

MEKANISME INHIBISI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM OLEH FLAVONOID PADA HIPERTENSI

INHIBITION ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM MECHANISM BY FLAVONOID IN HYPERTENSION

Santi Widiasari^{1)*}

1) *Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas
Abdurrah, Pekanbaru, Riau, Indonesia 28292*

**(Email: santi.widiasari80@yahoo.com)*

ABSTRAK

Sistem renin-angiotensin-aldosteron merupakan faktor utama dalam memelihara tekanan darah arteri. Salah satu sasaran komponennya adalah *angiotensin-converting enzyme* (ACE), yang merupakan zink terglukolisasi dipeptidil-karboksipeptidase yang fungsi utamanya adalah mengatur tekanan darah arteri dan keseimbangan elektrolit melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron ini.

Sejumlah ekstrak dan senyawa yang berasal dari tanaman telah terbukti secara *in vitro* sebagai *ACE inhibitor*. Efek yang menguntungkan ini secara umum dianggap berasal dari adanya molekul flavonoid, yang turunan senyawa kimia kompleksnya dapat mencapai ke dalam pusat aktif ACE.

Flavonoid adalah kelompok senyawa alam dengan variabel struktur fenolik dan dapat ditemukan pada tumbuhan. Pada saat ini terdapat peningkatan minat pada potensi terapeutik tanaman obat yang kemungkinan berkaitan dengan gugus phenolnya, khususnya flavonoid.

Flavonoid telah dikonsumsi oleh manusia sejak lama. Flavonoid memiliki kemampuan biologi yang luas dalam menjaga kesehatan manusia dan membantu mengurangi resiko berbagai penyakit. Khususnya untuk efek anti hipertensi dari senyawa flavanol telah diteliti secara luas. Senyawa ini menghasilkan kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif, menghambat aktifitas angiotensin converting enzim, meningkatkan relaksasi endotel pembuluh darah, mengatur signaling sel dan ekspresi gen.

Kemampuan untuk menggunakan flavonoid sebagai ACE inhibitor dalam mengatur tekanan darah telah diteliti sejak beberapa dekade yang lalu dan hampir semua telah terbukti efektif dalam menekan kerja ACE.

Kata kunci: *ACE inhibitor*, Flavonoid, kemampuan biologi, struktur fenolik, tekanan darah

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system is a major factor in maintaining arterial blood pressure. One of its component targets is angiotensin-converting enzyme (ACE), which is a dipeptidyl-carboxypeptidase zinc-polymed zinc whose primary function is to regulate arterial blood pressure and electrolyte balance through this renin-angiotensin-aldosterone system.

A number of plant extracts and compounds have been proven in vitro as ACE inhibitors. This beneficial effect is generally thought to originate from the presence of flavonoid molecules, whose derivatives of complex chemical compounds can reach into the active center of ACE.

Flavonoids are a group of natural compounds with phenolic structure variables and can be found in plants. At present there is an increased interest in the therapeutic potential of plants that may be associated with phenol groups, especially flavonoids.

Flavonoids have been consumed by humans for a long time. Flavonoids have extensive biological capabilities in maintaining human health and help reduce the risk of various diseases. Particularly for anti-hypertensive effects of flavanol compounds has been studied extensively. These compounds produce the ability to reduce oxidative stress, inhibit angiotensin converting enzyme activity, promote vascular endothelial relaxation, regulate cell signaling and gene expression.

The ability to use flavonoids as an ACE inhibitor in regulating blood pressure has been studied since several decades ago and almost all have been shown to be effective in suppressing ACE activity.

Keywords: ACE inhibitor, Flavonoid, biological ability, phenolic structure, blood pressure

Pendahuluan

Sampai saat ini hipertensi masih tetap menjadi masalah karena beberapa hal, antara lain meningkatnya prevalensi hipertensi, masih banyaknya pasien hipertensi yang belum mendapat pengobatan maupun yang sudah diobati tetapi tekanan darahnya belum mencapai target, serta adanya penyakit penyerta dan komplikasi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.(1)

Data epidemiologi menunjukkan bahwa dengan makin meningkatnya populasi usia lanjut, maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar juga akan bertambah, dimana baik hipertensi sistolik maupun kombinasi hipertensi sistolik dan diastolik sering timbul pada lebih dari separuh orang yang berusia >65 tahun. Selain itu, laju pengendalian tekanan darah yang dahulu terus meningkat, dalam dekade terakhir tidak menunjukkan kemajuan lagi (pola kurva mendatar), dan pengendalian tekanan darah ini hanya mencapai 34% dari seluruh pasien hipertensi.(1)

