemukan meningkat pada pasien hipertensi yang menunjukkan perubahan repolarisasi pada penelitian hipertensi sistemik (Zakaria and Hasimun, 2019).

Metode pengukuran sudut QRS-T spatial menggunakan metode *frontal ECG leads*. Perolehan EKG 12-lead pada tikus sukar dilakukan, terutama untuk precordial leads (6 leads). Dengan menggunakan *limbs leads* (4 legs) 3 leads utama termasuk *lead I*, *lead II* dan *lead III* dapat direkam. Empat elektroda ditempatkan di kedua lengan dan tungkai. *Lead I* mengukur perbedaan potensial antara kedua lengan. Elektroda di kaki kanan berfungsi sebagai elektroda referensi untuk keperluan perekaman. *Lead II* memiliki elektroda positif di kaki kiri dan elektroda negatif di lengan kanan. *Lead III* memiliki elektroda positif di kaki kiri dan elektroda negatif di lengan kiri. *Lead aVF*, *aVR* dan *aVL* yang ditambahkan dapat diturunkan dari tiga main lead seperti yang dipaparkan dalam persamaan II.3 sampai persamaan II.5. *Lead II* dipilih sebagai sumbu x untuk VCG yang dibangun pada bidang frontal. Sumbu y diturunkan dari kombinasi linier *Lead I* dan *III* seperti yang diberikan pada persamaan (persamaan II.3). Sumbu ini juga sejajar dengan kabel tambahan di lengan kiri (*aVL*) (Zakaria and Hasimun, 2019).

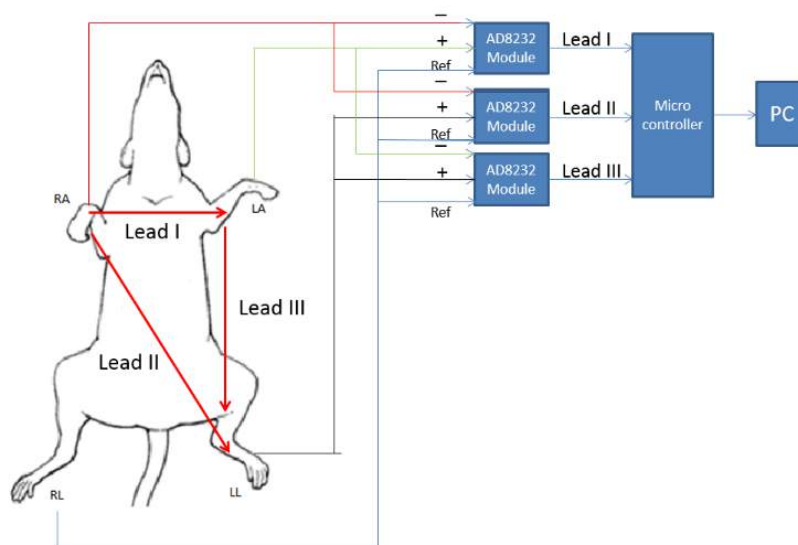
Persamaan *Lead aVF*, *aVR* dan *aVL*:

$$aVF = \frac{1}{2} (II + III) \dots \dots \dots \text{Persamaan II.3}$$

$$aVR = -1/2 (I + III) \dots \dots \dots \text{Persamaan II.4}$$

$$aVL = \frac{1}{2} (I - III) \dots \dots \dots \text{Persamaan II.5}$$

Metode akuisisi EKG. Denyut jantung untuk tikus adalah antara 300 – 600 denyut per menit atau rentang frekuensi 5 – 10 Hz. Sinyal diperoleh dengan menggunakan 3 modul EKG. Elektroda EKG (tambahan gel) ditempatkan di kedua kaki kiri dan kanan depan dan belakang hewan uji. Kombinasi rekaman bipolar dengan 3 modul EKG ditunjukkan seperti gambar dibawah ini. Sinyal EKG diteruskan ke converter analog digital. Sinyal digital direkam oleh PC pada 1000 sampel/detik selama 10 detik. Dalam 10 detik perangkat merekam sekitar 50 hingga 100 detak jantung untuk analisis lebih lanjut. EKG yang direkam disimpan dalam file teks dengan format CSV (Zakaria and Hasimun, 2019).



Gambar 2. 4 Sistem pengukuran instrumen PWV pada hewan tikus

(Zakaria and Hasimun, 2017)

II.7. Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum L.*)

II.7.1. Sejarah Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum L.*)

Bawang putih (*Allium sativum*) termasuk tanaman budidaya tertua. Bawang putih telah digunakan sebagai bumbu, makanan, dan obat oleh masyarakat selama lebih dari 4000 tahun, dan merupakan obat yang paling banyak diteliti (Khorshed Alam et al., 2016).

