

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan kondisi medis serius yang ditandai dengan adanya kelainan fungsional dan struktural kardiovaskular yang selanjutnya dapat merusak organ target (jantung, ginjal, otak, pembuluh darah) serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas dini (Giles *et al.*, 2005). Hal ini dibuktikan bahwa tingkat kematian yang disebabkan hipertensi, dari 2005 hingga 2015; meningkat sebanyak 10,5%, dan jumlah aktual kematiannya naik sebesar 37,5% (Benjamin *et al.*, 2019). Salah satu mekanisme penyebab hipertensi adalah aktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) yang menyebabkan terbentuknya *potent vasoconstrictor* angiotensin II (Ang II) oleh *angiotensin-1 converting enzyme* (ACE). Kadar Ang II yang berlebihan dapat menimbulkan hipertensi bahkan dapat memicu proses *remodeling* vaskular, disfungsi endotel, maupun hipertrofi pada sistem kardiovaskular serta ginjal (Ames, Atkins and Pitt, 2019). Salah satu target terapi untuk menekan pelepasan Ang II adalah menghambat ACE, enzim pemecah Angiotensin I (Ang I) menjadi Ang II atau yang dikenal ACE inhibitor.

ACE inhibitor (ACE-I) seperti captopril, enalapril, lisinopril, dll dikenal efektif dalam menurunkan tekanan darah, namun penggunaannya memiliki efek samping yang merugikan termasuk batuk kering, gangguan pengecap, ruam kulit, gagal ginjal, malformasi kongenital dan edema angioneurotik. (Vaquero, Mora and Hayes, 2019). Sebuah solusi yang lebih aman dibutuhkan dalam pencegahan dan pengobatan hipertensi dengan memanfaatkan produk alami. Salah

satu senyawa dari produk alami yang memiliki fungsi sebagai ACE-I adalah peptida bioaktif yang berasal dari makroalga. Peptida bioaktif merupakan hasil hidrolisis dari protein induk menggunakan enzim atau metode fermentasi yang melibatkan mikroba sehingga memberikan efek biologis (Jakubczyk *et al.*, 2020). Penelitian dalam 20 tahun terakhir telah menunjukkan bahwa sekuens peptida yang diperoleh dari proteolisis protein makroalga dapat menghambat ACE secara *in vivo* maupun *in vitro* (Aluko, 2015). Sedangkan menurut Fitzgerald (2014) membuktikan *tridecapeptide* dan hidrolisat protein dari alga merah *Palmaria palmata* mampu menurunkan tekanan darah tikus model hipertensi dan terlibat dalam inhibisi renin. Kandungan *phycobiliproteins* dari *Palmaria palmata* juga terbukti memiliki sekuens asam amino yang mirip dengan ACE-I (Furuta, 2016).

Jenis makroalga yang memiliki kandungan protein dan fenolik yang cukup tinggi berasal dari alga merah (*Rhodophyta*). Kandungan fenolik dalam *Rhodophyta* dilaporkan memiliki aktivitas inhibisi terhadap ACE (Cotas *et al.*, 2020). Salah satu spesies *Rhodophyta* yang banyak dibudidayakan di Indonesia dan memiliki aktivitas antihipertensi adalah *Eucheuma spinosum* (*E. spinosum*). Hal ini dibuktikan oleh penelitian Mandiricha *et al.* (2014) bahwa ekstrak *E. spinosum* dapat menurunkan tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD) tikus model hipertensi. Namun penelitian tersebut belum membuktikan keterlibatan *E. spinosum* terhadap aktivitas ACE, maka pengukuran kadar Ang II sebagai produk pemecahan ACE dapat dilakukan pada tikus model hipertensi yang diinduksi L-NAME.

L-NAME (*No-Nitro-L-arginine methyl ester*) merupakan inhibitor *nitric oxide synthase* (NOS) non-spesifik untuk induksi tikus model hipertensi. Menurut Veerappan (2018) pemberian L-NAME jangka panjang dapat meningkatkan aktivitas ACE di plasma maupun jaringan. Dampak dari induksi ini mengakibatkan pelepasan Ang II secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian kadarnya dihitung sebagai variabel untuk menganalisis efek *E. spinosum* terhadap inhibisi ACE. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *E. spinosum* terhadap tekanan darah dan kadar Angiotensin II pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dirumuskan masalah yaitu:

1. Apakah ekstrak *E. spinosum* dapat menurunkan tekanan darah *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME?
2. Apakah pemberian ekstrak *E. spinosum* dapat menurunkan kadar Angiotensin II pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME?
3. Apakah peningkatan dosis ekstrak *E. spinosum* dapat semakin menurunkan kadar Angiotensin II dan tekanan darah *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian ekstrak *E. spinosum* terhadap penurunan tekanan darah dan penurunan kadar Angiotensin II pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *E. spinosum* terhadap penurunan tekanan darah pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME.
2. Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak *E. spinosum* terhadap penurunan kadar Angiotensin II pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME.
3. Membuktikan pengaruh peningkatan dosis ekstrak *E. spinosum* dapat semakin menurunkan kadar Angiotensin II dan tekanan darah pada *Rattus Norvegicus* yang diinduksi L-NAME.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat diantaranya:

1.4.1 Manfaat teori

1. Memberikan informasi mengenai dasar mekanisme kerja ekstrak *E. spinosum* dalam menurunkan tekanan darah.
2. Memperoleh bukti bahwa peningkatan kadar Angiotensin II dapat diturunkan dengan pemberian ekstrak *E. spinosum*.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan motivasi peneliti lain untuk meneliti lebih jauh mengenai daya hambat ekstrak *E. spinosum* terhadap aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE).
2. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan pemanfaatan rumput laut sehingga dapat dijadikan sebagai alternatif dalam pengobatan antihipertensi.