

DISERTASI

UJI EFEK ANTIHIPERTENSI EKSTRAK BIJI BELIGO (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) BERDASARKAN PEMERIKSAAN EKSPRESI mRNA GEN NITRAT OKSIDA, ANGIOTENSIN II, ENDOTELIN-1 PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI L-NAME

Antihypertensive effect of benincasa hispida (Thunb.) Cogn. seed extract based on angiotensin ii, endotelin-1 and nitric oxide genes mRNA expression of rats hypertension l-name induced



**NUR ALIM
C013191015**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI EFEK ANTIHIPERTENSI EKSTRAK BIJI BELIGO
(*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) BERDASARKAN PEMERIKSAAN EKSPRESI mRNA
GEN NITRAT OKSIDA (NO) ANGIOTENSIN II, ENDOTELIN-1 PADA TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) YANG DIINDUKSI L-NAME**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor
Dalam Bidang Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

NUR ALIM

C013191015

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

DISERTASI

UJI EFEK ANTIHIPERTENSI EKSTRAK BIJI BELIGO (*Benincasa Hispida* (Thunb.) Cogn.) BERDASARKAN PEMERIKSAAN EKSPRESI mRNA GEN NITRAT OKSIDA, ANGIOTENSIN II, ENDOTELIN-1 PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YG DIINDUKSI L-NAME

ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF BENINCASA HISPIDA (Thunb.) Cogn. SEED EXTRACT BASED ON ANGIOTENSIN II, ENDOTELIN-1 AND NITRIC OXIDE GENES mRNA EXPRESSION OF RATS HYPERTENSION L-NAME INDUCED

Disusun dan diajukan
Oleh

Nur Alim
C013191015

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 12 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001

Co. Promotor

Co. Promotor

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K)
Nip.19700821 199903 1 001

Prof. Dr. M. Natsir Dide, M.Si, Apt
Nip.19500817 197903 1 003

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Nur Alim**
Nomor Pokok : C013191015
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Biji Beligo (*Benincasa Hispida* (Thunb.) Cogn.) Berdasarkan Pemeriksaan Ekspresi mRNA Gen Nitrat Oksida, Angiotensin II, Endotelin-1 Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yg Diinduksi L-NAME**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Desember 2022
Yang menyatakan,


Nur Alim

DAFTAR TIM PENGUJI

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., SpPD-KGH,SpGK(K) (Promotor/Penguji)
2. dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D., Sp.GK (K) (Ko-Promotor I/Penguji)
3. Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si., Apt (Ko-Promotor II/Penguji)
4. Prof. Dr. Mustofa, M.Kes., Apt (Anggota/Penguji Eksternal)
5. Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D, Apt (Anggota/Penguji)
6. dr. Gita Vita Soraya, Ph.D (Anggota/Penguji)
7. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH, FINASIM (Anggota/Penguji)
8. Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt (Anggota/Penguji)
9. Yulia Yusrini Djabir, M.Si., M.BM.Sc., Ph.D., Apt (Anggota/Penguji)

PRAKATA

Segala puji bagi Allah Subhanahu Wata'ala yang senantiasa melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini yang berjudul Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Biji Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) berdasarkan Pemeriksaan Ekspresi mRNA Gen Nitrat Oksida, Angiotensin II, Endotelin-1 pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi L-NAME. Salawat dan salam senantiasa penulis curahkan kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wasallam beserta keluarga, sahabat serta para pengikutnya. Penulis menyadari dengan sepenuh hati bahwa disertasi ini dapat terselesaikan berkat dukungan dari berbagai pihak. Dari hati yang tulus, perkenankan penulis menghaturkan terima kasih yang tiada terhingga dan penghargaan yang setingg-tingginya kepada yang terhormat :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc. selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor terdahulu Universitas Hasanuddin atas berkenan dan diterimanya penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.GK, FINASIM, Sp.PD-KGH (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Bapak Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(k) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terdahulu yang telah memberikan kesempatan mengikuti dan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. Dr. dr. Irfan Idris M.Kes selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK(K), selaku Promotor dan dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med. Ph.D. Sp.GK. (K) selaku Ko-Promotor I serta Prof. DR. M. Natsir Djide, MS selaku Ko-Promotor II yang senantiasa memberikan bimbingan, masukan dan dukungan moril dengan penuh kesabaran kepada peneliti. Semoga Rahmat dan hidayah-Nya senantiasa tercurah kepada beliau.
5. Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D, Apt.; dr. Gita Vita Soraya, Ph.D; Prof. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH, FINASIM; Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt; Yulia Yusrini Djibir, M.Si., M.BM.Sc., Ph.D., Apt selaku Penguji dan Prof. Dr. Mustofa, M.Kes., Apt selaku Penguji Eksternal yang telah memberikan bimbingan dan arahnya selama penyusunan disertasi ini. Semoga Rahmat dan hidayah-Nya senantiasa tercurah kepada beliau.
6. Kepada kedua orang tuaku tercinta yang selalu menjadi inspirasi dan sumber doa terbesar dalam hidupku. Semoga Allah SWT memberikan kebahagiaan dan keselamatan dunia dan akhirat. Amin
7. Kepada keluarga kecilku, istri tercinta apt. Erniwati S.Si. yang senantiasa memberikan dukungan dan kedua putra saya Ahmad Farid Al-Rizki dan Muhammad Nur Thaqif yang selalu menginspirasi.

Dalam proses penyusunan proposal penelitian ini, penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan sehingga dibutuhkan kritikan, saran yang sifatnya membangun sehingga penelitian dapat berjalan lancar,

bermanfaat serta nantinya akan dimuat dalam bentuk disertasi. Semoga Allah senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada penulis dan semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan disertasi penelitian ini. Amin

Makassar, 12 Desember 2022

Penulis

ABSTRAK

NUR ALIM. *Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Buah Beligo (Benincasa hispida (Thunb) Cogn) Berdasarkan Pemeriksaan Ekspresi mRNA Gen Nitrit Oksida (NO) Angiotensin II, Endotelin-1 Tikus Putih Galur Wistar yang Diinduksi L-NAME (dibimbing oleh Haerani Rasyid, Agussalim Bukhari dan Natsir Jide).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek antihipertensi ekstrak biji buah beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) berdasarkan pemeriksaan ekspresi mRNA gen NO, Angiotensin II, Endotelin-1 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi L-NAME. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan *randomized pre-post test with control group design* dengan metode penelitian meliputi penelitian pendahuluan dan uji efek antihipertensi. Penelitian pendahuluan terdiri atas proses ekstraksi menggunakan etanol 70% dengan metode maserasi; skrining fitokimia dengan pereaksi spesifik, penentuan kadar flavonoid total dengan baku pembanding kuersetin, fenolik total dengan baku pembanding asam galat dan tanin total dengan baku pembanding epigallocatekin galat secara FOLIN-COICALTEU menggunakan *spektrofotometri UV-Vis*; pengujian aktivitas antioksidan dengan baku pembanding asam askorbat dengan metode ABTS menggunakan elisa *reader*. Pengujian efek antihipertensi dilakukan pada tikus model galur wistar yang diinduksi L-NAME berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik dengan *metode tail-cuff* serta pemeriksaan ekspresi gen NO, Angiotensin II dan Endotelin-1 menggunakan alat PCR *Real Time*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji beligo mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik dan saponin; kadar fenolik total sebesar $5,608 \pm 0.208$ gGAE/100 g, kadar flavonoid total sebesar $0,143 \pm 0.001$ g QE1100 g dan tanin total sebesar $5,503 \pm 0.86$ g EGCGE/100 g ekstrak kering; aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar 36,072 ppm tergolong kategori sangat kuat. Berdasarkan analisis data statistik menunjukkan bahwa biji buah beligo pada dosis 100 mg/kg, 200 mg/kg dan 300 mg/kg BB memiliki efek antihipertensi terbukti menurunkan tekanan darah sistol dan diastol serta meningkatkan ekspresi mRNA gen NO dan menurunkan ekspresi mRNA gen Angiotensin II dan Endotelin-1

Kata kunci: *benincasa hispida* (Thunb.) Cogn, ekspresi mRNA gen NO angiotensin II endotelin-1, NO, tekanan darah sistol dan diastol



ABSTRACT

NUR ALIM. *An Examination of the Effect of Antihypertensive of Beligo (Benincasa hispida (Thunb.) Cogn) Seed Extract Based on Examination of mRNA Expression of Nitric Oxide (NO) Angiotensin I Gene Endothelin-1 Wistar Strain White Mice Induced by L-NAME* (supervised by Haerani Rasyid, Agussalm Bukhan, and Natsir Dide)

The aim of this study was to determine the antihypertensive effect of seed extract of beligo fruit (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn) based on the examination of mRNA expression of NO gene Angiotensin it Endothelin-1 in white rat (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by L-NAME. This study was an experimental study using a randomized pre - post-test with control group design with research methods including preliminary research and antihypertensives effect testing. Preliminary research consisted of an extraction process using 70 % ethanol with maceration method, phytochemical screening with specific reagents, determination of total flavonoids with quercetin as reference, total phenolics with gallic acid as reference and total tannins with epigallocatechin gallate as reference using FOLIN - COICALTEU using UV-Vis spectrophotometry, and the testing of antioxidant activity with ascorbic acid as a standard with ABTS method using an Elisa reader. The testing of antihypertensive effect was carried out on Wistar strain model rats induced by L-NAME based on the measurements of systolic and diastolic blood pressure using the tail - cuff method and the examination of NO Angiotensin II and Endothelin-1 gene expression using Real Time PCR. The results show that beligo seed extract contains alkaloids, flavonoids, phenolics and saponins. Total phenolic content is 5.608 0.208 gGAE / 100 g; total flavonoid content is 0.143 0.001 g QE / 100 g, and total tannins is 5.503 ± 0.86 g EGCGE / 100 g dry extract. Antioxidant activity with an IC₅₀ value of 36.072 ppm is classified as very strong. Based on statistical data analysis, it is indicated that beligo fruit seeds at the doses of 100 mg / kg, 200 mg / kg, and 300 mg / kg BW have an antihypertensive effect which is proven to reduce systolic and diastolic blood pressure and increase NO gene mRNA expression and decrease Angiotensin II and Angiotensin II gene mRNA expression Endothelin-1.

Keywords *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.; NO gene mRNA expression. Angiotensin II. Endothelin - 1 NO; systolic and diastolic blood pressure



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
DAFTAR TIM PENGUJI	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiiiv
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xixix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	7
C. Tujuan Penelitian.....	8
D. Manfaat Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
A. Uraian Tentang Hipertensi.....	10
B. Terapi Hipertensi	43
C. Khasiat Senyawa Fenolik (Polifenol) dan Flavonoid dalam Pengaturan Tekanan Darah Tinggi	58

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	68
A. Kerangka Teori	68
B. Kerangka Konsep	69
C. Hipotesis Penelitian	70
BAB IV METODE PENELITIAN	71
A. Jenis Penelitian	71
B. Prosedur Kerja.....	71
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	91
D. Populasi dan Sampel Penelitian	92
E. Pengolahan dan Analisa Data	94
F. Alur Penelitian	94
G. Etik Penelitian.....	97
H. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	98
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	100
A. Hasil.....	100
B. Pembahasan	134
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	154
A. Kesimpulan.....	154
B. Saran	154
DAFTAR PUSTAKA	156
LAMPIRAN	164

DAFTAR TABEL

Table 1	Klasifikasi Hipertensi.....	10
Tabel 2.	Mekanisme Potensi Patogenesis Hipertensi.....	12
Tabel 3.	Kelompok obat yang tergolong dalam obat hipertensi lini pertama beserta contoh dan merek dagang	45
Tabel 4.	Kelompok Obat hipertensi lainnya yang merupakan obat hipertensi alternatif beserta contoh dan merek dagang	47
Tabel 5.	Mekanisme dimana antioksidan eksogen dapat memperbaiki hipertensi.....	56
Tabel 6.	Pengelompokan Hewan Coba Berdasarkan Perlakuan.....	99
Tabel 7.	Data Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Buah Beligo	101
Tabel 8.	Data Nilai Rata-rata IC50 Hasil Pengukuran Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Biji Buah Beligo (<i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn.) dan Baku Pembanding Asam Askorbat dengan Metode ABTS Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	101
Tabel 9.	Data Nilai rata-rata IC50 Hasil Pengukuran Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Biji Buah Beligo (<i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn.) dan Baku Pembanding Asam Askorbat dengan Metode ABTS Menggunakan Alat ELISA Reader.....	103
Tabel 10.	Hasil Pengukuran Kadar Fenolik, Flavonoid, Tanin Total Ekstrak Etanol 70% biji buah beligo (<i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn.)	103
Tabel 11.	Perbandingan Tekanan Darah Sistol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan.....	104
Tabel 12.	Perbandingan Tekanan Darah Sistol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan Post Intervensi	108
Tabel 13.	Perbandingan Tekanan Darah Sistolik (mmHg) Antar Kelompok Post Intervensi	109

Tabel 14.	Perbandingan Tekanan Darah Diastol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan	110
Tabel 15.	Perbandingan Tekanan Darah Diastol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan Post Intervensi	114
Tabel 16.	Perbandingan Tekanan Darah Diastolik (mmHg) Antar Kelompok Post Intervensi	115
Tabel 17.	Perbandingan Ekspresi Gen NO Pada Kelompok Perlakuan	116
Tabel 18.	Perbandingan Ekspresi Gen NO Pada Kelompok Perlakuan Post Intervensi	120
Tabel 19.	Perbandingan Ekspresi Gen NO Antar Kelompok Post Intervensi	121
Tabel 20.	Perbandingan Ekspresi Gen Endotelin-1 Pada Kelompok Perlakuan.....	122
Tabel 21.	Perbandingan Ekspresi Gen Endotelin-1 Pada Kelompok Perlakuan Post Intervensi.....	126
Tabel 22.	Perbandingan Ekspresi Gen Endotelin-1 Antar Kelompok Post Intervensi.....	127
Tabel 23.	Perbandingan Ekspresi Gen Angiotensin-II Pada Kelompok Perlakuan.....	128
Tabel 24.	Perbedaan Ekspresi Gen Angiotensin II Pada Kelompok Perlakuan Post Intervensi.....	132
Tabel 25.	Perbandingan Ekspresi Gen Angiotensin II Antar Kelompok Post Intervensi	133

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Faktor-faktor yang terlibat dalam regulasi tekanan darah	12
Gambar 2.	Sistem renin-angiotensin dan sistem kallikrein kinin untuk mengatur tekanan darah. Angiotensin I (Ang I), Angiotensin II (Ang II), Enzim Pongonversi Angiotensin (ACE), Enzim pongonversi Angiotensin 2 (ACE 2), reseptor Angiotensin 1 (AT ₁), reseptor Angiotensin 2 (AT ₂), reseptor Bradykinin 1 (B ₁), reseptor Bradykinin 2 (B ₂), Nitric oxide (NO), Prostaglandins 2 (PGI ₂)	16
Gambar 3.	Disfungsi endotel dan regulasi tekanan darah	22
Gambar 4.	Pengaturan tekanan darah melalui sistem saraf otonom	24
Gambar 5.	Patofisiologi hipertensi-siklus “setan”. Renin angiotensin system (RAS), disfungsi endotel, remodeling vaskular, dan aktivitas sistem saraf simpatis berkorelasi satu sama lain ..	28
Gambar 6.	Ringkasan skematis tentang peran stres oksidatif vaskular dalam patogenesis hipertensi.....	30
Gambar 7.	Mekanisme inflamasi yang diinduksi angiotensin II	43
Gambar 8.	Ringkasan skematis dari mekanisme antioksidan eksogen yang kemungkinannya memiliki efek anti-hipertensi	57
Gambar 9.	Klasifikasi Polifenol.Kelas polifenol dan hubungannya satu sama lain.....	58
Gambar 10.	Efek flavonoid pada jalur yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah	62
Gambar 11.	Tanaman Buah dan Biji Beligo	63
Gambar 12.	Diagram alur penelitian	96
Gambar 13.	Tampilan Ekstrak Sebelum dan Sesudah <i>Freeze Drying</i>	100
Gambar 14.	Grafik Perubahan Rerata Tekanan Darah Sistol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan.....	107
Gambar 15.	Histogram Perubahan Rerata Tekanan Darah Sistol (mmHg) Pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.....	107

Gambar 16. Perbandingan Selisih Rerata Perubahan Tekanan Darah Sistol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan	108
Gambar 17. Grafik Perubahan Rerata Tekanan Darah Diastol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan.....	113
Gambar 18. Histogram Perubahan Rerata Tekanan Darah Diastol (mmHg) Pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.....	113
Gambar 19. Perbandingan Selisih Perubahan Rerata Tekanan Darah Diastol (mmHg) Pada Kelompok Perlakuan	114
Gambar 20. Grafik Perubahan Rerata Ekspresi Gen NO Pada Kelompok Perlakuan	119
Gambar 21. Histogram Perubahan Rerata Ekspresi Gen NO Pada Masing-masing Kelompok Perlakuan	119
Gambar 22. Perbandingan Selisih Perubahan Rerata Ekspresi Gen NO Pada Kelompok Perlakuan.....	120
Gambar 23. Grafik Perubahan Rerata Ekspresi Gen Endotelin-1 Pada Kelompok Perlakuan	125
Gambar 24. Histogram Perubahan Rerata Ekspresi Gen Endotelin-1 Pada Masing-masing Kelompok Perlakuan.....	125
Gambar 25. Perbandingan Selisih Perubahan Rerata Ekspresi Gen Endotelin-1 Pada Kelompok Perlakuan.....	126
Gambar 26. Grafik Perubahan Rerata Ekspresi Gen Angiotensin-II Pada Kelompok Perlakuan.....	131
Gambar 27. Perbandingan Selisih Perubahan Rerata Ekspresi Gen Angiotensin-II Induksi-Post intervensi Pada Kelompok Perlakuan	131
Gambar 28. Kondisi pemeliharaan tikus dalam kandang	223
Gambar 29. Seperangkat Alat Tensi Tikus <i>tail-cuff method</i> dari PANLAB Harvard Apparatus Tipe 5001	223
Gambar 30. Tikus yang dimasukkan ke dalam <i>holder</i>	224
Gambar 31. Pemasangan manset pada ekor tikus (<i>tail-cuff method</i>)	224

Gambar 32. Pengambilan darah tikus melalui vena lateralis ekor.....	225
Gambar 33. Pengambilan darah melalui intraorbita	225
Gambar 34. Sampel Uji darah tikus dan serum hasil sentrifugasi untuk pengukuran ekspresi mRNA gen.....	226
Gambar 35. Pengujian Ekspresi mRNA gen pada alat RT-PCR	226