Bawang putih (*Allium sativum*), family *Liliaceae* merupakan bumbu yang umum digunakan sebagai penyedap rasa dan obat tradisional. Banyak didokumentasikan sebagai pilihan terapi medis untuk pengobatan berbagai penyakit di antara orang mesir. Bawang putih memiliki peran dalam pengobatan kardiovaskular, antibiotik, anti kanker, anti – inflamasi, dan hipoglikemik. (C et al., 2013)

Varietas bawang putih tersebar dengan berbagai nama. Bawang putih merupakan keturunan dari *Allium longicuspis*. “Wild garlic”, “crow garlic”, dan “field garlic” di Inggris adalah anggota spesies “*Allium ursinum*”, “*Allium vineale*”, dan “*Allium oleraceum*”. Di Amerika Utara, “*Allium vineale*” dan *Allium canadense* (meadow garlic/wild onion) adalah gulma

yang umum ditemukan di ladang. *Elephant garlic* merupakan salah satu bawang putih yang paling terkenal (*Allium ampeloprasum*). Bawang putih siung tunggal (*solo garlic*) berasal dari provinsi Yunnan, Cina (Sethi et al., 2014).

Bawang putih siung tunggal merupakan bawang putih yang hanya terdiri dari satu siung karena tumbuh dilingkungan yang tidak sesuai. Bawang putih siung tunggal mengandung senyawa aktif sebanyak 5 – 6 siung bawang putih biasa. Senyawa aktif dalam satu siung bawang putih relatif tinggi dibandingkan dengan bawang putih biasa karena semua zat terkumpul dalam satu siung. Dengan demikian, bawang putih siung tunggal bisa lebih berkhasiat dengan bawang putih biasa (Gofur, 2019).

II.7.2. Morfologi Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum* L.)

II.7.2.1. Deskripsi Botani

Bawang putih adalah umbi lapis yang tumbuh setinggi 1,2m (4 kaki). Bawang putih secara keseluruhan disebut siung yang beratnya kurang lebih 1 gram. Umbi majemuk hanya bagian yang dimakan dan digunakan untuk tujuan pengobatan (Sethi et al., 2014).

II.7.2.2. Umbi

Bawang putih siung tunggal (*solo garlic*), memiliki ukuran siung berbeda – beda dari kira – kira 25 sampai 50 mm. memiliki rasa lembut dan sedikit wangi. Wujudnya agak mirip dengan bawang acar, dengan kulit putih dan sering kali garis – garis ungu. Bawang putih siung tunggal mempunyai keunggulan dibandingkan dengan bawang putih biasa karena sangat mudah dikupas (Sethi et al., 2014).

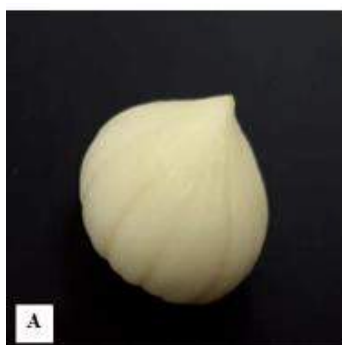
II.7.2.3. Daun

Empat sampai dua belas daun berbentuk pedang yang menempel pada batang bawah tanah (Khorshed Alam et al., 2016).

II.7.2.4. Bunga

Tersimpan dalam kelompok padat dan bulat pada tangkai bunga hingga panjang 25 cm. mahkota bunga muda tertutup sepasang bracts yang berparuh panjang, yang menjadi tipis dan terbelah untuk menampakkan bunganya. Tangkai bunga muncul dari titik yang sama. Bunga berwarna putih kehijauan atau merah muda dengan segmen perianth (sepal dan kelompok) dengan panjang sekitar 3 mm (Khorshed Alam et al., 2016).

II.7.3. Klasifikasi Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum L.*)



Gambar 2. 5 Bawang Putih Siung Tunggal (Ruano et al., 2016)

Klasifikasi bawang putih siung tunggal (*Allium sativum L.*) (Khorshed Alam et al., 2016)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivision	: <i>Spermatophyta</i>
Division	: <i>Magnoliophyta</i>
Class	: <i>Equisetopsida</i>
Subclass	: <i>Magnoliidae</i>
Superorder	: <i>Liliana</i>
Order	: <i>Asparagales</i>
Family	: <i>Liliaceae / Amaryllidaceae</i>
Genus	: <i>Allium</i>

II.7.4. Nama Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum L.*)