Saat ini data hipertensi yang lengkap sebagian besar berasal dari negara-negara yang sudah maju. Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) menunjukkan bahwa dari tahun 1999-2000, insiden hipertensi pada orang dewasa adalah sekitar 29-31%, yang berarti terdapat 58-65 juta orang hipertensi di Amerika, dan terjadi peningkatan 15 juta dari data NHANES III tahun 1988-1991.(1)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron merupakan faktor utama dalam memelihara tekanan darah arteri. Salah satu sasaran komponennya adalah *angiotensin-converting enzyme* (ACE), yang merupakan zink terglukosilasi dipeptidil-karboksipeptidase yang fungsi utamanya adalah mengatur tekanan darah arteri dan keseimbangan elektrolit melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron ini.(2)

Sejumlah ekstrak dan senyawa yang berasal dari tanaman telah terbukti

secara invitro sebagai *ACE inhibitor*. Efek yang menguntungkan ini secara umum dianggap berasal dari adanya molekul flavonoid, yang turunan senyawa kimia kompleksnya dapat mencapai ke dalam pusat aktif ACE.(2)

Tinjauan Pustaka

1.1 ACE Inhibitor pada Hipertensi

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah dipeptidil karboksipeptidase dengan atom zinc. Enzim ini memiliki substrat dengan spesifisitas yang rendah pada *in vitro*. ACE terdiri dari rantai polipeptida tunggal yang terdiri dari 2 domain: N dan C. Ada 2 tempat katalitik dari masing-masing domain. Konsentrasi tertinggi ACE terdapat di kapiler paru. ACE juga terdapat pada tubulus proksimal ginjal, saluran gastrointestinal, organ jantung dan otak. ACE muncul sebagai enzim ikatan membran juga enzim sirkulator globular.(3)

Obat-obat golongan penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE) bekerja menghambat *converting enzyme*, peptidil dipeptidase, yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin II dan menginaktifkan bradikinin (suatu vasodilator poten).(4)

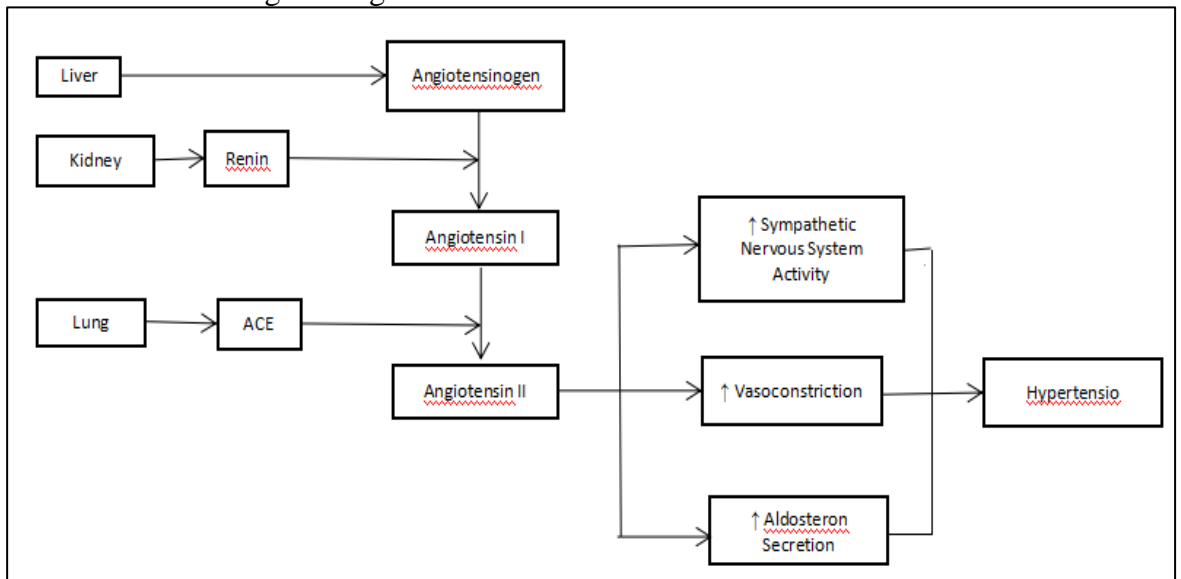
ACE inhibitor menurunkan resistensi vaskular sistemik serta rata-rata tekanan darah diastol dan sistol pada berbagai keadaan hipertensi. Efek-efek tersebut telah teramati paada hewan percobaan untuk hipertensi ginjal dan hipertensi genetik. Pada subjek manusia yang menderita hipertensi, inhibitor ACE biasanya menurunkan tekanan darah (kecuali jika tingginya tekanan darah disebabkan oleh aldosteronisme primer). Perubahan awal pada tekanan darah cenderung memiliki korelasi positif dengan PRA dan kadar angiotensin II di dalam plasma sebelum dilakukan pengobatan. Namun, beberapa minggu dalam pengobatan, lebih tinggi persentase pasien yang menunjukkan penurunan tekanan darah yang besar, dan efek anti hipertensif