DAFTAR LAMPIRAN

1. Rekomendasi Persetujuan Etik
2. Data Kadar Polifenol Total
3. Data Kadar Tanin Total
4. Data Kadar Flavonoid Total
5. Data Report GCMS-QP2010 ULTRA SHIMADZU
6. Analisis Data Pengukuran Tekanan Darah Sistolik
7. Analisis Data Pengukuran Tekanan Darah Diastolik
8. Analisis Data Ekspresi Gen No
9. Analisis Data Ekspresi Gen Endotelin-1
10. Analisis Data Ekspresi Gen Angiotensin II
11. Gambar Dokumentasi Penelitian

DAFTAR SINGKATAN

ACE	= Angiotensin-converting enzyme;
Ang II	= Angiotensin II;
AP-1	= Activator protein-1;
AT1	= Angiotensin II type 1 receptor;
AT2	= Angiotensin II type 2 receptor;
COX	= Cyclooxygenase;
dTGR	= double Transgenic rat harboring human renin and angiotensinogen genes;
EETs	= Epoxyeicosatrienoic acids;
ET-1	= Endothelin-1;
GDP	= Guanosine 5'-diphosphate;
GTP	= Guanosine 5'-triphosphate;
ICAM-1	= Intercellular adhesion molecule-1;
IL	= Interleukin;
MCP-1	= Monocyte chemoattractant protein-1;
NAD(P)H	= Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;
NF-AT	= Nuclear factor of activated T cells;
NF- κ B	= Nuclear factor kappa B;
NO	= Nitric oxide;
PDTC	= Pyrrolidine dithiocarbamate;
PG	= Prostaglandin;
PKC	= Protein kinase C;
PLD	= Phospholipase D;
PPARs	= Peroxisome proliferators activated receptors;
Rac	= a small G protein;
RANTES	= a b chemokine, regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted;
RAS	= Renin-angiotensin system;
ROS	= Reactive oxygen species;
SD	= Sprague-Dawley;
VCAM-1	= Vascular cell adhesion molecule-1;
VSMCs	= Vascular smooth muscle cells
ACE 2	= Angiotensin converting enzyme 2
Ang I	= Angiotensin I;
APoE	= Apolipoprotein E;
BP	= Blood pressure;
cGMP	= cyclic guanosine-monophosphate;
CVDs	= Cardiovascular diseases;
DBP	= Diastolic blood pressure;
ECE	= endothelin converting enzyme;
ECs	= Endothelial cells;
EGFs	= Epidermal growth factors;
eNOS	= Endothelial nitric oxide synthase;
ET-1	= Endothelin;

GPCR	= g-protein coupled receptor;
ICAM-1	= Intercellular adhesion molecule 1;
IL	= Interleukin;
iNOS	= inducible nitric oxide synthase;
KKS	= Kallikrein kinin–system;
MAP	= Mean arterial pressure;
MCP-1	= Monocyte chemotactic protein-1;
MMP	= Metalloproteinases;
NADPH	= Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;
NEP	= Neutral endopeptidase;
NO	= Nitric oxide;
PGI ₂	= Prostacyclin;
RAS	= Renin angiotensin system;
ROS	= Reactive oxygen species;
SBP	= Systolic blood pressure;
sGC	= soluble guanylyl cyclase;
TNF- α	= Tumor necrosis factor- α ;
VCAM-1	= Vascular adhesion molecule-1;
VSM	= Vascular smooth muscle.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular) merupakan masalah kesehatan utama di negara maju maupun negara berkembang dan menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia setiap tahunnya. Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang paling umum dan paling banyak di sandang penduduk dunia. Menurut WHO (*World Health Organization*) tahun 2015 menunjukkan data sekitar 1,13 miliar orang di dunia mengalami hipertensi, artinya 1 diantara 3 orang. Resiko laki-laki menderita hipertensi lebih besar dibanding wanita dengan perbandingan pada wanita 1 diantara 5 orang sedangkan laki-laki 1 diantara 4 orang. Jumlah penyandang hipertensi terus meningkat setiap tahunnya, diperkirakan pada tahun 2025 akan ada 1,5 miliar orang terkena hipertensi dan diperkirakan setiap tahunnya 10,44 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya (P2PTM, 2019).

Menurut Institute for Metrics and Evaluation (IHME) tahun 2017, penyebab kematian di Indonesia pada tahun 2016 didapatkan total kematian sebesar 1,5 juta dengan penyebab kematian terbanyak adalah penyakit kardiovaskuler 36,9%, kanker 9,7%, penyakit diabetes mellitus dan endokrin 9,3% dan tuberkulosa 5,9%. IHME juga menyebutkan bahwa dari total 1,7 juta kematian di Indonesia didapatkan faktor resiko yang menyebabkan kematian adalah hipertensi sebesar 23,7%, hiperglikemia

sebesar 18,4%, merokok sebesar 12,7% dan obesitas sebesar 7,7% (P2PTM, 2019).

Hipertensi dianggap sebagai faktor resiko terpenting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular (Yusuf et al., 2004). Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa stres oksidatif yang menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) berlebihan, memiliki peran kunci dalam patogenesis hipertensi. Modulasi sistem vasomotor melibatkan ROS sebagai mediator vasokonstriksi. Superoksida vaskular terutama berasal dari *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase disebabkan oleh stimulasi angiotensin II, endotelin-1 dan urotensin-II. Ketersediaan hayati nitrit oksida (NO) yang merupakan vasodilator utama, sangat tergantung pada status redoks. Dalam kondisi fisiologis, konsentrasi ROS intraseluler yang rendah memiliki peran penting dalam pensinyalan redoks normal yang mempertahankan fungsi dan integritas pembuluh darah. Namun, di bawah kondisi patofisiologis, peningkatan kadar ROS berkontribusi pada disfungsi vaskular dan remodeling melalui kerusakan oksidatif. Pada kasus hipertensi, peningkatan produksi anion superoksida dan hidrogen peroksida, penurunan sintesis NO dan pengurangan bioavailabilitas antioksidan telah diamati. Pada gilirannya, antioksidan adalah agen pereduksi yang dapat menetralkan reaksi oksidatif yang jika tidak ditangkal dapat menyebabkan kerusakan biomolekul (Rodrigo et al., 2011).

Angiotensin II (Ang II) meningkatkan level endotelin-1 (ET-1) pada jaringan pembuluh darah, yang pada gilirannya memediasi bagian utama dari pertumbuhan pembuluh darah yang dirangsang oleh Ang II. Ang II juga merangsang ROS dalam sel otot polos pembuluh darah (VSMCs). Kesimpulannya bahwa angiotensin II menginduksi ekspresi gen endotelin-1 melalui jalur kinase ekstraseluler pada sel-sel otot polos pembuluh darah (Hong et al., 2004; Lin et al., 2014). Ekspresi gen ET-1 yang diinduksi Ang II ini ditekan oleh antioksidan (Hong et al., 2004).

Penggunaan antioksidan telah mendapatkan minat yang cukup besar sebagai agen perlindungan terhadap kerusakan endotel pembuluh darah yang disebabkan oleh ROS (Rodrigo et al., 2011).

Senyawa tanaman (polifenol dan flavonoid) yang merupakan antioksidan alami telah dilaporkan memberikan efek menguntungkan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi (Hügel et al., 2016; Maaliki et al., 2019; Su, 2015).

Polifenol adalah antioksidan paling banyak dalam makanan manusia. Polifenol dan flavonoid dapat berfungsi sebagai penangkal ROS, *chelator* besi atau ion logam, modulator enzim, antiinflamasi, antitrombotik dan dapat meningkatkan produksi NO (Clark et al., 2015).

Beberapa penelitian tentang potensi penggunaan tanaman sebagai agen antihipertensi pada hewan coba model hipertensi yang diinduksi L-NAME karena kandungan polifenol dan aktivitas antioksidannya yang tinggi diantaranya ekstrak etanol *Senecio serratuloides* DC (Tata et al.,

2019) dan ekstrak etanol daun *Phragmantera incana* (Schum) (Adedapo et al., 2020) yang merupakan tanaman khas afrika, ekstrak air buah kapulaga jenis *Amomum subulatum* Roxb (Kanthlal, et al., 2020), anggur merah (Pechánová et al., 2004), ekstrak air daun kelor (Aekthammarat et al., 2020), minyak dedak padi (Jan-on et al., 2020).

Skrining fitokimia menunjukkan bahwa biji buah beligo mengandung fenolik, flavonoid, tanin, steroid, asam-asam lemak, alkaloid, glikosida, asam amino, triterpenoid dan karbohidrat (K. H. Lee et al., 2005; Une & Doshi, 2014). Berdasarkan hasil penelitian pada semua bagian buah beligo, menunjukkan bahwa biji buah beligo memiliki kandungan fenolik paling tinggi dengan kadar fenolik total sebesar 207.9 ± 11.21 mg setara dengan asam galat/gram ekstrak kering, lalu disusul daging buah dan kulit buah masing-masing sebesar 184.9 ± 5.02 dan 74.83 ± 1.42 (Abdullah et al., 2012).

Beberapa penelitian lain tentang ekstrak biji beligo, diantaranya yang dilakukan oleh (Doshi et al., 2016), menunjukkan bahwa elusidasi biji buah beligo mengandung flavonoid kuersetin dan rutin masing-masing sebesar 27,13% b/b dan 36,315% b/b dari total flavonoid. Penelitian oleh (Sharma et al., 2014) membuktikan bahwa hispidalin yang merupakan hasil isolasi dari biji buah beligo memiliki potensi sebagai antioksidan kuat dengan konsentrasi penghambatan (IC_{50}) sebesar 70.8% menggunakan metode DPPH. Penelitian oleh (Samad et al., 2013) menunjukkan bahwa biji beligo mengandung fenolik total $81,3 \pm 1,4$ μ gGAE/gram ekstrak kering

dan flavonoid total $486,8 \pm 4,1 \mu\text{g CE/gram}$ massa kering ekstrak serta aktivitas antioksidannya menggunakan metode penjerapan radikal DPPH, kation radikal ABTS, radikal hidroksil masing-masing sebesar $79,8 \pm 0,2\%$, $94,9 \pm 0,5\%$, $95,5 \pm 0,8\%$ dengan baku standar antioksidan sintetik BHT. Penelitian oleh (Aqilah et al., 2010), ekstrak biji beligo mengandung asam lemak yang terdiri atas asam linoleat 67.37% serta mengandung asam lemak palmitat, oleat dan stearate masing-masing sebesar 17.11%, 10.21% dan 4.83%.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa beligo memiliki banyak aktivitas farmakologi pada hewan coba seperti efek diuretik, nefroprotektif, antidiabetik, hipolipidemik, antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antiulkus, antiobesitas, antidiare, antitumor, antihistamin, antimikroba dan memiliki efek terhadap sistem saraf pusat (antikonvulsi, relaksan otot, alzheimer, dan meminimalkan efek ketergantungan karena penghentian penggunaan obat-obat opiat) (Al-snafi, 2013; Mandal et al., 2012; Zaini et al., 2011).

Masyarakat Cina menggunakan beligo sebagai obat alternatif pada pengobatan hipertensi (Samad et al., 2013). Biji buah beligo secara *in vitro* telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan kuat (Rusdi, et al., 2017) dan memiliki aktivitas paling tinggi dibanding bagian buah lainnya terhadap *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan nitrit oksida (NO) (Samad et al., 2013) yang berpotensi pada pengobatan kardiovaskular (terutama hipertensi) dan inflamasi. Aktivitas tersebut dikaitkan dengan

tingginya kandungan fenolik, flavonoid, dan asam-asam lemak pada biji beligo (Huang et al., 2004). Namun, penelitian antihipertensi biji buah beligo secara *in vivo* baik terhadap hewan coba model maupun manusia belum pernah dilakukan.

Dosis penelitian tentang aktivitas farmakologi beligo diantaranya terhadap sistem renal yaitu uji efek diuretik ekstrak kloroform pericarp biji beligo pada hewan coba tikus ditunjukkan pada dosis 100 mg/kg BB (Manohar, 2011), uji efek nefroprotektif ekstrak hidroalkohol beligo ditunjukkan pada dosis 200 mg dan 400 mg/kg BB (H.S et al., 2013). Ekstrak air dan etanol biji beligo memiliki efek analgesik (*antinociceptive*) dan antipiretik pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB (Qadrie et al., 2009). Ekstrak petroleum eter dan metanol biji buah beligo memiliki efek *antiulcer* pada dosis 300 mg/kg BB (Gill et al., 2011). Ekstrak kloroform buah beligo memiliki efek hipoglikemik dan efek hipolipidemik pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB (Garg et al., 2018). Sehingga, pada penelitian ini digunakan dosis 100 mg/kg, 200 mg/kg dan 300 mg/kg BB.

Studi toksisitas akut pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak air dan ekstrak etanol biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) diketahui aman dan tidak menyebabkan kematian (mortalitas) pada dosis hingga 5 g/kg BB (Qadrie et al., 2009). Ekstrak kloroform biji beligo telah diuji pada tikus putih dengan dosis 0.5/kg, dan 1 g/kg BB terbukti tidak berefek toksik dan tidak menyebabkan kematian (Sugito, 2010).

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus model hipertensi yang diinduksi L-NAME dan menggunakan kontrol positif kaptopril yang merupakan obat antihipertensi penghambat ACE (Adedapo et al., 2020; Kanthlal et al., 2020; Tata et al., 2019). L-NAME (*N-nitro-L-arginine methyl ester*) merupakan inhibitor pembentukan NO melalui penghambatannya terhadap eNOS sehingga menginduksi hipertensi dengan meningkatkan ekspresi angiotensin II, endotelin-1 dan disfungsi ginjal (Rincón et al., 2015). Pemberian oral kronik L-NAME pada tikus wistar (5 minggu - 8 minggu) menyebabkan hipertensi esensial (Ikeda et al., 1992; Ribeiro et al., 1992).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka pada penelitian ini akan diteliti mengenai efek antihipertensi ekstrak biji buah beligo berdasarkan ekspresi mRNA gen Nitrit Oksida, ANGIOTENSIN II, ENDOTELIN-1 terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME .

B. Rumusan Masalah

Masalah yang akan diteliti pada penelitian ini yaitu : “Apakah ekstrak etanol biji buah beligo memiliki efek antihipertensi berdasarkan ekspresi gen mRNA Nitrit Oksida, Angiotensin II, Endotelin-1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME?”

Masalah di atas dapat dirumuskan dalam bentuk pertanyaan-pertanyaan penelitian berikut ini :

- Bagaimanakah pengaruh ekstrak biji buah beligo terhadap penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih yang diinduksi L-NAME?

- Bagaimanakah pengaruh ekstrak biji buah beligo terhadap ekspresi mRNA gen NO tikus putih yang diinduksi L-NAME?
- Bagaimanakah pengaruh ekstrak biji buah beligo terhadap ekspresi mRNA gen Angiotensin II tikus putih yang diinduksi L-NAME?
- Bagaimanakah pengaruh ekstrak biji buah beligo terhadap ekspresi mRNA gen Endotelin-1 tikus putih yang diinduksi L-NAME?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

- Mengetahui efek antihipertensi ekstrak biji buah beligo berdasarkan pengukuran tekanan darah dan ekspresi mRNA gen Nitrit Oksida, Angiotensin II, Endotelin-1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME

2. Tujuan Khusus

- Membuktikan bahwa ekstrak biji buah beligo memiliki pengaruh terhadap penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME
- Membuktikan bahwa ekstrak biji buah beligo memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen mRNA Nitrit Oksida tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME
- Membuktikan bahwa ekstrak biji buah beligo memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen mRNA Angiotensin II tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME

- Membuktikan bahwa ekstrak biji buah beligo memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen mRNA Endotelin-1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Sebagai pengembangan keilmuan, khususnya tanaman yang memiliki efek antihipertensi.

2. Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data awal untuk penelitian lanjutan pada manusia mengenai pengaruh ekstrak biji buah beligo terhadap penurunan tekanan darah sistolik, diastolik; dan ekspresi mRNA gen Nitrat Oksida, Angiotensin II dan Endotelin-1 sehingga nantinya dapat dipergunakan sebagai masukan dan menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi, petugas kesehatan, para stakeholder yang terkait dalam upaya mengurangi atau mencegah terjadinya hipertensi.

3. Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu perbendaharaan institusi yang menjadi kekayaan intelektual dengan nilai noveltnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tentang Hipertensi

Menurut JNC VII, hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah (TD) arteri yang terus-menerus, dengan tekanan darah sistolik (Systolic Blood Pressure/ SBP) ≥ 140 dan tekanan darah diastolik (Diastolic Blood Pressure/SDP) ≥ 90 pada orang dewasa usia 18 tahun ke atas (Carretero & Oparil, 2000; Messerli, 2011; Wells et al., 2017). Secara klinis sebagai rata-rata minimal 2 kali pengukuran pada kunjungan yang berbeda (J Bolívar, 2013; JNC VII, 2003).

Hipertensi diklasifikasikan (dewasa ≥ 18 tahun) menurut (JNC VII, 2003) seperti yang terlihat dalam tabel 1.

Table 2 Klasifikasi Hipertensi

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

1. Etiologi Dan Patofisiologi Hipertensi

. Pada kebanyakan pasien (lebih dari 90%), hipertensi terjadi akibat etiologi patofisiologi yang tidak diketahui (hipertensi esensial atau primer). Bentuk hipertensi ini tidak bisa disembuhkan, tapi bisa dikontrol. Sebagian kecil (kurang dari 10%) pasien memiliki penyebab

spesifik dari hipertensi mereka (hipertensi sekunder). Ada banyak penyebab sekunder potensial yang bersifat medis bersamaan kondisi atau diinduksi secara endogen. Jika penyebabnya bisa diidentifikasi, hipertensi yang termasuk pasien ini dapat dikurangi atau berpotensi disembuhkan dengan kombinasi terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi farmakologi dengan menggunakan obat-obat antihipertensi (Dipiro et al., 2017) dan herbal (Tabassum & Ahmad, 2011).

Patogenesis hipertensi esensial bersifat multifaktorial dan sangat kompleks. Ginjal adalah organ yang berkontribusi dan menjadi target dari proses hipertensi, dan penyakit ini melibatkan interaksi dari berbagai sistem organ dan berbagai mekanisme jalur independen atau interdependen (Seyed, 2017).