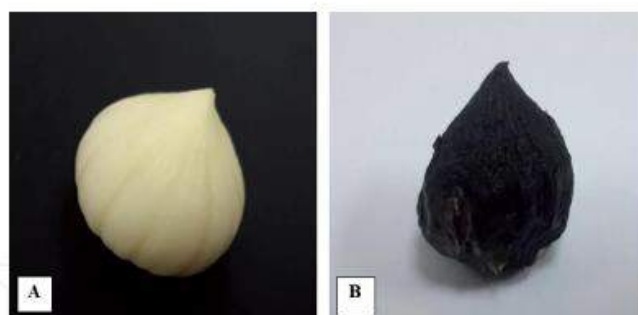
Tabel II. 4 Nama tanaman bawang putih siung tunggal

(Khorshed Alam et al., 2016)

Negara	Nama Negara
Sanskrit	Lasuna, Rosona, Yovanesta
Ingris	Garlic, poorman's treacle
Bangali	Rosum
Hindi	Lashan, lahsun
Arab	Saun Taum
Jerman	Knoblauch, Lauch
Greek	Allidion, Skorodon
Italia	Aglia
Cina	Syun tauh
Urdu	Lehsun
Malaysia	Veluthulli

II.7.5. Fermentasi Bawang Putih Tunggal (*Allium sativum L.*)

Proses fermentasi bawang putih hitam diproses secara beragam tergantung pada suhu, kelembaban relatif, waktu, dan bahan. Dalam studi sebelumnya (Zhang et al., 2016), memproduksi bawang putih hitam dari berbagai perlakuan termal dari suhu 60° hingga 90°C dan dihasilkan kesimpulan bahwa suhu yang lebih tinggi dapat mempersingkat waktu kematangan dan skor sensorik bawang putih hitam yang difermentasi pada suhu 70°C (Zhang et al., 2016).



Gambar 2. 6 Hasil Fermentasi Bawang Putih Tunggal (Kimura et al., 2017)

Berdasarkan evaluasi sensori, kualitas *black garlic* (BG) lebih baik dan warna hitamnya homogen antara suhu 70°C dan 80°C. Meskipun *black garlic* (BG) diproduksi lebih cepat pada suhu 90°C, BG menghasilkan rasa yang tidak ideal, seperti rasa pahit dan asam. Pada suhu 60°C, warna bawang putih tidak seluruhnya hitam, jadi 60°C, juga bukan kondisi yang ideal untuk proses fermentasi (Zhang et al., 2016).

Kandungan gula pereduksi juga dianggap menjadi faktor penting selama proses penuaan. Beberapa jenis gula dan asam amino diperlukan untuk reaksi Maillard (Kimura et al., 2017). Kadar gula pereduksi secara bertahap meningkat pada 60°C dan 70°C selama keseluruhan proses, yang berarti pada suhu tersebut laju pembentukan gula reduksi lebih cepat dari laju konsumsinya. Meskipun kandungan gula reduksi meningkat pada suhu tinggi, pada kasus fermentasi pada suhu 80°C dan 90°C, BG tidak memiliki rasa manis yang sesuai (Zhang et al., 2016). Salah satu senyawa antioksidan utama dalam BG adalah 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF), dan juga merupakan produk antara yang penting dalam reaksi Maillard (Zhang et al., 2016).

II.7.6. Komponen Fitokimia Bawang Putih Tunggal dan *Black garlic* (*Allium sativum L.*)

Bawang putih segar mengandung sekitar 63% air, 28% karbohidrat, 2,3% senyawa organosulfur, 2% protein (*alliinase*), 1,2% asam amino (arginin), dan 1,5% serat (Santhosha et al., 2013). Bawang putih segar yang tidak diolah juga mengandung g-glutamylcysteines

(Amagase et al., 2018). Senyawa ini dapat dihidrolisis dan dioksidasi menjadi allicin yang terakumulasi secara alami pada saat penyimpanan bawang putih pada keadaan suhu dingin. Setelah bawang putih mengalami proses seperti terjadi pemotongan, dehidrasi, atau konsumsi untuk makanan alliinase dengan cepat akan melisiskan *cytotoxic cysteine sulfoxides* (alliin) untuk membentuk *cytotoxic and odoriferous alkyl alkane-thiosulfinates* yang berbau seperti allicin (Corzo-martí et al., 2007). Allicin akan berkontribusi pada rasa khas bawang putih. Allicin dan tiosulfinat lainnya segera terurai menjadi senyawa lain seperti *diallyl sulfide*, *diallyl disulfide*, dan *diallyl trisulfide*, *dithiins* dan *ajoene* (Corzo-martí et al., 2007). Bawang putih hitam (*Black garlic*) memiliki kandungan senyawa antioksidan yang tinggi seperti polifenol, flavonoid, turunan *tetrahydro-β-karbolin*, dan senyawa organosulfur, termasuk *S-allyl-cysteine* dan *S-allyl-mercapto cysteine*. Pada tabel merupakan perbandingan kandungan komponen antara bawang putih hitam dengan bawang putih segar (Ruano et al., 2016).