selanjutnya kurang berkorelasi atau tidak ada korelasi sama sekali dengan kadar pengobatan pendahuluan PRA. Peningkatan produksi angiotensin lokal (jaringan) dan/atau peningkatan koresponsifan jaringan terhadap kadar angiotensin II yang normal pada beberapa pasien hipertensi membuat mereka sensitif terhadap inhibitor ACE meskipun PRA-nya normal. Tanpa memperhatikan mekanismenya, inhibitor ACE memiliki kegunaan klinis yang luas sebagai senyawa antihipertensi.(5)

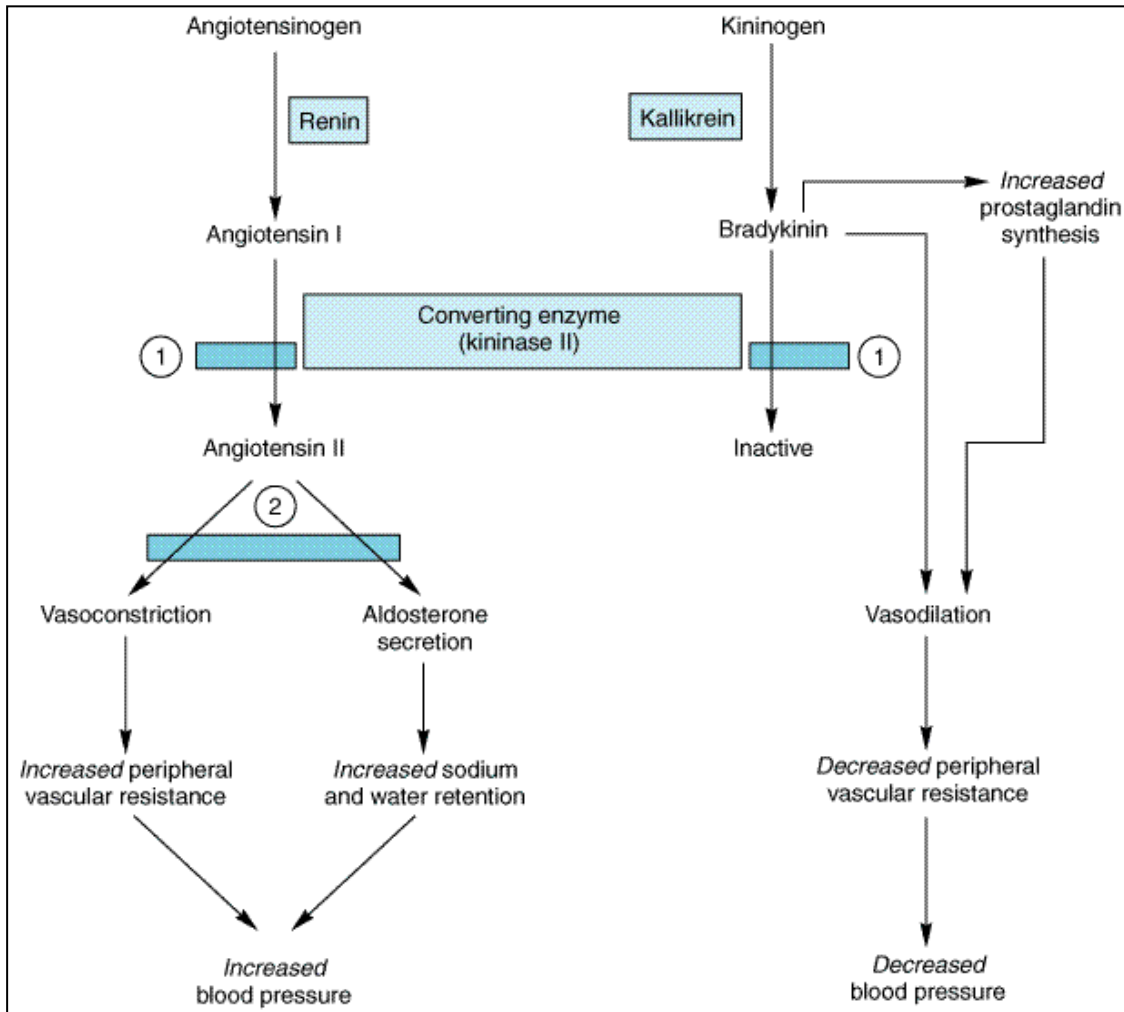
Angotensin II adalah pengatur fungsi kardiovaskular yang penting. Kemampuan inhibitor enzim pengonversi angiotensin (ACE) yang efektif secara oral dalam menurunkan kadar angiotensin II merupakan kemajuan penting dalam pengobatan hipertensi. Obat-obat golongan ACE inhibitor terbukti sangat berguna