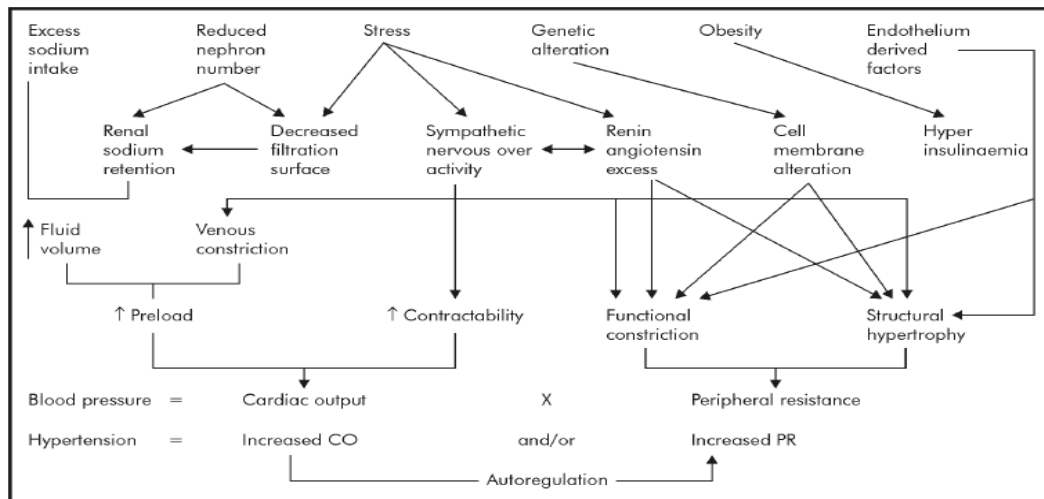
Hipertensi disebabkan oleh peningkatan curah jantung atau peningkatan resistensi vaskular sistemik, atau keduanya (Mohammed & Abdelhafiz, 2015; Rahimmanesh et al., 2012). Resistensi vaskular sistemik adalah resistensi kolektif terhadap aliran darah dalam sirkulasi sistemik dan terkait dengan diameter pembuluh darah, menurut hukum Poiseuille. Peningkatan tonus pembuluh darah meningkatkan resistensi pembuluh darah, sedangkan pengurangan tonus pembuluh darah menurunkan resistensi pembuluh darah (Q. Y. Lee et al., 2013). Ada korelasi positif dan terus-menerus yang kuat antara tekanan darah dan resiko kerusakan organ target yang menyebabkan penyakit (stroke, infark miokard, gagal jantung, dan penyakit ginjal) dan kematian (Armstrong &

Willerson, 1998). Hipertensi kronis dapat menyebabkan disfungsi endothelium (Kurtel et al., 2013).

Tabel 2. Mekanisme Potensi Patogenesis Hipertensi

Produk	Faktor Penyebab
Peningkatan curah jantung/ <i>Cardiac Output</i> (CO)	<p>Peningkatan preload jantung: Peningkatan volume cairan dari kelebihan asupan natrium atau retensi natrium ginjal (dari mengurangi jumlah nefron atau menurun filtrasi glomerulus)</p> <p>Penyempitan vena: Stimulasi RAAS yang berlebihan Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebihan</p>
Peningkatan Resistensi Perifer Total/ <i>Total Peripheral Resistance</i> (TPR)	<p>Penyempitan pembuluh darah fungsional: ✓ Stimulasi RAAS yang berlebihan ✓ Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebihan ✓ Perubahan genetik dari membran sel ✓ Faktor-faktor yang dihasilkan oleh endotel</p> <p>Hipertrofi vaskular struktural: ✓ Stimulasi RAAS yang berlebihan ✓ Aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebihan ✓ Perubahan genetik dari membran sel ✓ Faktor-faktor yang dihasilkan oleh endotel ✓ Hiperinsulinemia akibat obesitas atau sindrom metabolik</p>

Sumber : (Dipiro JT, Talbert AL, Yees GC, Matzke GR, Wells BG, 2005)



Gambar 1 Faktor-faktor yang terlibat dalam regulasi tekanan darah

Banyak faktor yang mengontrol TD yang merupakan komponen yang potensial berkontribusi dalam perkembangan hipertensi. Faktor

tersebut termasuk malfungsi baik humoral (mis., sistem renin angiotensin-aldosteron [RAAS]) atau mekanisme vasodepresor, mekanisme neuronal abnormal, defek pada perifer autoregulasi, dan gangguan natrium, kalsium, dan natriuretik hormon. Banyak dari faktor-faktor ini secara kumulatif dipengaruhi oleh multifaset RAAS, yang pada akhirnya mengatur tekanan darah arteri. Itu mungkin saja bahwa tidak satu pun dari faktor-faktor ini yang bertanggung jawab sepenuhnya atas hipertensi; namun, kebanyakan antihipertensi secara khusus menargetkan mekanisme ini dan komponen RAAS.

Hipertensi berkembang dari interaksi kompleks faktor genetik dan lingkungan meskipun lebih dari 90% kasus tidak memiliki etiologi yang jelas (Carretero et al., 2010). Para peneliti telah mengidentifikasi faktor-faktor utamanya, yaitu:

- (i) peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik;
- (ii) peningkatan kadar asupan natrium tinggi jangka panjang, asupan kalium dan kalsium yang tidak memadai;
- (iii) perubahan sekresi renin terkait dengan peningkatan aktivitas RAS;
- (iv) peningkatan aktivitas ACE yang mengakibatkan produksi angiotensin II (Ang II) dan penonaktifan sistem kallikrein kinin (KKS);
- (v) disfungsi endotel dan defisiensi vasodilator termasuk penurunan bioavailabilitas nitrat oksida (NO);

- (vi) kelainan pada resistensi pembuluh darah karena peradangan pembuluh darah, peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan pembuluh darah dan perubahan saluran ion seluler (Cuzzocrea et al., 2004; Hall et al., 2012; Intengan & Schiffrin, 2001; Paravicini & Touyz, 2006; Schulz et al., 2011).

Meskipun semua faktor di atas jelas berkontribusi pada patogenesis hipertensi, hiperaktif RAS, disfungsi endotel, peningkatan aktivasi sistem saraf simpatis dan kelainan struktural pada resistensi pembuluh memainkan peran penting dalam terjadinya dan perkembangan penyakit ini.

a. Renin Angiotensin System (RAS)

Secara fisiologis, RAS adalah salah satu jalur penting untuk mengatur tekanan darah dan tonus pembuluh darah dalam tubuh manusia. Jalur RAS dimulai di ginjal dengan konversi proteolitik angiotensinogen menjadi angiotensin I (Ang I) oleh renin. Ang I adalah decapeptida tidak aktif yang dapat dikonversi menjadi oktapeptida (Ang II yang bersifat vasokonstriktif) melalui aksi ACE. Ang II dapat dikonversi lebih lanjut oleh *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2), untuk membentuk angiotensin 1-7 (Ang₁₋₇), maka *G-protein-coupled receptor* (GPCR)-MAS bertindak sebagai Ang₁₋₇ reseptor dan memulai peran kontra-regulasi dengan menentang vasokonstriksi yang diinduksi Ang II. Selain itu, ACE-2 juga dapat memecah satu asam amino tunggal dari Ang

I, menghasilkan angiotensin 1–9 yang tidak aktif (Ang_{1–9}). Ang II adalah regulator penting keseimbangan cairan dan natrium dan juga berpartisipasi dalam pertumbuhan sel dan remodeling.

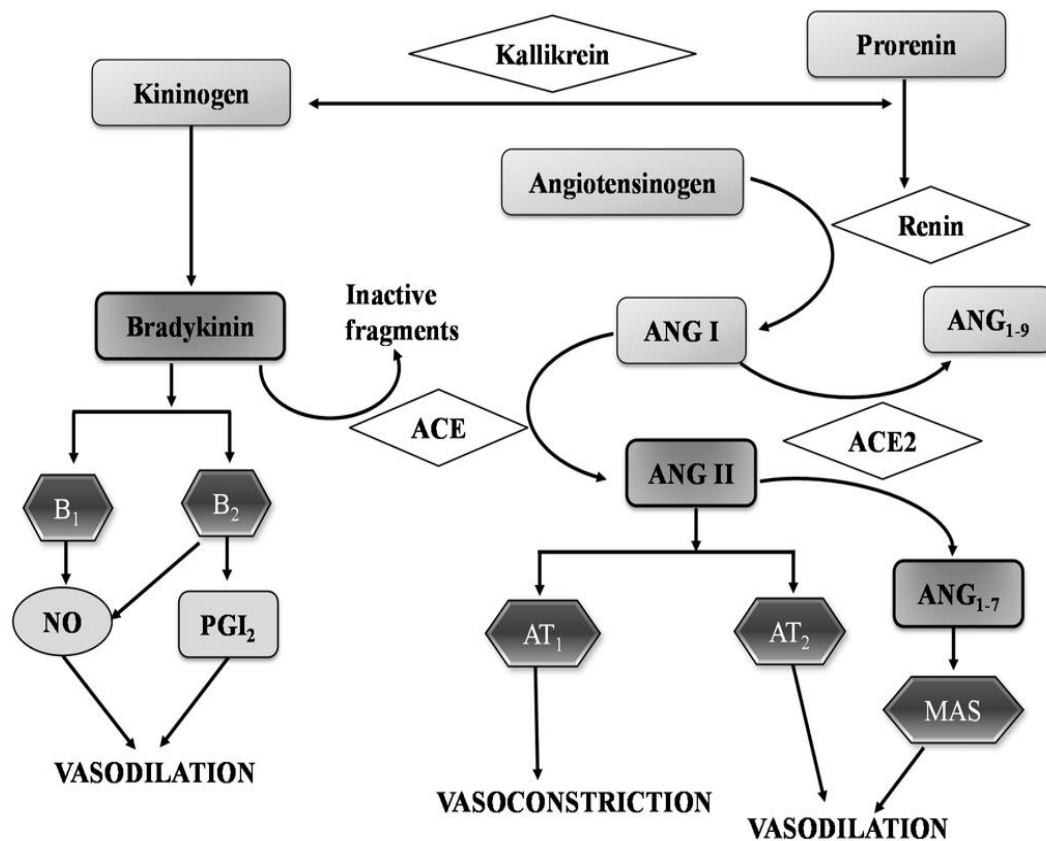
Ang II beraksi melalui dua reseptor utama, reseptor angiotensin tipe 1 (AT₁) dan tipe 2 (AT₂) (Gambar 2). Mengikat reseptor AT₁ menyebabkan vasokonstriksi dalam sel otot polos vaskular (VSMC). Ini juga merangsang pelepasan aldosteron untuk meningkatkan retensi air dan garam di ginjal, pertumbuhan kardiomyosit hipertropik, dan sintesis kolagen dari fibroblas jantung yang mengakibatkan remodeling jantung. Dalam kondisi patogen yang melibatkan jaringan renovasi dan peradangan pembuluh darah, AT₁ reseptor up diatur. Di sisi lain, reseptor AT₂ muncul pada endotelial dan VSMC yang memediasi vasodilatasi saat aktivasi, melepaskan NO, dan menghambat pertumbuhan sel. Oleh karena itu, reseptor AT₁ memediasi aksi dengan konsekuensi yang berpotensi berbahaya, sedangkan reseptor AT₂, aksinya yang termediasi menunjukkan efek protektif terhadap perlawanan hipertensi (Gambar. 3)

ACE juga aktif berpartisipasi dalam KKS. Aktivasi ACE menonaktifkan bradykinin, vasodilator yang kuat. Bradykinin bekerja melalui dua reseptor yang berbeda, tipe 1 (B₁) dan tipe 2 (B₂). Kedua reseptor menginduksi generasi NO dalam sel endotel. Selain itu, reseptor B₂ juga mengaktifkan fosfolipase A₂ yang melepaskan asam arakidonat, yang mengarah pada pembentukan beberapa vasodilator termasuk prostasiklin. Meskipun RAS tersebar luas di dalam tubuh,

sumber utama renin adalah aparatus juxtaglomerular ginjal, sedangkan ACE secara melimpah hadir di permukaan sel sel endotel, terutama di paru-paru. Namun, ada semakin banyak bukti yang mendukung peran penting RAS lokal, seperti dalam mikrovaskulatur ginjal, jantung dan arteri dalam pengaturan tekanan darah.

Kallikrein Kinin System (KKS)

Renin Angiotensin System (RAS)



Gambar 2. Sistem renin-angiotensin dan sistem kallikrein kinin untuk mengatur tekanan darah. Angiotensin I (Ang I), Angiotensin II (Ang II), Enzim Pengonversi Angiotensin (ACE), Enzim pengonversi Angiotensin 2 (ACE 2), reseptor Angiotensin 1 (AT 1), reseptor Angiotensin 2 (AT 2), reseptor Bradykinin 1 (B 1), reseptor Bradykinin 2 (B 2), Nitric oxide (NO), Prostaglandins 2 (Pgl2).

Hipertensi dianggap sebagai faktor risiko paling penting untuk terjadinya penyakit kardiovaskular (Yusuf et al., 2004). Stres oksidatif

telah mendapat perhatian sebagai salah satu mekanisme dasar yang bertanggung jawab untuk perkembangan hipertensi. *Reactive oxygen spesies* (ROS) memiliki peran penting dalam homeostasis dinding pembuluh darah; karenanya ROS bisa menjadi bagian dari mekanisme yang mengarah pada hipertensi. Dengan demikian, peningkatan produksi ROS, penurunan kadar oksida nitrat (NO) dan penurunan bioavailabilitas antioksidan ditunjukkan dalam hipertensi eksperimental dan manusia. Superoksida vaskular terutama berasal dari nikotinamid adenin dineukleotida fosfat (NADPH) oksidase ketika distimulasi oleh hormon, seperti angiotensin II (AT-II), endotelin-1 (ET-1) dan urotensin II. Selain itu, peningkatan produksi ROS dapat dihasilkan oleh rangsangan mekanik pada dinding pembuluh darah, yang meningkat seiring dengan hipertensi. Vasokonstriksi yang diinduksi oleh ROS dihasilkan dari peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler, sehingga berkontribusi terhadap patogenesis hipertensi. Aktivitas vasomotor tergantung pada keseimbangan antara vasokonstriktor dan kekuatan vasodilator yang dihasilkan dari interaksi antara komponen dinding pembuluh darah dan darah, yang semuanya dapat diubah oleh stres oksidatif. Temuan ini telah merangsang minat terapi antihipertensi yang ditargetkan untuk mengurangi generasi ROS dan / atau meningkatkan bioavailabilitas NO. Ulasan ini mengkaji studi yang tersedia tentang peran besar stres oksidatif dalam mekanisme yang mendasari tekanan darah tinggi dan

membahas tentang pertimbangan penggunaan antioksidan dalam pencegahan atau pengobatan hipertensi (Rodrigo et al., 2011).

b. Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel didefinisikan sebagai gangguan yang ditandai dengan pergeseran tindakan endothelium menuju pengurangan vasodilatasi, keadaan proinflamasi dan pengaturan protrombotik. Peristiwa ini menyebabkan keadaan peradangan vaskular yang mungkin dimediasi sebagian oleh ROS yang dibentuk oleh sel mononuklear teraktivasi (Rodrigo et al., 2011)

Sel endotel (EC) memainkan fungsi fisiologis penting dalam pengaturan homeostasis vaskular atau keseimbangan vaskular dalam kondisi normal. Gangguan respon vasorelaxan EC normal menghasilkan disfungsi endothelium. Disfungsi endotel sering mengganggu fungsi pembuluh darah dan menciptakan ketidakseimbangan pembuluh darah yang bertanggung jawab atas berbagai penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi. Sel endotel menghasilkan sejumlah zat vasoaktif, termasuk NO dan endotelin (ET-1). NO merupakan vasodilator dan ET-1 merupakan vasokonstriktor kuat, keduanya adalah mediator vital fungsi endotel. Ketidakseimbangan antara kedua faktor ini adalah fitur disfungsi endotel.

NO memulai dan mempertahankan vasodilatasi melalui kaskade kejadian biologis setelah difusi melalui membran sel. NO dihasilkan dalam sel endotel oleh *nitric oxide synthase* (NOS) dalam oksidasi lima-elektron

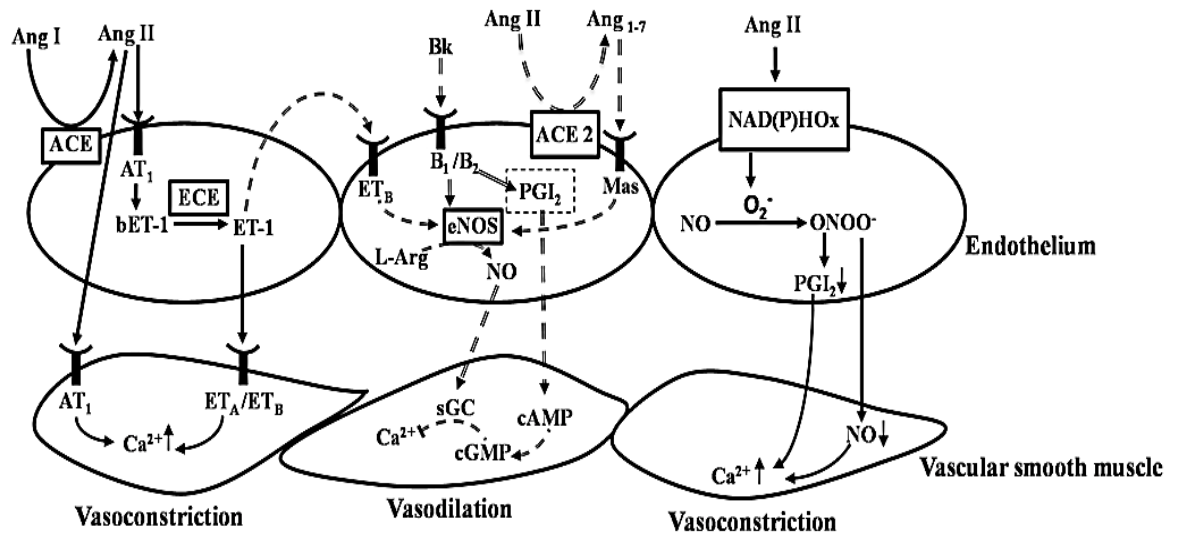
dua-langkah dari terminal guanidine nitrogen L -arginine, menghasilkan L-citrulline sebagai produk samping. Tiga isoform NOS telah dikarakterisasi: NOS endotel (eNOS), NOS neuronal (nNOS) dan NOS diinduksi (iNOS). Baik eNOS dan nNOS terdapat dalam endotel vaskuler normal. Setelah difusi dari sel otot polos endotel ke vaskular, NO menyebabkan vasodilatasi terutama dengan mengaktifkan guanylyl cyclase terlarut (sGC) dan meningkatkan konsentrasi intraseluler siklik guanosin-monofosfat (Gambar 3). Penghambatan NOS akut menghasilkan vasokonstriksi dan pengurangan aliran darah perifer. Perubahan hemodinamik ini sepenuhnya dapat dibalikkan dengan pemberian NO donor, seperti *glyceryl trinitrate* (GTN) atau *sodium nitroprusside* (SNP), menunjukkan bahwa kehadiran terus menerus dari NO diperlukan untuk mencegah vasokonstriksi. Selain itu, NO juga mempengaruhi metabolisme sel, dan menghambat respirasi mitokondria dan sintesis ATP.