Tabel II. 5 Perbandingan kandungan komponen antara *black garlic* dengan bawang putih segar (Kimura et al., 2017)

	Komponen <i>black garlic</i> dibandingkan dengan bawang putih segar	Konsentrasi awal
Kadar air dan gula	Meningkat 1,88 – 7,19/fold	450 mg/g
Polyphenol	Meningkat 4,19/fold	13,91 mg GAE/g
Flavonoid	Meningkat 4,77/fold	3,22 mg RE/g
Amandori & Heyns	Meningkat 40 – 100/fold	10 µg/g
Fructan	Menurun 0,15 – 0,01/fold	580 mg/g
Leucine	Meningkat 1,06/fold	58,62 mg/100 g
Isoleucine	Meningkat 1,67/fold	50,04 mg/100 g
Cysteine	Menurun 0,58/fold	81,06 mg/100 g
Phenylalanine	Meningkat 2,43/fold	55,64 mg/100 g
Tyrosine	Menurun 0,18/fold	449,95 mg/100 g
Keterangan	: GAE : Gallic acid equivalents	RE : Rutin equivalents

II.7.7. Aktivitas Farmakologi Bawang Putih Tunggal dan *Black garlic* (*Allium sativum* L.)

Komponen biologis aktif dari bawang putih segar maupun bawang putih hitam adalah allicin dan turunannya. Bawang putih telah digunakan sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit dan kondisi yang berhubungan dengan jantung dan sistem peredaran darah termasuk tekanan darah tinggi (hipertensi), hiperlipidemia, penyakit jantung koroner, serangan jantung, dan aterosklerosis (Khorshed Alam et al., 2016).

a. Anti kanker

Aktivitas antikanker pada tanaman bawang putih segar maupun bawang putih hitam adanya senyawa organosulfur seperti DAS, DADS, dan DATS bekerja dengan cara menghentikan siklus sel kanker. mekanisme efek anti kanker bawang putih hitam pada berbagai jenis penyakit kanker bermacam – macam terdiri dari induksi apoptosis, penghentian siklus sel, dan penghambatan pertumbuhan dan invasi tumor (Ruano et al., 2016).

b. Anti hiperlipidemia

Ekstrak bawang putih hitam menunjukkan aktivitas sebagai antihiperlipidemia yang disebabkan oleh tinggi lemak. Dalam karya Ha, mengamati efek penurunan bawang putih hitam pada tingkat plasma lipid total, kolesterol total, dan trigliserida. Sebaliknya, kolesterol HDL kelompok bawang putih hitam lebih tinggi dibandingkan kelompok diet tinggi lemak (Ha et al., 2015).

c. Anti Obesitas

Obesitas merupakan masalah yang mengancam kesehatan masyarakat pada negara maju yang menyebabkan sindrom metabolik dan penyakit kronis. Bawang putih hitam menunjukkan aktivitas anti-obesitas yang signifikan. Pada tahun 2015, Ha et al menunjukkan bahwa diet yang dilengkapi dengan ekstrak bawang putih hitam tidak hanya dapat menurunkan berat badan tetapi juga menurunkan kandungan lemak ginjal dalam model hewan tinggi lemak (Ha et al., 2015).

d. Anti oksidan

Bawang putih hitam mengandung senyawa antioksidan yang melimpah termasuk polifenol, flavonoid, S-allyl-cysteine, dan produk antara antioksidan yang berasal dan reaksi Maillard. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bawang putih tidak hanya penangkal radikal bebas secara in vitro tetapi juga mengaktifkan enzim antioksidan secara in vivo. Wang dan Sun melaporkan bahwa ekstrak etanol bawang putih hitam memiliki efek menghambat radikal DPPH yang identik dengan vitamin C dalam konsentrasi 200 dan 250 µg/ml. Ekstrak bawang putih hitam dapat menurunkan konsentrasi malondialdehid (MDA) dalam serum, produk akhir peroksida lipid dan meningkatkan aktivitas serum superoksida dismutase (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GSH-Px) pada model tikus kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh *benzene bromide* (Wang and Sun, 2017).