untuk pengobatan hipertensi karena khasiat dan profil efek sampingnya yang lebih baik, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.(6)

Obat-obatan ACE inhibitor adalah pengobatan golongan pertama untuk hipertensi sejak beberapa dekade terakhir. Captopril, Lisinopril, Enalapril, dan Rampiril adalah beberapa contoh obat dengan target ACE inhibitor. Tetapi penggunaan yang lama dari obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping seperti pusing, batuk dan edema angioneuritik. Telah dilakukan pencarian yang luas untuk menggantikan obat-obat ini. Sebagian besar penelitian menjadikan senyawa bioaktif dari alam sebagai targetnya. Beberapa contohnya seperti peptida, antosianin, flavonol, dan triterpen.(3)



Gambar 1: Sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS)(3)



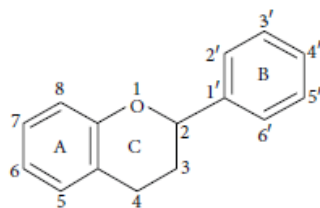
Gambar 2: Lokasi kerja penghambat ACE dan penyekat reseptor angiotensin II(4)
 Keterangan: 1. Tempat blokade ACE 2. Tempat blokade reseptor

2.2 Flavonoid
Struktur Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok senyawa alam dengan variabel struktur fenolik dan dapat ditemukan pada tumbuhan. Pada tahun 1930 suatu substansi baru berhasil diisolasi dari jeruk. Pada saat itu substansi tersebut dipercaya sebagai suatu kelompok vitamin baru dan dinamakan vitamin P. Saat ini lebih dari 4000 jenis flavonoid telah diidentifikasi.(7)

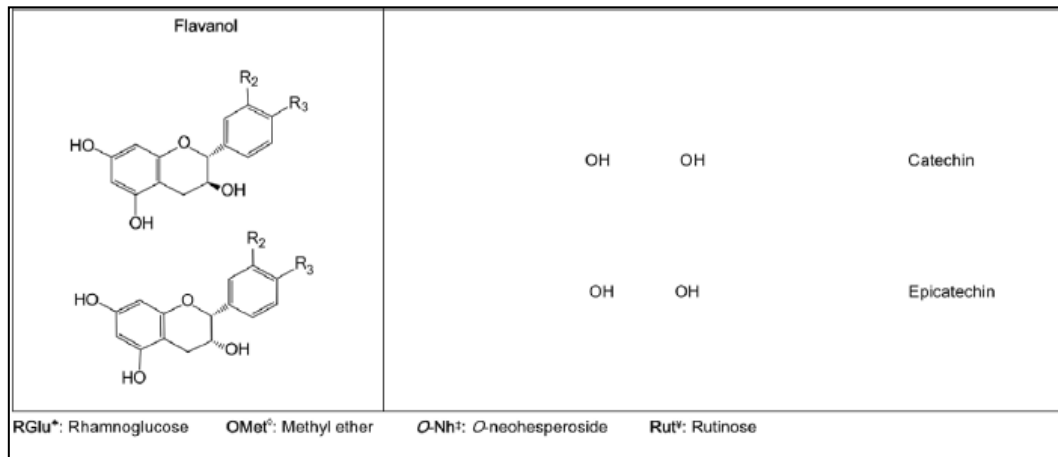
Secara kimia flavonoid didasarkan dari 15 rangka karbon yang terdiri dari dua cincin benzen (A dan B seperti pada gambar) dihubungkan melalui cincin