Telah diketahui bahwa bioavailabilitas NO dapat berkurang oleh adanya *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan seperti anion superoksida (O_2^-). Ang II meningkatkan pembentukan superoksida dalam sel endotel dengan mengaktifkan nikotinamid adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase. Superoksida siap bereaksi dengan NO untuk membentuk peroxynitrite ($ONOO^-$). Peroxynitrite adalah oksidan kuat, menyebabkan kerusakan pada membran sel sehingga menyebabkan kematian dan/atau peradangan sel (Gambar. 3). Pembentukan berlebihan

O_2^- juga memodifikasi tetrahydrobiopterin (BH_4) kofaktor untuk NOS. Dengan tidak adanya kofaktor ini, NOS dapat menjadi *uncoupled* dan paradoks yang dihasilkan O_2^- bukannya NO. Berkurangnya bioaktivitas NO dapat mengubah pensinyalan seluler dari proses seluler yang dimediasi-NO menjadi pensinyalan redoks yang dimediasi-oksidan, menstimulasi jalur pro-inflamasi, dan pada akhirnya mengarah pada remodeling vaskular dan mengakibatkan peningkatan tekanan darah.

Berbeda dengan NO, endotelin yang bersirkulasi memiliki sifat vasokonstriksi. Tiga isoform untuk endotelin (ET-1, ET-2, dan ET-3) telah dikarakterisasi tetapi ET-1 adalah bentuk dominan dan secara aktif memodulasi fungsi vascular. ET-1 disintesis secara dominan dalam sel endotel dan juga dalam sel otot polos pembuluh darah. Prekursornya, preproET-1 (ppET-1) adalah peptida yang tidak aktif secara fungsional yang secara berurutan dibelah oleh enzim seluler dan akhirnya menghasilkan vasoaktif ET-1. Protein seperti furin membelah ppET-1 untuk menghasilkan 39 asam amino peptida (38 asam amino pada manusia) yang disebut big-ET-1 (bET-1). Dalam kondisi fisiologis normal, endotelin-converting enzyme (ECE) mengubah big-endothelin (bET-1) menjadi ET-1, sedangkan bukti saat ini menunjukkan ET-1 dapat diproduksi dari bET-1 melalui beberapa pencernaan proteolitik lainnya yang melibatkan *matrix metalloproteinases* (MMPs), dan endopeptidase netral (NEP). ET-1 menjalankan fungsinya melalui pengikatannya terhadap reseptor ET protein G *couple* yaitu reseptor endotelin A (ET_A)

dan reseptor endotelin B (ET_B). Reseptor ET_A terletak di dalam VSMC, sedangkan reseptor ET_B terletak baik di endotelium vaskular, maupun di VSMC. Terikatnya ET-1 dengan reseptor ET_A dan ET_B dalam otot polos vaskular memberikan vasokonstriksi. Atau, ET-1 yang mengikat reseptor ET_B di endotelium menghasilkan vasodilatasi melalui peningkatan sintesis NO dan prostasiklin. Interaksi antara NO dan ET-1 penting dalam banyak kondisi patofisiologis. Pengurangan bioavailabilitas NO dikaitkan dengan peningkatan ekspresi ET-1. Demikian pula, NO antagonis terhadap jalur ET-1 melalui beberapa mekanisme berbeda. Keterkaitan ini mengindikasikan hubungan mendalam antara kedua mediator ini untuk menjaga keseimbangan fungsi endotel. ET-1 juga merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1, dan IL-8. Faktor-faktor seperti Ang II, trombin, dan sitokin inflamasi (*tumor necrosis factor-α*, IL-1, IL-2) dapat memodulasi ekspresi ET-1 dalam sel endotel dengan meningkatkan ekspresi gen ppET-1. Oleh karena itu berkurangnya bioavailabilitas NO dan produksi Ang II yang berlebihan dapat secara langsung menginduksi disfungsi endotel dan selanjutnya meningkatkan tekanan darah.



Gambar 3. Disfungsi endotel dan regulasi tekanan darah

Angiotensin converting enzyme (ACE) mengubah angiotensin I (Ang I) menjadi angiotensin II (Ang II), Ang II mengikat dengan reseptor angiotensin 1 (AT₁) pada sel endotelium serta sel otot polos pembuluh darah, kemudian reseptor AT₁ meningkatkan konsentrasi ion kalsium (Ca²⁺) dalam sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan menyebabkan vasokonstriksi. Dalam sel endotei aktivasi reseptor AT₁ meningkatkan produksi bET-1 (*big endothelin-1*). *Endothelin-Converting Enzyme* (ECE) mengubah bET-1 menjadi endothelin-1 (ET-1) dan menyebabkan vasokonstriksi dengan mengaktifkan reseptor A/B endothelin (ET_{A/B}) di VSMC. Sebaliknya, aktivasi ET_B reseptor dalam sel endotelium memediasi efek vasodilatasi melalui pelepasan oksida nitrat (NO) dengan mengaktifkan endotel nitrat oksida sintase (eNOS). ACE juga mengubah Bradykinin (Bk) menjadi peptida yang tidak aktif. Bk berikatan dengan reseptor bradykinin (B_{1/2}) dan mengaktifkan eNOS, yang mengubah L-

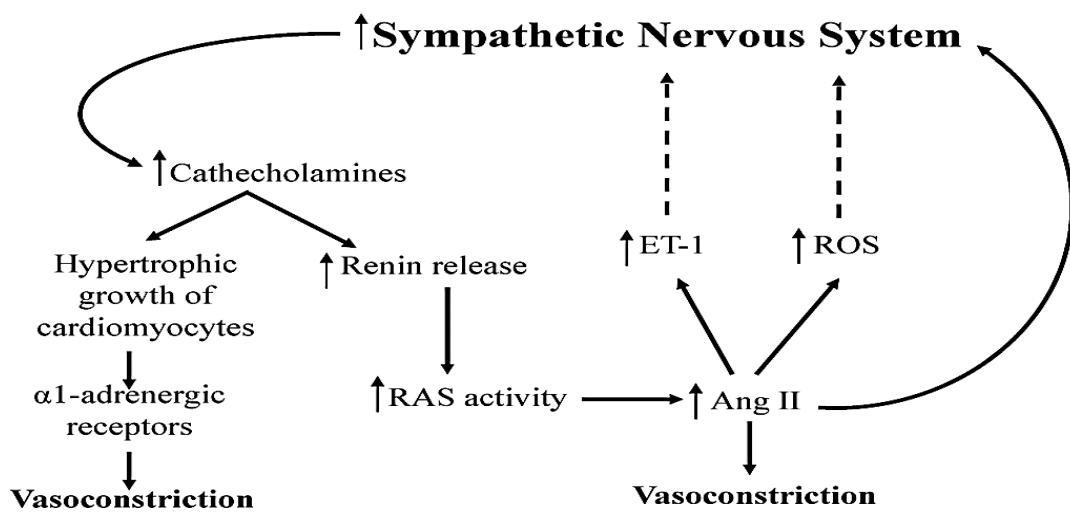
Arginin menjadi L-Citrulline dan menghasilkan NO. NO memberikan vasodilatasi dengan mengaktifkan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dengan menghambat konsentrasi Ca^{2+} dalam VSMC. Dalam sel endotel Ang II menghasilkan superoksida (O^-) yang menjerap NO dan menghasilkan peroksinitrit (ONOO^-), memberikan efek vasokonstriksi dengan membatasi suplai NO ke VSMC. Jalur pensinyalan yang diilustrasikan dengan panah garis padat mewakili vasokonstriksi dan dengan panah garis majemuk mewakili jaringan vasodilatasi (Gambar. 3)

c. Sistem Saraf Simpatik

Sistem saraf simpatis adalah bagian dari sistem respons saraf otonom yang dapat diaktifkan oleh tekanan lingkungan. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dapat menyebabkan penyempitan arteriolar dan pelebaran arteriolar. Dengan demikian, sistem saraf otonom berkontribusi pada pengembangan dan pemeliharaan hipertensi melalui stimulasi curah jantung di jantung, retensi cairan di ginjal dan peningkatan resistensi pembuluh darah di pembuluh darah perifer.

Sistem saraf simpatis merangsang pelepasan katekolamin (norepinefrin dan epinefrin) dari neuron postganglionik. Pelepasan katekolamin mengaktifkan pertumbuhan hipertrofik kardiomyosit. Bersamaan dengan itu, pelepasan katekolamin meningkatkan aktivitas β -adrenoreceptor sementara mengurangi aktivitas α -adrenoreceptors, yang pada gilirannya menghasilkan konversi pro-renin ke bentuk aktif renin. Pelepasan renin selanjutnya mengaktifkan RAS dan menghasilkan

peningkatan tekanan darah melalui produksi Ang II (Gambar 4). Ang I Ang II juga memperkuat respons sistem saraf simpatis dengan mekanisme perifer, yaitu modulasi fasilitatorasi pre-sinaptik pelepasan norepinefrin. Selain itu, ROS dan ET-1 juga dapat merangsang aktivitas simpatis dan efeknya pada pembuluh darah. Dengan demikian peningkatan aktivitas simpatis terkait dengan perkembangan hipertensi.



Gambar 4. Pengaturan tekanan darah melalui sistem saraf otonom

Peningkatan sistem saraf simpatis merangsang pelepasan katekolamin dari neuron pasca ganglionik. Katekolamin meningkatkan pertumbuhan hipertrofi kardiomyosit dan melepaskan lebih banyak renin di korteks adrenal. Meningkatkan produksi renin pada pengaktifan sistem renin angiotensin (RAS) dan menghasilkan lebih banyak Angiotensin-II (Ang II). Pertumbuhan hipertrofi kardiomyosit dan peningkatan produksi Ang II menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, produksi Ang II meningkatkan produksi ET-1 (Endotelin-1) dan ROS (*Reactive Oxygen*

Species) dan secara langsung mempengaruhi aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatis.

d. Renovasi Vaskular

Remodeling vaskuler berkontribusi terhadap peningkatan resistensi perifer, perubahan struktur pembuluh darah, perkembangan hipertensi, dan akibatnya kerusakan organ akhir selama hipertensi. Hipertensi yang terkait dengan perubahan struktural pada pembuluh disebut remodeling. Remodeling vaskular adalah proses aktif dan melibatkan perubahan dalam proses seluler, seperti pertumbuhan sel, migrasi sel, kematian sel, dan degradasi / sintesis matriks ekstraseluler. Renovasi pembuluh meningkatkan resistensi perifer di pembuluh pra-kapiler termasuk arterioli dan arteri kecil (diameter lumen <300 μm). Perubahan struktural pembuluh mengurangi diameter lumen dan meningkatkan rasio media-ke-lumen (M/L) dan pada akhirnya, meningkatkan reaktivitas vaskular dan resistensi perifer.

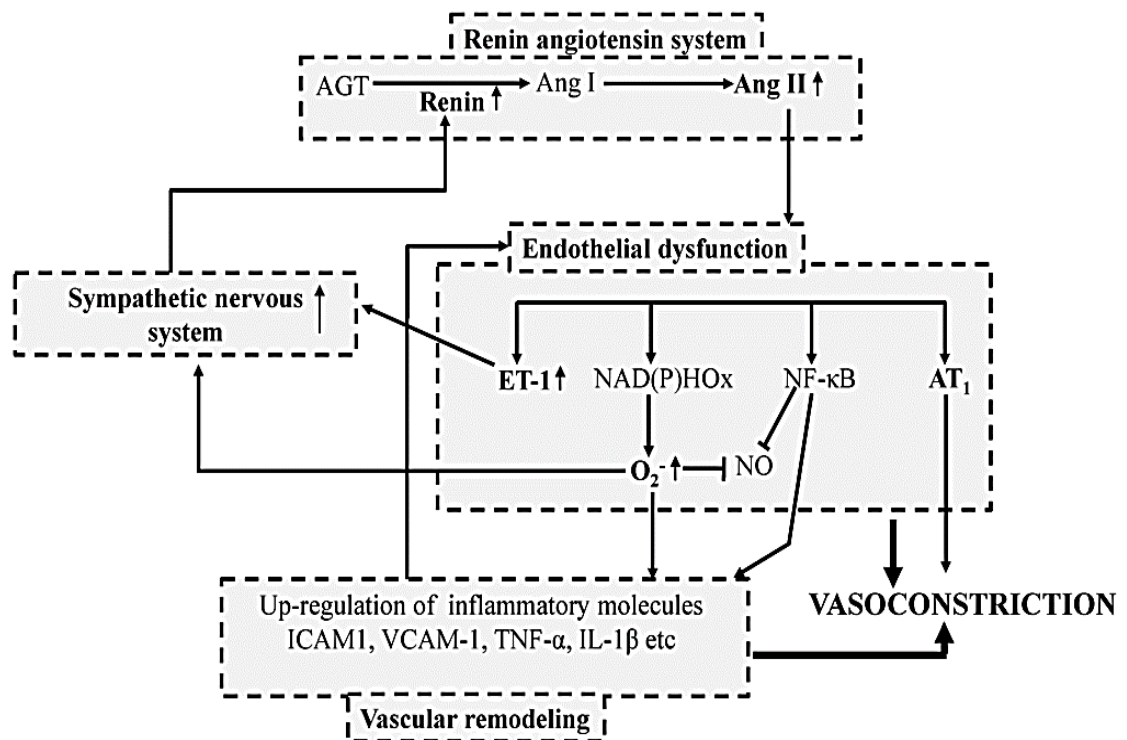
Peradangan vaskular dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang akhirnya menghasilkan remodeling vaskular. Dalam kondisi istirahat, EC mencegah adhesi leukosit tetapi produksi berlebih lokal Ang II dapat memulai ekspresi molekul adhesi pada sel endotel yang menghasilkan adhesi leukosit ke dinding arteri bagian dalam secara bertahap, yang dikenal sebagai perekrutan leukosit. Selanjutnya Ang II juga dapat menginduksi stres oksidatif yang menghasilkan produksi ROS yang berlebihan. ROS, pada gilirannya, merangsang produksi sitokin seperti

tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β , dan lain-lain. TNF- α mengaktifkan fosforilasi faktor transkripsi nuklir- κ B (NF- κ B), yang mengarah pada ekspresi molekul adhesi (ICAM-1; VCAM-1), dan pelepasan protein *chemotactic-1 monocyte* (MCP-1). Ekspresi berlebih dari molekul-molekul ini kemudian merekrut leukosit (monosit dan makrofag) ke tempat peradangan. Respon inflamasi yang diekspresikan secara berlebihan bersama dengan molekul lipid teroksidasi membentuk plak di ruang interstitial antara otot polos endotel dan vaskular. Pembentukan plak secara langsung berkontribusi pada remodeling pembuluh darah, meningkatkan tekanan darah dan memicu aterosklerosis.

Matriks metaloproteinase (MMP) adalah enzim proteolitik yang bergantung pada seng (Zn) dan kalsium (Ca) yang menurunkan protein matriks ekstraseluler. Beberapa MMP berbeda hadir dalam pembuluh darah dan sintesisnya diinduksi oleh sitokin dan interaksi sel ke matriks sel. Semakin banyak bukti ilmiah menunjukkan bahwa proses proteolitik yang tidak terkontrol adalah salah satu mekanisme kunci untuk pengembangan hipertensi dan MMP memainkan peran penting dalam proses ini. Pada hipertensi yang diinduksi Ang II, MMP bertanggung jawab untuk peningkatan tekanan darah dan fibrosis jaringan. Pelepasan akut MMP2 membelah protein sarkomer (titin, troponin I dan myosin light chain-I) yang dapat mengganggu kontraktilitas kardiomiosit. Demikian pula, MMP-7 adalah salah satu faktor pendorong utama untuk disfungsi endotel. MMP-7 juga mempromosikan agonis GPCR (yaitu Ang II) yang

diinduksi vasokonstriksi melalui faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan selanjutnya meningkatkan tekanan darah dan hipertrofi kardiovaskula. Dengan demikian MMP dengan molekul pemberi sinyal aksesori dapat memodulasi interaksi sel-sel, pelepasan sitokin, dan kemokin, yang akhirnya menyebarkan respons inflamasi vaskular.

Terlepas dari jalur yang dijelaskan di atas, ada faktor-faktor lain seperti ekskresi natrium / air, steroid adrenal, dan lain-lain. Yang juga berkontribusi terhadap perkembangan tekanan darah tinggi. Menariknya, satu atau lebih komponen dari setiap jalur yang berbeda dapat memodulasi atau mengaktifkan jalur lain dan dengan demikian menciptakan siklus yang kompleks untuk pengembangan hipertensi (Gambar. 5). Mekanisme patofisiologis yang menyebabkan peningkatan tekanan darah sangat kompleks sehingga pengobatan anti-hipertensi berdasarkan jalur tunggal jarang dimungkinkan (ACE inhibitor mungkin pengecualian, meskipun Ang II melibatkan jalur RAS dan pro-inflamasi); Pendekatan pengobatan farmakologis saat ini untuk mengobati hipertensi sangat selektif, yang dapat menjelaskan ketidakcukupan dalam paliasi hipertensi dan efek samping yang merugikan.



Gambar 5. Patofisiologi hipertensi —siklus “setan”.
Renin angiotensin system (RAS), disfungsi endotel, remodeling vaskular, dan aktivitas sistem saraf simpatis berkorelasi satu sama lain.