e. Anti inflamasi

Peradangan adalah proses dimana sistem imun merespons cedera, infeksi, dan racun. Peradangan berperan penting tidak hanya dalam proses penyembuhan dan perbaikan luka tetapi juga dalam melindungi tubuh dari virus dan bakteri. Baru – baru ini, beberapa laporan menunjukkan aktivitas bawang putih hitam sebagai antiinflamasi, Ekstrak

bawang putih hitam dalam air dapat menghambat produksi nitrat oksida (NO) dan sitokin proinflamasi, termasuk tumor necrosis factor α (TNF α) dan prostaglandin PGE₂, serta menekan ekspresi NO sintase dan TNF α dan siklooksigenase-2 melalui mekanisme mitogen terkait protein kinase aktif dan faktor nuklir-factor B dalam makrofag murine yang distimulasi liposakarida (LPS). Selain itu, suplemen ekstrak bawang putih hitam menghambat produksi serum TNF α , interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 β dan mencegah tikus dari kematian akibat LPS (Kim et al., 2014).

f. Efek neuroprotektif

Berbagai literatur yang berkembang menunjukkan bahwa bawang putih hitam memiliki efek menguntungkan bagi memori dan sistem saraf melalui efek anti amnestik, peningkatan gangguan kognitif, dan pencegahan dari peradangan saraf dan neurotoksisitas. Dalam studi sebelumnya, menunjukkan bahwa ekstrak etanol bawang putih hitam telah mewujudkan perlindungan yang kuat dari korteks prefrontal medial murine dari stress oksidatif yang diinduksi monosodium glutamate melalui peningkatan kinerja memori kerja dan pencegahan neuron pyramidal dari modifikasi struktur saraf (Nurmasitoh et al., 2018).

g. Efek hepatoprotektif

Hati adalah organ vital yang melakukan detoksisitas, biosintesis protein, dan produksi biokimia pencernaan. Bawang putih hitam telah terbukti melindungi hati dari efek samping termasuk hepatotoksisitas dan apoptosis siklofosfamid, obat anti kanker. Ahmed menunjukkan bahwa suplemen bawang putih hitam dengan dosis 200 mg/kgBB memulihkan perubahan histologis, kerusakan DNA, dan perubahan parameter biokimia darah (bilirubin, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST)) serta meningkatkan antioksidan hati (Ahmed, 2018)

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Pengujian aktivitas antihipertensi dengan mekanisme perbaikan elastisitas pembuluh darah, denyut jantung dilakukan pada model hewan hipertensi yang diinduksi oleh fruktosa 25% dalam air minum, 4% kolesterol dan 0,2% asam kolat dicampurkan sebagai emulsi dalam minyak (200 mg/kgBB), dan suspensi propiltiourasil (12,5 mg/kgBB) selama 28 hari dan dilanjutkan dengan treatment selama 14 hari secara in vivo. Metode penelitian yang pertama dilakukan yaitu pengumpulan bawang putih hitam (*Allium sativum L.*) dilakukan karakterisasi simplisia dan skrining fitokimia. Selanjutnya dilakukan ekstraksi dari bawang putih hitam sebagai obat uji yang akan diberikan pada model hewan hipertensi. Metode yang digunakan adalah model eksperimental menggunakan 24 tikus wistar jantan yang secara acak dibagi kedalam 6 kelompok, pada masing – masing kelompok terdiri dari 4 hewan uji. Perlakuan dilakukan selama 28 hari terbagi ke dalam 28 hari induksi dan 14 hari berikutnya *treatment* atau pengobatan.

Pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik dilakukan pada hari ke 0,7,14,21, dan 28 menggunakan metode non-invasive “CODA[®] Kent Scientific Corporation” yang dapat membaca tekanan darah sistolik dan diastolik. (Wang et al., 2017).

Pengukuran PWV dilakukan dengan menggunakan metode non-invasive (Zakaria and Hasimun, 2017). Pengukuran PWV dilakukan sesuai dengan metode yang telah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya. Pengukuran kekakuan arteri dilakukan pada hari ke 0,7,14,21, dan 28.

Pengukuran NO (*Nitric Oxide*) dilakukan dengan menggunakan serum darah tikus uji ini dilakukan dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 300 – 600 nm menggunakan pereaksi Griess yang dapat mendeteksi kandungan nitrit dalam serum. (Garmana et al., 2018).

Setelah selesai dilakukan pengukuran tekanan darah, PWV, dan pengambilan darah untuk sampel pengukuran NO maka tiap 1 ekor perwakilan kelompok diambil organ ginjal untuk dilakukan histologi organ menggunakan pewarna HE yang dilakukan di Laboratorium Ilmu Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani (UNJANI), Bandung.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan desain analisis varians (ANOVA, $p < 0,05$).