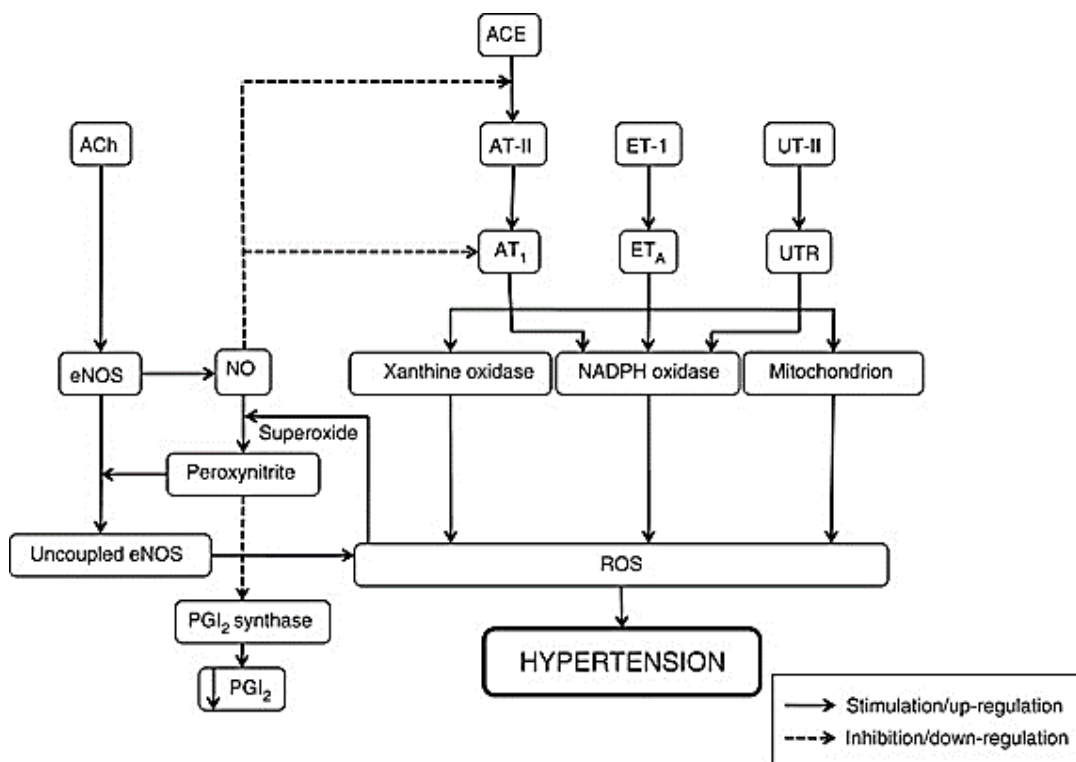
Peningkatan aktivitas RAS menyebabkan produksi angiotensin II (Ang II) yang berlebihan yang mempercepat disfungsi endotel. Ang II yang diinduksi disfungsi endotel mengakibatkan vasokonstriksi dan juga mengatur aktivitas faktor transkripsi (seperti NF-κB, faktor nuklir κB), meningkatkan inflamasi vaskular. Peradangan pembuluh darah mengatur ekspresi molekul adhesi leukosit seperti ICAM-1 (molekul adhesi antar sel 1), VCAM-1 (molekul adhesi Vaskuler-1) serta sitokin inflamasi seperti TNF-α (Tumor necrosis factor-α) dan IL -1β (Interleukin-1β). Demikian pula, secara langsung dapat meningkatkan sistem saraf simpatis. Akhirnya, peningkatan sistem saraf simpatis meningkatkan produksi renin yang akhirnya mengaktifkan RAS.

2. Stres Oksidatif dan Hipertensi Vaskular

Stres oksidatif merupakan mekanisme pemersatu cedera dalam banyak jenis proses penyakit, dan itu terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara generasi ROS dan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh. Keluarga ROS terdiri dari banyak molekul yang memiliki efek divergen pada fungsi seluler. Yang terpenting bahwa banyak dari aksi ini terkait dengan perubahan patologis yang diamati pada penyakit kardiovaskular. Efek ROS dimediasi melalui regulasi redoks peka terhadap beberapa molekul pensinyalan dan *second messenger*. Beberapa penelitian telah menunjukkan jumlah ROS yang berlebihan pada pasien hipertensi esensial dan berbagai model hewan hipertensi; pasien dan hewan percobaan ini memiliki status antioksidan yang berkurang, yang berkontribusi pada akumulasi bukti bahwa peningkatan stres oksidatif vaskular dapat terlibat dalam patogenesis hipertensi esensial. Baru-baru ini, telah ditunjukkan hubungan yang kuat antara tekanan darah dan beberapa parameter terkait stres oksidatif. Studi lain menunjukkan bahwa model tikus yang melibatkan defisiensi genetik dalam enzim yang menghasilkan ROS memiliki tekanan darah lebih rendah dibandingkan dengan rekan-rekan tipe liar mereka. Selain itu, dalam sel otot polos pembuluh darah (VSMCs) yang dikultur dan arteri yang diisolasi dari tikus dan manusia yang hipertensi, produksi ROS ditingkatkan, pensinyalan yang bergantung pada redoks diperkuat, dan bioaktivitas antioksidan berkurang. Efek menguntungkan dari obat antihipertensi

klasik, seperti penghambat β -adrenergik, *angiotensin I converting enzyme inhibitor* (ACEI), AT-II reseptor blocker (ARB), dan *calcium channel blockers* (CCB), dapat dimediasi sebagian dengan mengurangi stres oksidatif vaskuler.

Hipotesis untuk peran stres oksidatif vaskular pada hipertensi digambarkan pada Gambar 6 .



Gambar 6. Ringkasan skematis tentang peran stres oksidatif vaskular dalam patogenesis hipertensi.

Keterangan :

- | | | | |
|-----------------|----------------------------------|------------------|---------------------------|
| ACE | = Angiotensin Converting Enzyme | NO | = nitric oxide; |
| AT-II | = Angiotensin II | eNOS | = nitric oxide synthase; |
| AT ₁ | = Reseptor Angiotensin II tipe 1 | Ach | = acetylcholine; |
| ET-1 | = Endothelin 1 | PGI ₂ | = prostacyclin; |
| ETA | = type A endothelin receptor | UTR | = urotensin-II receptor; |
| UT-II | = urotensin II | ROS | = reactive oxygen species |

Ulasan ini telah membahas peranan ROS dalam pembuluh darah dan hubungannya dengan hipertensi. Namun, penting untuk juga menekankan bukti bahwa rangsangan hipertensi, seperti garam tinggi dan AT-II, mempromosikan produksi ROS tidak hanya di pembuluh darah tetapi juga di ginjal dan sistem saraf pusat. Selain itu, masing-masing tempat ini berkontribusi terhadap hipertensi atau sekuel yang merugikan dari penyakit ini.

Sumber ROS di dinding pembuluh darah: Berbagai sumber ROS enzimatik dan non-enzimatik ada di pembuluh darah. Sumber ROS yang paling berkarakter adalah NADPH oksidase. Selain NADPH oksidase, beberapa enzim lain dapat berkontribusi untuk menghasilkan ROS, termasuk xanthine oksidase, NO sintase (NOS) dan enzim mitokondria.

NADPH oksidase : NADPH oksidase adalah sumber biokimia utama ROS, khususnya superoksida, dalam pembuluh darah. Ginjal dan pembuluh darah adalah sumber yang kaya dari ROS yang diturunkan NADPH oksidase, yang memiliki peran penting dalam disfungsi ginjal dan kerusakan pembuluh darah dalam kondisi patologis. Sistem ini mengkatalisis pengurangan oksigen molekuler oleh NADPH, yang berfungsi sebagai donor elektron, sehingga menghasilkan superoksida. NADPH oksidase diregulasi dalam hipertensi oleh sinyal humoral dan mekanik. AT-II adalah stimulus yang paling banyak dipelajari dari peningkatan regulasi NADPH oksidase, tetapi ET-1 dan urotensin II juga dapat berpartisipasi dalam aktivasi NADPH oksidase, sehingga

menghasilkan peningkatan ROS. Ada kemungkinan bahwa fungsi yang paling terkenal dari superoksida yang diturunkan NADPH oksidase adalah inaktivasi NO dalam reaksi yang membentuk peroxynitrite, yang mengarah pada gangguan vasodilatasi endotelium yang bergantung pada endotel dan NO synthase (eNOS) untuk menghasilkan superoksida tambahan. Dalam pembuluh darah, aktivasi NADPH oksidase telah sangat terkait dengan hipertensi.

Uncouple eNOS: Fungsi utama eNOS adalah produksi NO, yang mengatur vasodilatasi. Namun demikian, defisiensi atau oksidasi L-arginine dan tetrahydrobiopterin (BH₄), yang merupakan dua kofaktor penting untuk tindakan eNOS, terkait dengan tidak terputusnya jalur L-arginine-NO yang menghasilkan penurunan pembentukan NO dan peningkatan generasi eNOS-termediasi superoksida. NADPH oksidase adalah sumber awal ROS. Superoksida bergabung dengan NO, yang disintesis oleh eNOS, untuk membentuk peroxynitrite. Pada gilirannya, peroxynitrite mengoksidasi dan mengacaukan eNOS untuk menghasilkan superoksida tambahan. Superoksida juga mengarah ke BH₄ oksidasi (pada kenyataannya, BH₄ sangat sensitif terhadap oksidasi), yang mempromosikan eNOS uncoupling dan produksi ROS lebih lanjut.

Xanthine oksidase: Xanthine oksidase juga merupakan sumber penting ROS dalam endotel pembuluh darah. Ini mengkatalisasi dua langkah terakhir metabolisme purin. Selama proses ini, oksigen direduksi menjadi superoksida. Ada bukti yang menunjukkan keterlibatan enzim ini dalam

hipertensi. Tikus hipertensi spontan menunjukkan peningkatan kadar oksidase endotelial xanthine dan peningkatan produksi ROS, yang berhubungan dengan peningkatan tonus arteriol. Selain efek pada pembuluh darah, xanthine oksidase mungkin memiliki fungsi kerusakan organ akhir pada hipertensi.

Mitokondria : Mitokondria adalah sumber dan target utama ROS. Beberapa superoksida yang diproduksi di ruang intermembran dapat dibawa ke sitoplasma. Ubiquinol atau koenzim Q menghasilkan superoksida ketika sebagian tereduksi (bentuk semiquinone) dan antioksidan bila tereduksi sepenuhnya. Kompleks I memproduksi sebagian besar superoksida yang dihasilkan oleh mitokondria mamalia *in vitro*. Kompleks II dan IV biasanya bukan tempat produksi ROS yang signifikan. *Mild uncoupling* sangat efektif mengurangi produksi superoksida tinggi yang terjadi dari kompleks I. Pengurangan aktivitas enzimatik antioksidan pada pasien dengan hipertensi telah dilaporkan.

a. Peran komponen dinding pembuluh darah

Endotelium menanggapi rangsangan mekanik dan hormonal. Sebagai tanggapan, endotelium melepaskan agen yang mengatur fungsi vasomotor. Tidak ada keraguan bahwa endotelium memiliki peran pengaturan dan perlindungan dengan menghasilkan zat *vasorelaxing*. Di bawah beberapa keadaan patofisiologis, faktor vasokonstriksi yang diturunkan dari endotelium, seperti ET-1, AT-II, urotensin II, anion

superoksida, vasokonstriktor prostaglandin dan tromboksan A₂, dapat dilepaskan dan berkontribusi pada efek vasokonstriktor paradoks.

VSMC berfungsi tidak hanya dalam pengaturan jangka pendek diameter pembuluh darah, tekanan darah serta juga berpartisipasi dalam adaptasi jangka panjang melalui remodeling struktural. ROS memediasi banyak proses patofisiologis ini.

Adventitia dapat berkontribusi terhadap hipertensi dengan mengurangi NO ketersediaan hayati atau berpartisipasi dalam remodeling vaskular melalui ROS.

Peran hormon dan faktor vaskular NO : NO memiliki peran penting sebagai pengatur kunci parakrin aktivitas pembuluh darah. Secara fisiologis, NO menghambat adhesi sel leukosit-endotel, proliferasi dan migrasi VSMC, agregasi platelet untuk menjaga kesehatan endotelium vaskular. Karena itu, NO memiliki banyak efek menguntungkan. Penurunan bioavailabilitas NO dalam pembuluh darah mengurangi kapasitas vasodilatasi dan berkontribusi terhadap hipertensi. Enzim yang mengkatalisis pembentukan NO dari oksigen dan arginin adalah NOS, yang pada kenyataannya, adalah seluruh keluarga enzim. eNOS adalah isoform NOS dominan di dinding pembuluh darah. Stimulasi agonis yang dimediasi reseptor menyebabkan aktivasi enzim yang cepat. Selain itu, tegangan geser dan modulator alosterik adalah modulator penting dari aktivitas eNOS. Selain peran vasorelaxing dan antiproliferatifnya, NO memiliki peran penting dalam melawan efek AT-II, endotelin, dan

ROS. NO berdifusi sebagai gas ke otot polos yang berdekatan di mana ia berinteraksi dengan molekul reseptor yang berbeda, seperti *guanylyl cyclase* yang larut.

Produksi normal NO memiliki peran penting dalam pemeliharaan kondisi fisiologis dalam sistem kardiovaskular. L-arginine, yang merupakan substrat untuk eNOS, tampaknya merupakan molekul yang menjanjikan dalam pembentukan NO. Namun, L-arginine gagal mencegah peningkatan tekanan darah dan meninggalkan renovasi ventrikel karena pemberian kronis dengan N-nitro-L-arginine-metil ester (L-NAME) yang merupakan penghambat eNOS. Captopril yang merupakan penghambat ACE sepenuhnya mencegah hipertensi defisiensi NO, bahkan tanpa meningkatkan aktivitas NOS. NO juga memiliki efek pengaturan langsung terhadap ACE. Tiol melindungi NO dari oksidasi dengan meredam radikal bebas-oksigen dan dengan membentuk nitrosotiol; kedua efek ini memperpanjang waktu paruh NO dan durasi aksi NO.

Tingkat NO yang berkurang dapat dikaitkan dengan peningkatan level ROS. Menggabungkan superoksida dengan NO membentuk peroxynitrite yang mengoksidasi BH₄ dan mendestabilkan eNOS untuk menghasilkan lebih banyak superoksida. Dengan demikian, lebih meningkatkan pengembangan stres oksidatif. Keseimbangan antara NO dan AT-II dalam pusat vasomotor penting untuk pengaturan tonus simpatik.

Sistem Renin-Angiotensin : Sistem renin-angiotensin memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular. AT-II adalah peptida vasoaktif kuat yang dapat dibentuk pada lapisan vaskular yang kaya akan ACE. Ketika produksi AT-II meningkat di atas level normal, hal tersebut menginduksi remodeling vaskular dan disfungsi endotel dalam kaitannya dengan peningkatan kadar tekanan darah. Sebagai aktivator kuat NADPH oksidase, AT-II berkontribusi pada produksi ROS. Pada tikus dan mencit di mana hipertensi disebabkan oleh infus AT-II, ekspresi subunit NADPH oksidase, aktivitas oksidase dan generasi ROS semuanya meningkat. AT-II tidak hanya meningkatkan aktivitas NADPH oksidase tetapi juga meningkatkan aktivitas superoksida dismutase, mungkin untuk mengimbangi peningkatan kadar ROS. Dalam situasi di mana efek kompensasi ini efisien, tingkat ROS mungkin tampak normal bahkan di bawah kondisi prooksidan. Namun, ketika produksi ROS menjadi luar biasa, mekanisme kompensasi tidak memadai, dan konsekuensi patofisiologis terjadi.

Captopril dan enalapril mencegah peningkatan tekanan darah pada tikus muda yang hipertensi spontan dengan menghambat ACE. Captopril, mungkin karena peran antioksidan dari kelompok tiolnya, memiliki efek hipotensi yang lebih efektif daripada enalapril. Sebaliknya, NO tidak hanya memiliki efek antagonis AT-II pada tonus pembuluh darah, pertumbuhan sel dan ekskresi natrium ginjal tetapi juga menurunkan regulasi sintesis ACE dan ekspresi reseptor AT₁. Namun, penghambatan

ACE mengatur ekspresi eNOS. Kemampuan AT-II untuk menginduksi disfungsi endotel juga karena kemampuannya untuk menurunkan regulasi siklase guanilyl terlarut, sehingga menyebabkan gangguan pensinyalan NO / cGMP.

Asetilkolin : Dalam pembuluh vaskular, asetilkolin menginduksi dilatasi endotelium melalui produksi faktor endotel, terutama NO yang kemudian berdifusi ke VSMC yang mendasarinya, di mana ia menginduksi relaksasi VSMC. Penurunan bioavailabilitas NO akan menyebabkan berkurangnya vasodilatasi yang dimediasi asetilkolin secara signifikan. Konsekuensi dari peningkatan ROS secara keseluruhan adalah pengurangan bioavailabilitas NO.

Endotelin-1 (ET-1) : Endotelin adalah isopeptida vasokonstriktor kuat yang diproduksi di berbagai jaringan vaskular, termasuk endotel vaskular. ET-1 adalah endotelin utama yang dihasilkan oleh endotelium dan merupakan endotelin terpenting dalam sistem kardiovaskular. Ketika ET-1 diberikan dalam konsentrasi tinggi, ia berperilaku sebagai vasokonstriktor kuat yang mampu mengerahkan berbagai efek fisiologis, termasuk potensi untuk mengubah tekanan arteri. ET-1 menengahi efek melalui dua reseptor, ET_A dan ET_B. Reseptor ET_A memediasi kontraksi melalui aktivasi NADPH oksidase, xanthine oksidase, lipoksigenase, NOS yang tidak terpisahkan, dan enzim rantai pernapasan mitokondria. ET_B reseptor menginduksi relaksasi dalam sel endotel. Banyak faktor yang biasanya merangsang ET-1 sintesis, (misalnya, trombin dan AT-II) juga

menyebabkan pelepasan vasodilator, seperti prostasiklin (PGI_2) dan / atau NO, yang menentang fungsi vasokonstriksi dari ET-1. Telah dilaporkan bahwa hipertensi esensial ditandai dengan peningkatan tonus vasokonstriktor yang dimediasi ET-1, yang merupakan efek yang tampaknya tergantung pada penurunan produksi NO yang dimediasi endotel ET_B yang disebabkan oleh bioavailabilitas NO yang terganggu.

Urotensin-II : Urotensin-II adalah peptida vasoaktif kuat dan memang merupakan vasokonstriktor teridentifikasi paling kuat. Fungsinya melalui aktivasi NADPH oksidase. Peran urotensin-II dalam penyakit tidak dipahami dengan baik. Respons konstriktor terhadap urotensin-II tampaknya bervariasi dan sangat tergantung pada vaskular yang diperiksa. Vasokonstriksi bukan satu-satunya efek karena reseptor UT telah ditemukan di organ lain. Urotensin-II juga telah terbukti berfungsi sebagai vasodilator potensial di beberapa pembuluh yang terisolasi.

Norepinefrin : VSMC terutama dipersarafi oleh sistem saraf simpatis melalui reseptor adrenergik. Tiga jenis adrenoceptor hadir dalam VSMC yaitu: α_1 , α_2 dan β_2 . Norepinefrin merangsang proliferasi VSMC. Selain itu, ekspresi berlebihan dari NOS yang diinduksi meningkatkan tekanan darah melalui aktivasi sentral sistem saraf simpatik, yang dimediasi oleh peningkatan stres oksidatif.

Prostaglandin : PGI_2 , yang merupakan vasodilator lain yang bergantung pada endotelium, merelaksasikan VSMC. PGI_2 dilepaskan dalam jumlah yang lebih tinggi sebagai respons terhadap pengikatan ligan, seperti

trombin, asam arakidonat, histamin atau serotonin. Enzim prostaglandin H₂ sintase menggunakan asam arakidonat sebagai substrat untuk menghasilkan prostaglandin H₂. Prostaglandin H₂ dikonversi menjadi molekul vasoaktif, seperti PGI₂. Enzim isoform, prostaglandin H₂ synthase-2, dapat memediasi disfungsi vaskular dalam kondisi stres oksidatif. Dengan demikian, peroksinitrit menghambat aktivitas enzimatik PGI₂ sintase, sehingga merusak PGI₂ vasodilatasi langsung.

Homocysteine: Molekul ini mungkin memiliki peran penting dalam patogenesis hipertensi esensial. Homocysteinemia yang meningkat mengurangi vasodilatasi dengan NO, meningkatkan stres oksidatif, merangsang proliferasi VSMC dan mengubah sifat elastis dinding pembuluh darah. Jadi, homocysteine berkontribusi pada peningkatan tekanan darah. Selain itu, peningkatan kadar homosistein dapat menyebabkan cedera oksidan pada endotelium. Koreksi peningkatan homosisteinemia dengan pemberian vitamin B12, B6 dan asam folat bisa menjadi terapi tambahan yang berguna untuk hipertensi. Namun, percobaan acak terkontrol lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan kemanjuran agen terapi ini.

b. Peran stres oksidatif di ginjal

Bukti menunjukkan peran kunci untuk ROS dalam proses patofisiologis beberapa penyakit ginjal; penyakit ini dianggap sebagai penyebab dan konsekuensi dari hipertensi. Mengenai perubahan glomerulus, ROS memediasi glomerulopati lipoprotein dan lesi glomerulus

inflamasi lainnya. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa aktivasi NADPH oksidase dan produksi ROS melalui pengelompokan rakit lipid adalah mekanisme molekuler penting yang memicu cedera oksidatif yang dimediasi oleh homocysteine dari podocytes. Cedera ini dapat merupakan peristiwa awal yang memicu glomerulosklerosis selama hiperhomosisteinemia. Salah satu mekanisme yang mendasari cedera tubulointerstitial yang diperantarai ROS adalah paparan sel tubular terhadap LDL, yang dapat mengakibatkan kerusakan tubulointerstitial karena produksi ROS yang dimediasi oleh NADPH oksidase. AT-II memiliki peran penting tidak hanya dalam perkembangan cedera tubulointerstitial tetapi juga dalam nefropati obstruktif. Ini mengaktifkan NADPH oksidase dan kemudian menghasilkan superoksida yang mengarah ke hipertrofi sel tubular ginjal.

Ada bukti yang menunjukkan bahwa diet tinggi lemak menginduksi peradangan ginjal dan peningkatan tekanan darah melalui ROS pada tikus hipertensi spontan. Selain itu, sindrom metabolik adalah faktor risiko penyakit ginjal kronis (CKD) yang setidaknya sebagian tidak tergantung pada diabetes dan hipertensi dan kemungkinan dimediasi oleh ROS. Selain itu, timbulnya dan pemeliharaan kerusakan ginjal dapat memperburuk fitur sindrom metabolik, seperti hipertensi, yang menyebabkan "siklus setan" yang potensial.

Ada beberapa mekanisme yang dimediasi stres oksidatif yang terlibat dalam disfungsi endotel di CKD. ROS meningkat pada CKD dan

berhubungan dengan reaktivitas vaskular yang bergantung endotelium dan tekanan darah sistolik. Tinggi kadar ROS dan meningkatnya kadar dimetilarginin asimetris endogen dilaporkan menjadi faktor risiko baru untuk disfungsi endotel. Selain itu, tingginya tingkat dimetilarginin asimetris dilaporkan di CKD dan dikaitkan dengan peningkatan ketebalan intima-media dan kejadian kardiovaskular. Dalam hipertensi renovaskular, stres oksidatif pada ginjal iskemik memiliki peran utama dalam pemeliharaan hipertensi pada dua tikus ginjal-satu klip.

c. Peran stres oksidatif dalam sistem saraf pusat

Selain ginjal dan pembuluh darah itu sendiri, sistem saraf simpatik, yang diatur dalam sistem saraf pusat, terlibat dalam patogenesis hipertensi. Studi terbaru sangat menunjukkan bahwa aliran simpatis sentral meningkat pada hipertensi. Ada juga bukti bahwa peningkatan generasi ROS di batang otak berkontribusi terhadap mekanisme saraf hipertensi pada tikus hipertensi.

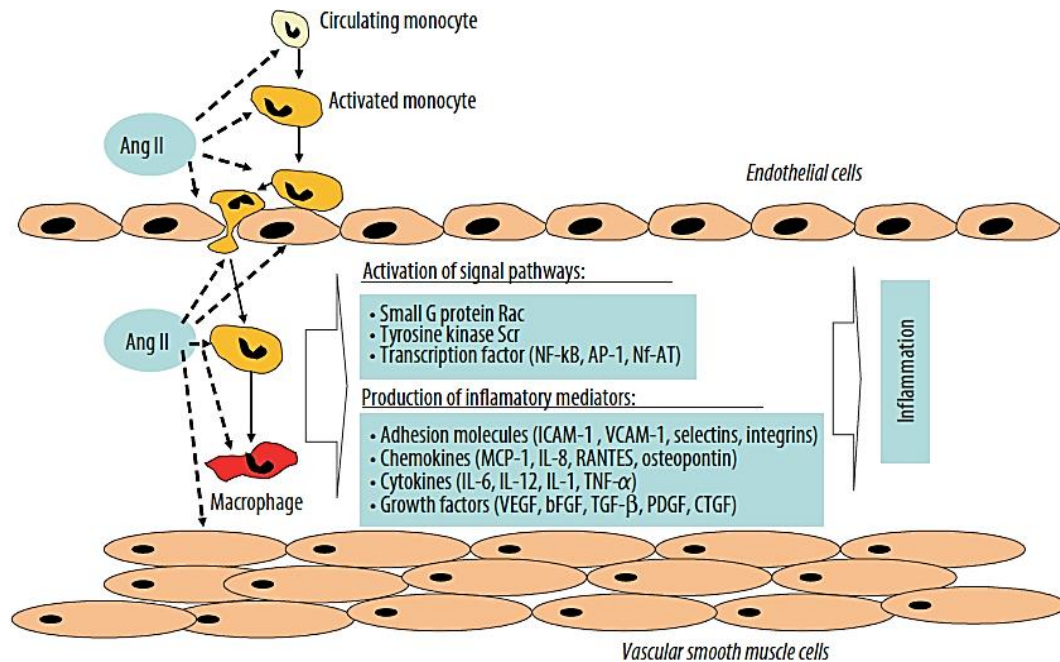
Medula ventrolateral rostral adalah pusat vasomotor utama dan sangat penting untuk pemeliharaan tonus vasomotor basal. Beberapa temuan sangat menunjukkan bahwa ROS di medula ventrolateral rostral meningkat pada tikus hipertensi yang rawan stroke dan dengan demikian berkontribusi terhadap mekanisme saraf hipertensi melalui aktivasi sistem saraf simpatis. Inti paraventricular hipotalamus kemungkinan besar juga terlibat dalam mekanisme saraf hipertensi yang dimediasi oleh ROS. Ada bukti bahwa daerah lain di otak juga terlibat dalam hipertensi yang

dimediasi ROS. Investigasi ini menunjukkan bahwa peningkatan produksi superoksida intraseluler dalam organ subfornical sangat penting untuk pengembangan hipertensi yang diinduksi AT-II.

3. Angiotensin Dan Peradangan Pembuluh Darah

Peradangan vaskular terlibat dalam inisiasi dan perkembangan komplikasi vaskular yang diinduksi hipertensi dan diabetes, juga terdapat pada aterosklerosis dan kondisi lain yang berhubungan dengan kerusakan vaskular (Griendling, Sorescu, & Ushio-Fukai, 2000). Angiotensin II (Ang II) merupakan kunci efektor utama dari sistem renin-angiotensin (RAS), memainkan peran sentral dalam pengaturan tekanan darah dan homeostasis elektrolit. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa Ang II juga mampu menginduksi respon inflamasi pada dinding pembuluh darah (gambar 7). Ang II menginduksi peradangan melalui tekanan darah dan mekanisme independen. Data saat ini menunjukkan bahwa Ang II memodifikasi beberapa langkah respon inflamasi, seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah, infiltrasi leukosit, hipertrofi/proliferasi jaringan, dan fibrosis. Ang II melalui reseptor tipe 1 (AT1), meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) melalui stimulasi NADPH oksidase di dinding pembuluh darah. Peningkatan stres oksidatif berkontribusi pada disfungsi endotel dan peradangan vaskular dengan merangsang faktor transkripsi redoks-sensitif (NF- κ B) dan dengan mengatur molekul adhesi, sitokin, dan kemokin. Aksi pro-inflamasi dari Ang II dapat membantu kita untuk memahami mekanisme molekuler dari komplikasi vaskular dan

diabetes yang diinduksi serta aksi pleiotropik dari obat yang mengganggu RAS (Cheng et al., 2005).



Gambar 7. Mekanisme inflamasi yang diinduksi angiotensin II.

B. Terapi Hipertensi

1. Secara Non Farmakologi

Modifikasi gaya hidup, terdiri atas :

- Menurunkan berat badan bila berlebih atau obesitas
- Mengadopsi pola makan berdasarkan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH)
- Membatasi konsumsi Natrium, idealnya 1,5 gram/hari (setara Natrium Klorida 3,8 gram/sehari)
- Melakukan aerobik secara teratur

- Mengurangi atau berhenti mengonsumsi alkohol (bila mengonsumsi alkohol, 2 atau kurang dari 2 kali sehari)
- Berhenti merokok

Modifikasi gaya hidup saja (tanpa terapi farmakologi), hanya cocok bagi pasien prehipertensi. Tetapi, tidak cukup untuk pasien hipertensi dan komplikasi faktor resiko kardiovaskular atau kerusakan organ target (Wells et al., 2017).

2. Secara Farmakologi

Pemilihan obat awal bergantung kepada pada tingkat level dari hipertensi dan adanya penyakit komplikasi. Umumnya, sebagai pilihan obat lini-pertama terdiri atas:

- Penghambat Enzim-Pengubah Angiotensin (*ACE Inhibitor*)
- *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB)
- *Calcium Channel Blocker* (CCB)
- Diuretik tiazid

β-blocker digunakan untuk mengobati hipertensi dengan indikasi komplikasi (*Compelling indication*) spesifik atau kombinasi terapi bersama obat hipertensi lini-pertama untuk pasien tanpa indikasi komplikasi.

Penghambat ACE merupakan opsi lini-pertama pengobatan hipertensi dan jika tidak digunakan sebagai obat pertama maka sebaiknya digunakan sebagai obat kedua pada umumnya pasien.

Penghambat ACE bekerja dengan memblokir konversi angiotensin I menjadi Angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor dan stimulator sekresi aldosteron.

Penghambat ACE juga bekerja memblokir degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis vasodilator seperti prostaglandin E₂ dan I₂ (prostasiklin)(Wells et al., 2017).

Tabel 3. Kelompok obat yang tergolong dalam obat hipertensi lini pertama beserta contoh dan merek dagang

Kelas	Sub Kelas	Contoh obat dan Merek Dagang	
<i>ACEI</i>		Benazepril (Lotensin)	
		Captopril (Capoten)	
		Enalapril (Vasotec)	
		Fosinopril (Monopril)	
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	
		Moexipril (Univasc)	
		Perindopril (Aceon)	
		Quinapril (Accupril)	
		Ramipril (Altace)	
		Trandolapril (Mavik)	
	<i>ARB</i>		Azilsartan (Edarbi)
			Candesartan (Atacand)
			Eprosartan (Teveten)
		Irbesartan (Avapro)	
		Losartan (Cozaar)	
		Olmesartan (Benicar)	
		Telmisartan (Micardis)	
		Valsartan (Diovan)	
<i>CCB</i>	Dihydropyridine	Amlodipine (Norvasc)	
		Felodipine (Plendil)	
		Isradipine (DynaCirc)	
		Isradipine SR (DynaCirc SR)	
		Nicardipine sustained release (Cardene SR)	
		Nifedipine long-acting (Adalat CC, Nifedical XL, Procardia XL)	
		Nisoldipine (Sular)	
		Nondihydropyridine	Diltiazem sustained release (Cardizem SR)
			Diltiazem sustained release

		(Cardizem CD, Cartia XT, Dilacor XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT) Diltiazem extended release (Cardizem LA) Verapamil sustained release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) Verapamil controlled onset, extended release (Covera-HS) Verapamil chronotherapeutic oral drug absorption system (Verelan PM)
Diuretik	Thiazide	Chlorthalidone (Hygroton) Hydrochlorothiazide (Esidrix, HydroDiuril, Microzide, Oretic) Indapamide (Lozol)
	Loop	Metolazone (Zaroxolyn) Bumetanide (Bumex) Furosemide (Lasix) Torsemide (Demadex)
	Hemat Kalium	Amiloride (Midamor) Amiloride/hydrochlorothiazide (Moduretic) Triamterene (Dyrenium) Triamterene/hydrochlorothiazide (Dyazide)
	Antagonis Aldosteron	Eplerenone (Inspra) Spironolactone (Aldactone) Spironolactone/hydrochlorothiazide (Aldactazide)
<i>β-Blocker</i>	<i>Cardioselective</i>	Atenolol (Tenormin) Betaxolol (Kerlone) Bisoprolol (Zebeta) Metoprolol tartrate (Lopressor) Metoprolol succinate extended release (Toprol XL)
	<i>Nonselective</i>	Nadolol (Corgard) Propranolol (Inderal) Propranolol long acting (Inderal LA, Inderal XL, InnoPran XL) Timolol (Blocadren)
	<i>Simpatomimetik Intrinsic</i>	Acebutolol (Sectral) Carteolol (Cartrol) Pindolol (Visken)
	<i>Mixed α- and β-blockers</i>	Carvedilol (Coreg) Carvedilol phosphate (Coreg CR) Labetalol (Normodyne, Trandate)
	<i>Cardioselective and Vasodilator</i>	Nebivolol (Bystolic)

Tabel 4. Kelompok Obat hipertensi lainnya yang merupakan obat hipertensi alternatif beserta contoh dan merek dagang

Kelas	Contoh obat dan merek dagang
<i>α_1-blocker</i>	Doxazosin (Cardura) Prazosin (Minipress) Terazosin (Hytrin)
<i>Direct renin inhibitor</i>	Aliskiren (Tekturna)
<i>Central α_2-agonists</i>	Clonidine (Catapres) Clonidine patch (Catapres-TTS)
Antagonis adrenergik perifer	Methyldopa (Aldomet) Reserpine (generiK)
Vasodilator arteri	Minoxidil (Loniten) Hydralazine (Apresoline)

3. Antioksidan dalam Terapi Hipertensi

Peran antihipertensi antioksidan endogen dan eksogen yang telah menunjukkan kemampuan untuk mengubah fungsi pembuluh darah dan berpartisipasi dalam reaksi redoks utama yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi.

a. Antioksidan endogen

Sistem enzim antioksidan endogen utama melibatkan superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH-Px). GSH-Px masing-masing mengurangi hidrogen peroksida dan hidroperoksida organik menjadi air dan alkohol. Katalase mengkatalisasi pemecahan hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen molekuler. Superoksida dismutase adalah enzim yang menghilangkan superoksida utama pada manusia dan mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida, yang merupakan substrat untuk katalase dan GSH-Px. Penurunan aktivitas antioksidan enzimatik pada manusia hipertensi dan pada model hewan hipertensi telah banyak dilaporkan, yang menunjukkan bahwa berkurangnya pertahanan antioksidan terlibat dalam penyakit ini.

Antioksidan endogen lainnya adalah glutathione, yang menampilkan aktivitas antioksidan langsung dengan menyediakan hidrogen pada atom belerang untuk mengubah radikal bebas menjadi molekul yang stabil. Kerusakan sistem glutathione pada hipertensi telah ditunjukkan. Studi terbaru telah menunjukkan pentingnya sistem thioredoxin dalam mempertahankan keadaan redoks yang berkurang dan dalam patofisiologi hipertensi. Telah dilaporkan bahwa gangguan thioredoxin ekspresi dalam spontan tikus hipertensi dan pada sel endotel negatif mengatur produksi ROS di VSMC melalui *upregulation* thioredoxin. Dengan demikian, thioredoxin bisa menjadi target terapi yang penting untuk pencegahan dan pengobatan stres oksidatif dan hipertensi.

Studi terbaru menunjukkan bahwa efek antioksidan dari kadar bilirubin serum yang sedikit meningkat dapat melindungi terhadap penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif melalui mekanisme yang mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan kadar NO. Peningkatan ringan dalam rentang fisiologis konsentrasi bilirubin serum berkorelasi negatif dengan hipertensi. Akhirnya, asam urat telah lama diakui untuk sifat antioksidan dan merupakan peredam/penjerap yang paling melimpah dari radikal bebas pada manusia. Konsentrasi asam urat yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan kapasitas antioksidan serum dan berkurangnya stres oksidatif. Namun, ada bukti hubungan potensial antara konsentrasi plasma asam urat, tekanan darah dan risiko

kardiovaskular. Situasi ini dapat dijelaskan oleh hiperaktif xanthine oksidase yang ditemukan pada hipertensi.

b. Antioksidan eksogen

Vitamin C. Vitamin C adalah antioksidan kuat yang larut dalam air. Di dinding pembuluh darah, ini berfungsi sebagai modulator enzim yang meningkatkan regulasi eNOS dan menurunkan regulasi NADPH oksidase. Sebagian besar penelitian telah menunjukkan hubungan terbalik antara kadar askorbat plasma dan tekanan darah pada populasi normotensif dan hipertensi. Pengobatan dengan antioksidan telah terbukti meningkatkan fungsi vaskular dan mengurangi tekanan darah pada model hewan dan pada hipertensi manusia. Vitamin C mungkin memiliki efek menguntungkan pada pelebaran pembuluh darah, mungkin melalui efek antioksidannya pada NO.

Namun demikian, beberapa uji klinis kecil dan jangka pendek tentang efek suplemen vitamin C pada tekanan darah telah menghasilkan temuan yang tidak konsisten. Kurangnya kemanjuran antihipertensi yang diamati dalam studi yang menggunakan suplemen dengan vitamin C saja bisa disebabkan oleh penurunan ketersediaan hayati NO pada kondisi stres oksidatif. Hal ini menunjukkan bahwa efek ini dimediasi sebagian oleh kemampuan vitamin C untuk melindungi BH₄ dari oksidasi dan dengan demikian meningkatkan aktivitas enzimatik eNOS. Selain itu, efek menguntungkan klinis yang tidak pasti dari vitamin C ini sebagai agen antihipertensi dapat disebabkan oleh kurangnya pertimbangan sifat

farmakokinetiknya. Itu eksperimen ditentukan bahwa efek antihipertensi vitamin C diperkirakan terjadi pada konsentrasi 10 mM , yang merupakan tingkat plasma tak terjangkau pada manusia melalui pemberian oral; konsentrasi itu diperlukan agar vitamin C dapat bersaing secara efisien dengan reaksi NO dengan superoksida. Ambang asam askorbat ginjal terjadi pada dosis vitamin C harian antara 60 dan 100 mg. Plasma sudah benar-benar jenuh pada dosis 400 mg setiap hari dan lebih tinggi, menghasilkan konsentrasi plasma mapan sekitar 80 μ M . Dengan demikian, efek antihipertensi hanya dapat aktif dalam plasma setelah pemberian vitamin C dosis tinggi.

Vitamin E. Antioksidan utama yang larut dalam lemak ini telah menerima banyak perhatian karena potensi antioksidannya. Data epidemiologis mendukung hubungan antara asupan vitamin E diet tinggi dan penurunan insiden penyakit kardiovaskular. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa vitamin E dapat berfungsi sebagai pengubah biologis terlepas dari aktivitas antioksidannya. Bukti eksperimental yang tersedia menunjukkan bahwa vitamin E mampu mengatur dosis mitokondria superoksida dan hidrogen peroksida yang bergantung pada dosis.

Namun, uji intervensi belum meyakinkan, dan beberapa penelitian telah menunjukkan tidak ada efek menguntungkan dari vitamin E pada hasil penyakit kardiovaskular. Selain itu, sebuah penelitian yang menggunakan suplemen dengan vitamin E, baik sebagai α -tokoferol atau tokoferol campuran, menunjukkan peningkatan signifikan dalam tekanan

darah, tekanan nadi dan denyut jantung pada individu dengan diabetes tipe 2. Perlu dicatat bahwa konsentrasi cukup tinggi dalam lingkungan mikro vaskuler yang akan memungkinkan vitamin E untuk mengganggu secara efektif dengan semua komponen dari stres oksidatif tidak mungkin untuk dicapai.

Kombinasi Vitamin C dan E. Asam askorbat dapat mengurangi radikal α -tokoferoksil dan mungkin diperlukan untuk efek vaskular menguntungkan dari α -tokoferol. Sebenarnya, efek α -tokoferol tampaknya tergantung pada saturasi jaringan dengan vitamin C, dan kedua vitamin dapat berfungsi secara sinergis untuk menyediakan kondisi optimal untuk pembentukan NO endotel. Dengan demikian, hubungan vitamin C dan E diharapkan memiliki efek antihipertensi, mungkin karena terapi kombinasi ini memberikan penguatan sifat masing-masing melalui efek komplementer.

Terlepas dari efek biologis dari vitamin C dan E, uji klinis jangka panjang telah gagal untuk secara konsisten mendukung efek antihipertensi mereka pada pasien kardiovaskular berisiko tinggi. Beberapa uji coba jangka pendek telah menunjukkan bahwa asupan vitamin antioksidan tambahan menurunkan tekanan darah, tetapi sebagian besar uji klinis jangka panjang tidak menunjukkan efek antihipertensi vitamin antioksidan. Namun, sebagian besar penelitian ini tidak memiliki kriteria eksklusi yang ketat dalam pemilihan subjek untuk menghindari pengaruh perancu. Perlu dicatat bahwa sebagian besar

subjek dalam kohort uji coba besar memiliki penyakit kardiovaskular ireversibel. Sebuah penelitian yang dilakukan dengan hipertensi yang baru didiagnosis, tanpa kerusakan organ akhir, menunjukkan hubungan antara parameter yang terkait dengan stres oksidatif dan tekanan darah, dengan demikian menunjukkan peran stres oksidatif dalam patogenesis hipertensi esensial. Data yang tersedia menunjukkan bahwa mungkin ada efek antihipertensi yang menguntungkan dari vitamin C dan E jika mereka diberikan selama fase disfungsi endotel, yang mendahului kerusakan vaskular. Sebaliknya, efek antihipertensi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang signifikan tidak diharapkan karena efek kronis dari stres oksidatif mungkin bersifat ireversibel. Dengan demikian, tampaknya ROS memiliki peran yang lebih penting dalam induksi daripada dalam pemeliharaan hipertensi.

Allopurinol. Xanthine oksidase merupakan sumber penting ROS dalam endotel pembuluh darah. Xanthine oksidase mengkatalisasi dua langkah terakhir metabolisme purin dan menghasilkan asam urat. Aktivitas xanthine oksidase dikaitkan dengan nada arteriol yang meningkat dan, karenanya, hipertensi. Xanthine oksidase inhibitor, seperti allopurinol, telah menunjukkan peningkatan fungsi endotel dalam berbagai kohort yang berisiko terhadap kejadian kardiovaskular. Pengobatan dengan allopurinol menghasilkan penurunan tekanan darah pada remaja, tikus hipertensi spontan dan pasien dengan CKD. Namun demikian, sebagian besar bukti yang dikumpulkan hingga saat ini berasal dari studi mekanistik

yang lebih kecil, dan beberapa uji coba terkontrol acak yang besar belum menunjukkan manfaat mortalitas yang signifikan dengan menggunakan agen ini.

Selenium. Selenium adalah elemen jejak penting dan bagian integral dari banyak protein dengan fungsi katalitik dan struktural. Ini memberikan fungsi antioksidan terutama dalam bentuk residu selenocysteine, yang merupakan konstituen integral selenoenzim detoksifikasi ROS, seperti GSH-Px, reduktase thioredoxin dan selenoprotein P. Pemeliharaan GSH-Px penuh dan aktivitas reduktase thioredoxin oleh diet yang memadai asupan selenium telah diusulkan untuk bermanfaat dalam pencegahan beberapa gangguan kardiovaskular. Selain itu, selenium mampu mencegah pengikatan faktor nuklir kappa B ke elemen respons nuklirnya dalam DNA. Faktor nuklir kappa B memiliki peran penting dalam peradangan dan produksi ROS. Penghambatan faktor nuklir kappa B dianggap sebagai hasil dari pengikatan selenium dengan tiol esensial dari faktor transkripsi ini.

Sifat antioksidan selenium telah didokumentasikan dalam beberapa percobaan. Pada dosis rendah, selenium dapat memberikan perlindungan yang signifikan terhadap endotel arteri koroner manusia terhadap kerusakan yang dimediasi oleh stres oksidatif. Dalam model hewan, suplementasi makanan dengan selenium dikaitkan dengan rendahnya tingkat kerusakan oksidatif jantung dan peningkatan ekspresi antioksidan, serta pengurangan keparahan penyakit dan kematian pada

tikus hipertensi spontan. Penurunan konsentrasi selenium pada kehamilan hipertensi telah dikaitkan dengan penurunan aktivitas GSH-Px. Jadi, masuk akal untuk menyimpulkan bahwa kekurangan selenium mungkin merupakan faktor risiko yang diremehkan untuk perkembangan tekanan darah tinggi.

N-acetylcysteine. Antioksidan *N-acetylcysteine*, yang merupakan donor kelompok sulfhydryl, meningkatkan disfungsi ginjal dan mengurangi tekanan arteri dan cedera ginjal pada hipertensi yang sensitif terhadap garam. Penghambatan stres oksidatif di negara-negara hipertensi mungkin berkontribusi terhadap efek terapi dari *N-acetylcysteine*, yang mungkin dimediasi melalui mekanisme NO-dependent. mekanisme perlindungan ini diberikan oleh pencegahan BH_4 oksidasi oleh peningkatan superoksida. Selain itu, molekul ini dapat melindungi terhadap kerusakan oksidatif dengan menghambat peroksidasi lipid dan membersihkan ROS.

Diet. Ada bukti yang cukup untuk menunjukkan bahwa pendekatan diet dapat membantu untuk mencegah dan mengendalikan tekanan darah tinggi. Ada pendekatan diet untuk pencegahan dan manajemen hipertensi, yaitu penggunaan natrium dan alkohol dalam jumlah sedang, serta peningkatan asupan kalium, serat tanaman, kalsium dan makanan seperti salmon, kacang-kacangan dan anggur. Dalam populasi Mediterania dengan konsumsi lemak tinggi, asupan buah dan sayuran yang tinggi berbanding terbalik dengan tingkat tekanan darah. Studi jangka pendek

menunjukkan bahwa diet khusus dapat mencegah atau memperbaiki hipertensi ringan; yang paling penting adalah diet berdasarkan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) , konsumsi yang tinggi terhadap buah, sayuran dan produk susu rendah lemak. Telah dilaporkan bahwa diet rendah sodium DASH efektif dalam mengurangi tekanan darah pada pasien hipertensi, terutama pada mereka yang menerima obat antihipertensi. Selain itu, diet DASH menunjukkan efek menguntungkan yang signifikan pada risiko kardiovaskular. Pada orang yang kelebihan berat badan atau obesitas dengan tekanan darah di atas normal, penambahan olahraga dan penurunan berat badan untuk diet DASH menghasilkan pengurangan tekanan darah yang lebih besar, peningkatan yang lebih besar dalam fungsi vaskular dan otonom dan mengurangi massa ventrikel kiri.

Polifenol. Polifenol adalah antioksidan paling banyak dalam makanan manusia. Polifenol dapat berfungsi sebagai penangkal ROS, *chelator* besi dan modulator enzim dan dapat meningkatkan produksi NO. Pada manusia, konsentrasi NO yang beredar meningkat setelah konsumsi polifenol. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan tekanan darah yang dimediasi oleh hubungan polifenol dengan vitamin C.

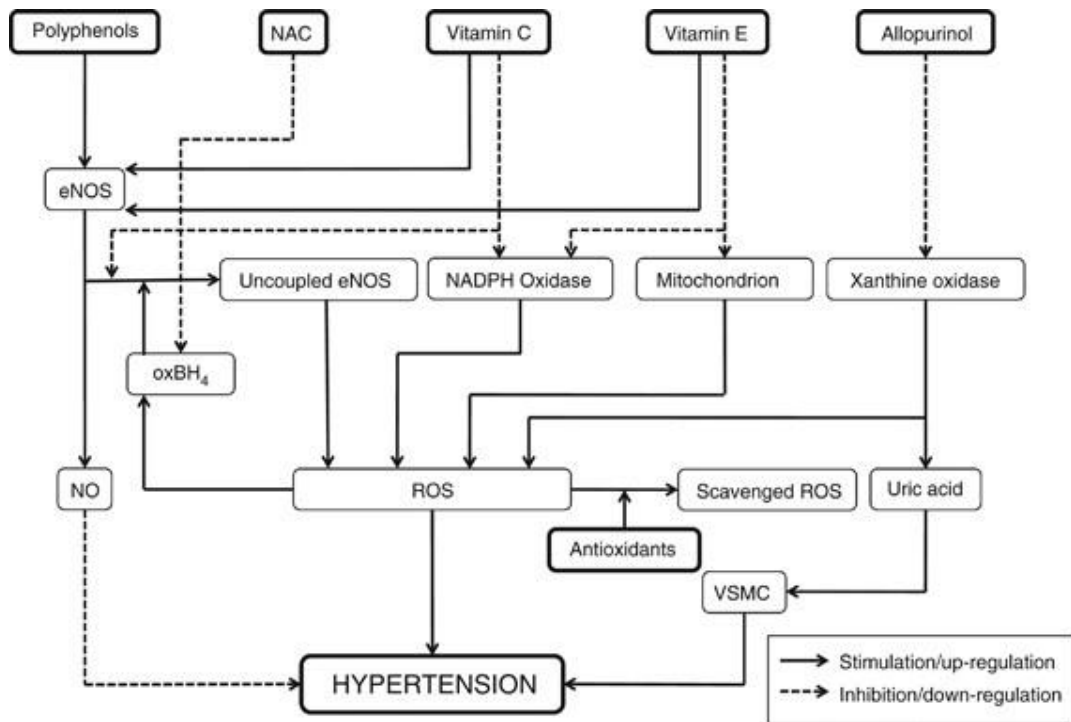
Ringkasan mekanisme antioksidan eksogen yang kemungkinan bertanggung jawab atas efek anti-hipertensi ditunjukkan pada Tabel 2 dan Gambar 8 (Rodrigo et al., 2011).

Tabel 5. Mekanisme dimana antioksidan eksogen dapat memperbaiki hipertensi

<i>Antioxidant</i>	<i>Mechanisms</i>
Vitamin C	eNOS upregulation NADPH oxidase downregulation Protection against BH ₄ oxidation ROS scavenging
Vitamin E	eNOS upregulation NADPH oxidase downregulation Regulation of mitochondrial ROS synthesis ROS scavenging
N-acetylcysteine	Protection against BH ₄ oxidation ROS scavenging
Polyphenols	Production of NO ROS scavenging Iron chelation Enzyme modulation
Allopurinol	Inhibition of xanthine oxidase
Selenium	Cofactor of GSH-Px, TR and SeP Inhibition of NF-κB activation
Diet	

Keterangan:

BH ₄	= tetrahydrobiopterin;
eNOS	= endothelial nitric oxide synthase;
GSH-Px	= glutathione peroxidase;
NADPH	= nicotinamide adenine dineucleotide phosphate;
NF-κB	= nuclear factor kappa-B;
NO	= nitric oxide;
ROS	= reactive oxygen species;
SeP	= selenoprotein P;
TR	= thioredoxin reductases.

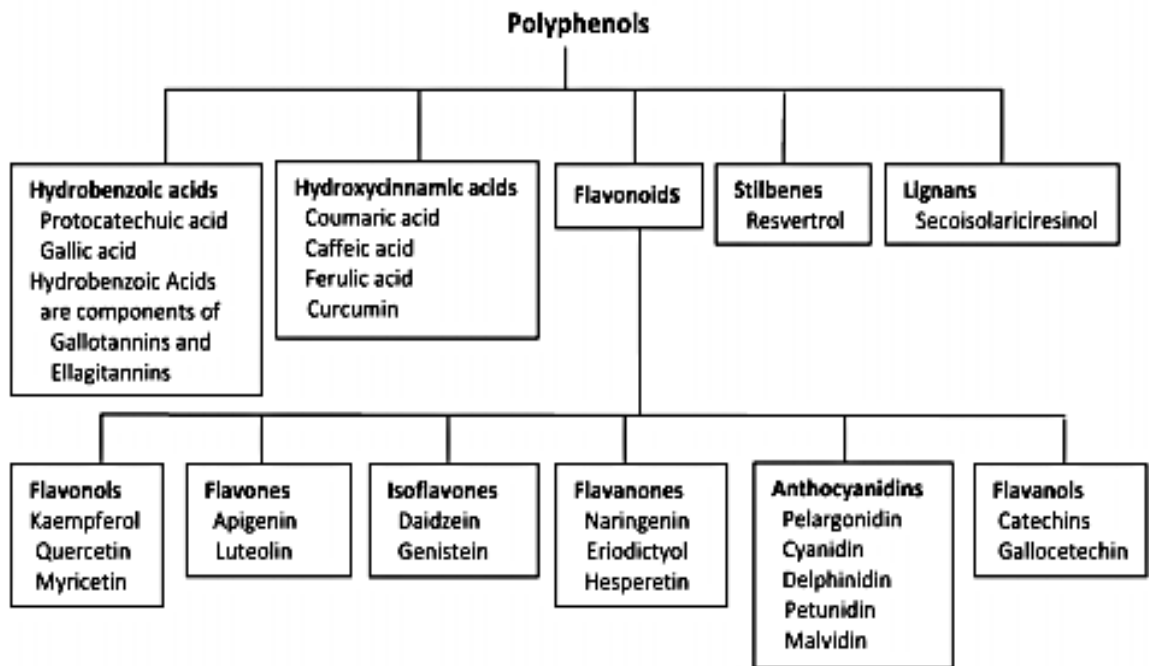


Gambar 8. Ringkasan skematis dari mekanisme antioksidan eksogen yang kemungkinannya memiliki efek anti-hipertensi.

Keterangan:

- NO = nitric oxide;
- eNOS = nitric oxide synthase;
- ROS = reactive oxygen species;
- BH₄ = tetrahydrobiopterin;
- oxBH₄ = oxidized tetrahydrobiopterin;
- NAC = N-acetylcysteine;
- VSMC = vascular smooth muscle cells.

C. Khasiat Senyawa Fenolik (Polifenol) dan Flavonoid dalam Pengaturan Tekanan Darah Tinggi



Gambar 9. Klasifikasi Polifenol. Kelas polifenol dan hubungannya satu sama lain. (Kelompok terbesar dan masing-masing contohnya)

Senyawa tanaman (polifenol dan flavonoid) telah dilaporkan memberikan efek menguntungkan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi. Polifenol adalah antioksidan paling banyak dalam makanan manusia. Polifenol dapat berfungsi sebagai penangkal ROS, *chelator* besi dan modulator enzim dan dapat meningkatkan produksi NO. Pada manusia, konsentrasi NO yang beredar meningkat setelah konsumsi polifenol. Informasi tentang efek flavonoid tunggal yang terisolasi untuk pengelolaan tekanan darah tinggi, bagaimanapun, lebih terbatas. Ulasan ini difokuskan pada flavonoid, karena terisolasi di luar matriks makanan, dari 5 subkelompok utama yang

dikonsumsi dalam diet Barat (flavon, flavonol, flavanon, flavan-3-ols, dan anthocyanin), bersama dengan pengaruhnya terhadap hipertensi, termasuk mekanisme potensial untuk mengatur tekanan darah. Flavonoid dari semua 5 subkelompok telah terbukti melemahkan kenaikan atau mengurangi tekanan darah selama beberapa kondisi patologis (hipertensi, sindrom metabolik, dan diabetes mellitus). Flavon, flavonol, flavanon, dan flavanol dapat memodulasi tekanan darah dengan mengembalikan fungsi endotel, baik secara langsung, dengan memengaruhi kadar oksida nitrat, atau secara tidak langsung, melalui jalur lain. Quercetin memiliki efek menurunkan tekanan darah yang paling konsisten dalam penelitian pada hewan dan manusia, terlepas dari dosis, durasi, atau status penyakit. Namun, penelitian lebih lanjut tentang keamanan dan kemanjuran flavonoid diperlukan sebelum salah satu dari mereka dapat digunakan oleh manusia, mungkin dalam bentuk suplemen, pada dosis yang diperlukan untuk manfaat terapeutik.

Flavonoid adalah senyawa polifenol yang muncul secara alami pada tanaman dan sebagian besar terdapat dalam buah, sayuran, biji-bijian, tumbuhan, dan minuman. Lebih dari 5000 flavonoid yang berbeda telah diidentifikasi pada tanaman, Flavonoid diklasifikasikan ke dalam subkelompok berdasarkan strukturnya. Setiap subkelompok dibedakan berdasarkan derajat hidroksilasi, substitusi, dan konjugasi kerangka 15-karbon asli, yang terdiri dari 2 cincin benzena yang dihubungkan melalui cincin pyrane heterosiklik.

Flavonoid ditemukan terutama sebagai glikosida di alam dan makanan, meskipun 1 subkelompok ditemukan terutama sebagai aglikon. Bioavailabilitas flavonoid cukup rendah, sebagian besar disebabkan oleh penyerapan glikosida yang terbatas dalam usus kecil. Disarankan bahwa hidrofilisitas glikosida mengharuskan mereka untuk diangkut secara aktif, sedangkan hidrofobik aglikon memungkinkan penyerapan yang mudah melalui transportasi pasif. Upaya sedang dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas flavonoid melalui mikroenkapsulasi, sistem nanodelivery, mikroemulsi, dan metilasi enzimatis, untuk beberapa nama. Kecuali ditentukan, semua flavonoid yang dibahas dalam ulasan ini digunakan dalam bentuk glikosida.

Setelah flavonoid diserap kemudian dimetabolisme yang menghasilkan konjugasi dengan glukuronida, sulfat, atau kelompok metil. Konjugasi ini memperpanjang waktu paruh flavonoid (tipikal $t_{1/2} = 23-28$ jam), yang meningkatkan waktu mereka dalam sirkulasi dan akibatnya mengurangi kemungkinan toksisitas. Karena bioavailabilitasnya yang rendah dan waktu paruh yang lama, flavonoid jarang menyebabkan toksisitas. Meskipun bioavailabilitasnya rendah, bagaimanapun, flavonoid masih menunjukkan bioaktivitas dan efek biologis yang kuat.

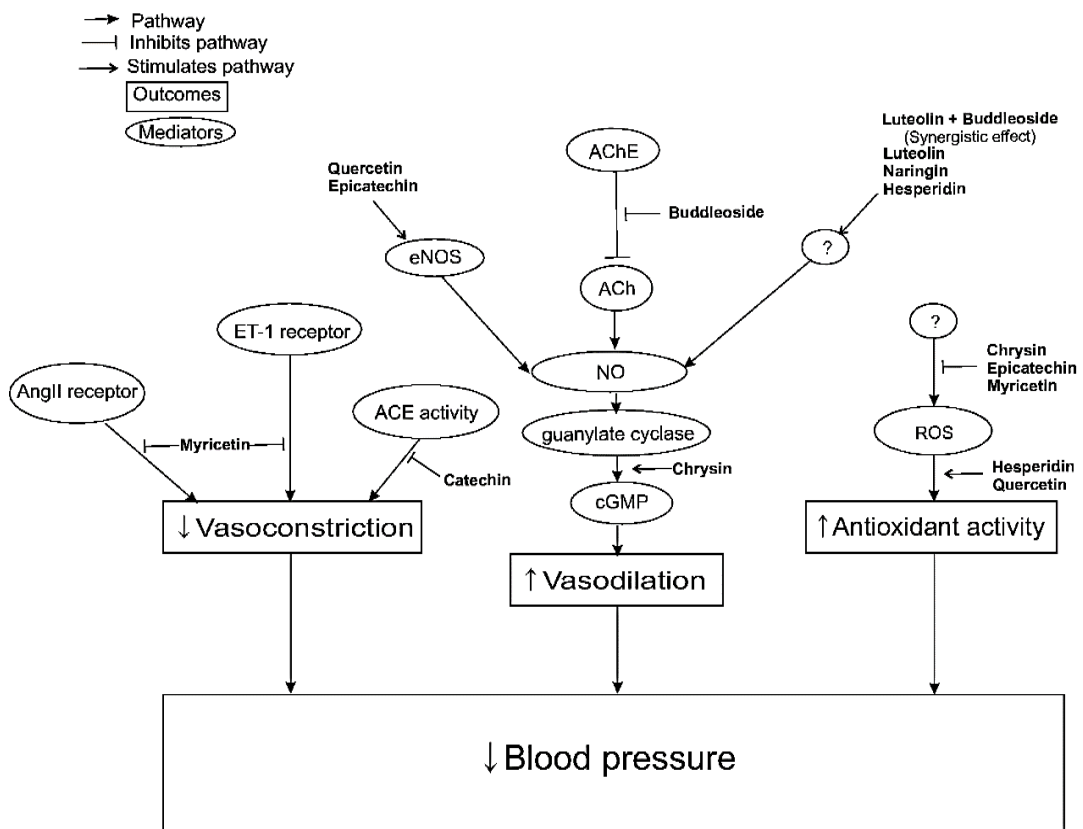
Secara tradisional, flavonoid diklasifikasikan ke dalam 6 subkelompok utama: flavanon, flavan-3-on (flavanol), flavonol, flavon, dan anthocyanin; kelompok keenam telah dinyatakan sebagai isoflavon atau polimer flavonoid (seperti proanthocyanidins). Namun hanya 5 dari

subkelompok ini yang biasa dikonsumsi yaitu flavonol, flavanon, flavanol, flavon, dan anthocyanin.

Studi epidemiologis telah menyarankan hubungan antara asupan flavonoid dan pencegahan penyakit kronis. Keragaman struktural dari subkelompok mempengaruhi sifat-sifat flavonoid, sehingga menghasilkan efek menguntungkan yang berbeda di antara subkelompok. Manfaat flavonoid bagi kesehatan yang potensial diduga disebabkan oleh aktivitas antioksidan, logam-ion chelating, anti-inflamasi, dan/atau antitrombotik. Sifat-sifat biologis yang bermanfaat ini telah terbukti mengurangi risiko berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, osteoporosis, kanker, penyakit neurodegeneratif, diabetes tipe 2, dan sindrom metabolik. Sebuah studi kohort prospektif pada pria dan wanita di Amerika Serikat menunjukkan bahwa asupan flavonoid total yang lebih besar, dan bahkan subkelas flavonoid, dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular fatal yang lebih rendah. Ada bukti bahwa subkelas flavonoid berbanding terbalik dengan risiko penyakit kardiovaskular. Bahkan disarankan bahwa, karena flavonoid tidak terdistribusi secara merata di antara tanaman, subkelas flavonoid mungkin memiliki dampak yang lebih besar pada kesehatan daripada total flavonoid dalam makanan.

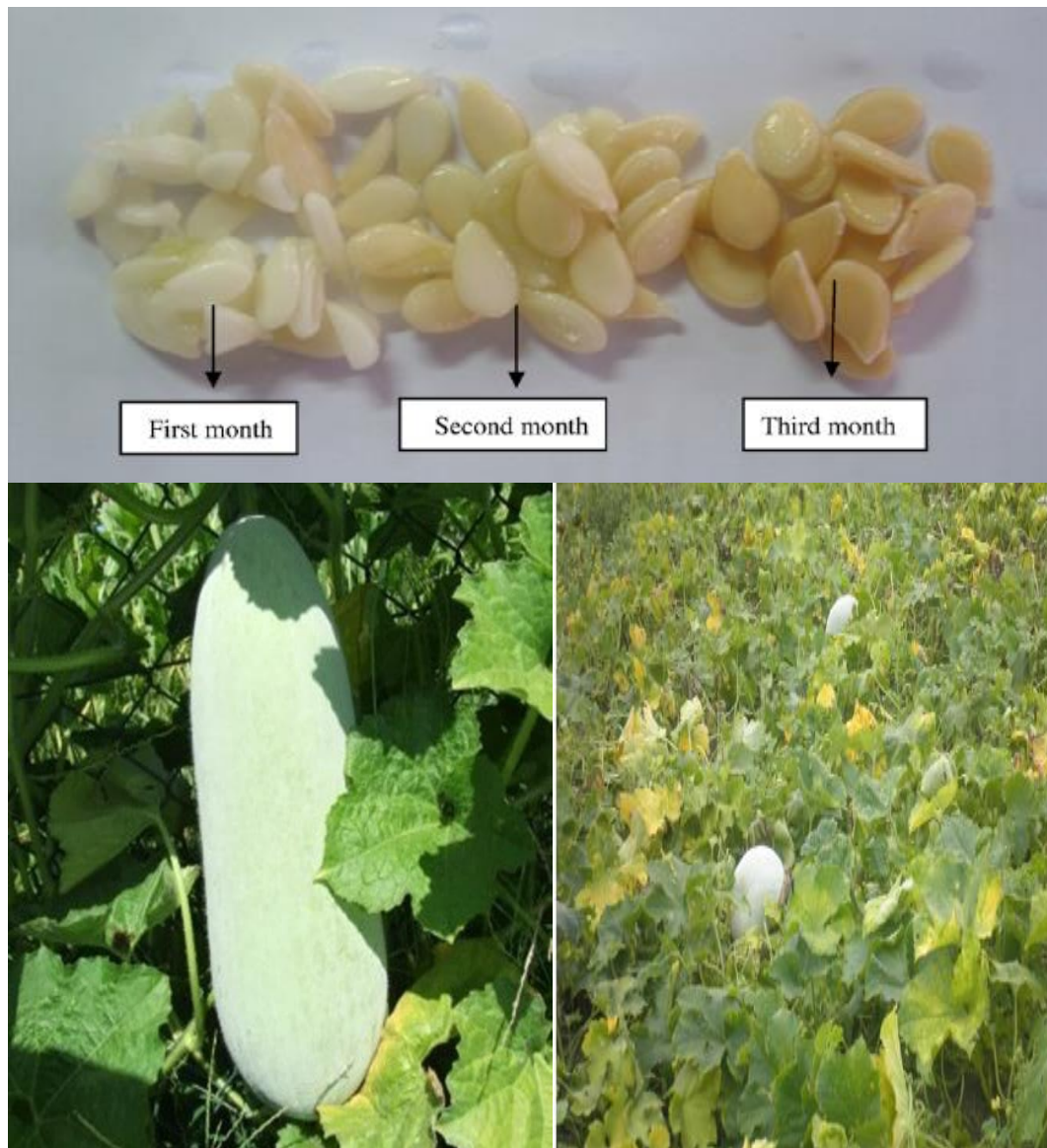
Sementara banyak penelitian telah menyelidiki penyakit kardiovaskular dan faktor risikonya dalam kaitannya dengan asupan flavonoid, masih belum ada kumpulan data untuk merangkum efek

flavonoid individu pada tekanan darah secara khusus. Karena bukti menunjukkan kemanjuran flavonoid dalam penatalaksanaan penyakit mungkin tergantung pada struktur flavonoid tertentu, ulasan ini berfokus pada flavonoid spesifik dari 5 subkelompok utama flavonoid yang dikonsumsi dalam makanan (flavon, flavonol, flavanon, dan flavan-3-ons) dan anthocyanin) dan pengaruhnya terhadap hipertensi, termasuk mekanisme potensial untuk mengatur tekanan darah.



Gambar 10. Efek flavonoid pada jalur yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah

1. Uraian tentang tanaman beligo (*benincasa hispida* thunb. Cogn)



Sumber : (Zaini et al., 2011)
Gambar 11. Tanaman Buah dan Biji Beligo

Beligo (*Benincasa hispida* Thunb. Cogn) merupakan anggota Famili Cucurbitaceae dan tersebar terutama dinegara Asia termasuk Indonesia. Buah beligo (Indonesia) dikenal dengan nama Kundur (Malaysia), dalam bahasa Inggris dikenal dengan nama Cucurbit Fruit (*pumpkin, squash, gourd*). Buah beligo dinilai sebagai sayuran bergizi karena merupakan

sumber yang baik untuk gula alami, asam amino, asam organik, unsur mineral dan vitamin. Sejumlah khasiat obat seperti anti diare, anti obesitas, anti maag, serta antioksidan dan diuretik telah dikaitkan dengan buah ini yang bernilai ekonomis tinggi. Sebagai sumber yang kaya akan bioaktif dan terapi penting secara fungsional seperti triterpen, fenolat, sterol, dan glikosida, buah ini telah banyak digunakan untuk pengobatan epilepsi, maag, dan gangguan saraf lainnya dalam sistem pengobatan asli Asia (Zaini et al., 2011).

Salah satu keunikan buah beligo adalah jika tidak ada kerusakan pada buahnya yaitu dapat disimpan berbulan-bulan bahkan setahun penuh di lingkungan yang kering dan sejuk (Morton & Collectanea, 1971)

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa beligo memiliki banyak aktivitas farmakologi pada hewan coba seperti efek diuretik, nefroprotektif, antidiabetik, hipolipidemik, antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antiulcer, antiobesitas, antidiare, antitumor, antihistamin, antimikroba dan memiliki efek terhadap sistem saraf pusat (antikonvulsi, relaksan otot, alzheimer, dan meminimalkan efek ketergantungan karena penghentian penggunaan obat-obat opiat) (Al-snafi, 2013; Mandal et al., 2012; Zaini et al., 2011)

2. Sistematika Tanaman Beligo

Kerajaan : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae
Suku : Cucurbitales
Famili : Cucurbitaceae
Marga : Benincasa
Jenis : *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn. (Steenis & Steenis-Kruseman, 2011).

3. Morfologi Tanaman

Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) merupakan tanaman menjalar. Batang berkayu, lunak, berbulu, dan berwarna hijau. Daun tunggal, berbentuk bulat, tepinya rata, ujung tumpul, pangkal membulat, panjang 10-17 cm, lebar 9-15 cm, dan berwarna hijau, bunga tunggal, berkelamin dua, dan tumbuh di ketiak daun, mahkota bunga berwarna kuning dan berbulu halus. Buah berbentuk bulat memanjang, berdaging, panjang 15-20 cm, dan berwarna hijau keputih-putihan (Nuraini, 2011).

Tanaman herbal tahunan yang menjalar 2-3 sulur dengan panjang hingga 35 cm, panjang batang hingga 5 m, tebal, silinder, berkerut, hijau keputihan dengan rambut kasar tersebar. Daun sederhana, stipula tidak ada, tangkai daun yang panjang 5-20 cm, pangkal bulat telur, 10-25 cm x 10-20 cm, berbentuk hati, ujung meruncing, pinggiran daun yang lebih atau kurang dalam dan teratur 5–11 tulang daun atau cuping dan tidak teratur, berombak atau bergigi. Bunga muncul di ketiak daun, berkelamin tunggal, kelopak 6–12 cm, kelopak lonceng, padat halus, kuning, bunga jantan dengan panjang pedisel 5–15 cm dan 3 benang sari, bunga betina

dengan pedisel 2–4 cm. Buah berbentuk bulat telur atau lonjong berwarna hijau tua atau hijau keabu-abuan, memiliki tangkai ketika dewasa, ditutupi dengan lapisan putih yang mudah dilepas, daging buah putih kehijauan, mengandung banyak air, sedikit wangi, dengan rongga di tengah yang mengandung banyak biji, biji bulat telur, rata, panjang 1–1,5 cm, kuning coklat, kadang-kadang menonjol bergerigi (Grubben, 2004).

4. Kandungan Kimia Tanaman

Skiring fitokimia menunjukkan bahwa biji buah beligo mengandung fenolik, flavonoid, tanin, steroid, asam-asam lemak, alkaloid, glikosida, asam amino, tripernoid dan karbohidrat (K. H. Lee et al., 2005; Une & Doshi, 2014). Berdasarkan hasil penelitian pada semua bagian buah beligo, menunjukkan bahwa biji buah beligo memiliki kandungan fenolik paling tinggi dengan kadar fenolik total sebesar 207.9 ± 11.21 mg setara dengan asam galat/gram ekstrak, lalu disusul daging buah dan kulit buah masing-masing sebesar 184.9 ± 5.02 dan 74.83 ± 1.42 (Abdullah et al., 2012).

Beberapa penelitian lain tentang ekstrak biji beligo, diantaranya yang dilakukan oleh (Doshi et al., 2016), menunjukkan bahwa elusidasi biji buah beligo mengandung flavonoid kuersetin dan rutin masing-masing sebesar 27,13% b/b dan 36,315% b/b ekstrak. Penelitian oleh (Sharma et al., 2014) membuktikan bahwa hispidalin yang merupakan hasil isolasi dari biji buah beligo memiliki potensi sebagai antioksidan kuat dengan konsentrasi penghambatan (IC_{50}) sebesar 70.8% menggunakan metode

DPPH. Penelitian oleh (Samad et al., 2013) menunjukkan bahwa biji beligo mengandung flavonoid total $486,8 \pm 4,1$ μg setara dengan katekin/gram massa kering ekstrak serta aktivitas antioksidannya menggunakan metode penjerapan radikal DPPH, kation radikal ABTS, radikal hidroksil masing-masing sebesar $79,8 \pm 0,2\%$, $94,9 \pm 0,5\%$, $95,5 \pm 0,8\%$ dengan baku standar antioksidan sintetik BHT.