pyrane heterosiklik (Cseperti pada gambar 3). Flavonoid dapat dibagi menjadi berbagai macam kelompok seperti flavons (contohnya: flavon, apigenin, dan luteolin), flavonols (contohnya: quercetin, kaempferol, myricetin dan fisetin), flavanones (contohnya: flavanone, hesperetin, dan naringenin), dan lainnya. Strukturnya secara umum dapat dilihat pada gambar. Berbagai macam kelas flavonoid dibedakan pada tingkat oksidasinya dan pola substitusi dari cincin C, sementara senyawa masing-masing dalam kelompok tertentu dibedakan dari substitusi cincin A dan B.(7)



Gambar 3: Struktur dasar flavonoid(10)

Flavonone	R1	R2	R3	Structure
	OH	H	OH	Naringenin
	OH	H	OH	Naringin
	OH	OH	OMe ^o	Hesperetin
	Rut ^x	OH	OMe ^o	Hesperidin
	OH	OH	OMe ^o	Diosmetin
	Rut ^x	OH	OMe ^o	Diosmin
	OH	H	OH	Apigenin
	OH	H	OH	Rhoifolin
	OH	OH	OH	Luteolin
	OH	H	OH	Genistein
	OH	H	OH	Kaempferol
	OH	OH	OH	Quercetin
	RGlu ⁺	OH	OH	Rutin



Gambar 4. Perbedaan struktur-struktur Flavonoid(2)

Tabel 1: Klasifikasi, struktur, dan sumber makanan yang mengandung flavonoid(10)

Class	Flavonoid	Dietary source
Flavanol	(+) Catechin (-) Epicatechin Epigallocatechin Chrysin, apigenin	Tea
Flavone	Rutin, luteolin, and luteolin glucosides	Fruit skins, red wine, buckwheat, red pepper and tomato skin
Flavonol	Kaempferol, quercetin, myricetin, and tamarixetin	Onion, red wine, olive oil, berries and grapefruit
Flavanone	Naringin, naringenin, taxifolin, and hesperidin	Citrus fruits, grapefruits, lemons and oranges
Isoflavone	Genistin, daidzin	Soyabean
Anthocyanidin	Apigenidin, cyanidin	Cherry, easberry and strawberry

Manfaat Flavonoid untuk Kesehatan Manusia

WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern.(16)

Pada saat ini terdapat peningkatan minat pada potensi terapeutik tanaman obat yang kemungkinan berkaitan dengan gugus phenolnya, khususnya flavonoid. Flavonoid telah dikonsumsi oleh manusia sejak lama. Flavonoid memiliki kemampuan biologi yang luas dalam menjaga kesehatan manusia dan membantu mengurangi resiko berbagai penyakit.(3). Kumpulan beberapa tanaman obat yang kaya akan kandungan flavonoid terdapat pada Tabel 3

Tabel 2: Tabel Kandungan Flavonoid pada Beberapa Sayuran dan Buah(17)

Produk	Senyawa Flavonoid	Kandungan (mg/kg berat segar)
Lettuce (<i>Lactuca sativa</i> L)	Quercetin	9
Leek (<i>Allium porrum</i> L)	Kaempferol	31
Onion (<i>Allium cepa</i> L)	Quercetin	2
	Kaempferol	544
Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait)	Quercetin	< 2,5
	Kaempferol	172
	Myricetin	77
Endive (<i>Chicorium endivia</i> L)	Kaempferol	18
	Apigenin	108
Seledri (<i>Apium graveolens</i> L)	Luteolin	22

Kelarutan sepertinya memainkan peranan yang penting dalam manfaat terapeutik dari flavonoid. Kelarutan yang rendah dari flavonoid aglycones dalam air disertai waktu pengisian yang pendek dalam usus halus sehingga memberikan absorpsi yang rendah dan tidak memungkinkan manusia mengalami efek keracunan akut akibat dari mengkonsumsi flavonoid, kecuali pada alergi yang jarang. Kelarutan flavonoid yang rendah di air sering memberikan masalah untuk aplikasi medisnya. Oleh karena itu, pengembangan semi sintetik dari flavonoid yang larut air contohnya hidrosietilrutosides dan inositol-2-fosfatquercetin telah terlibat dalam penanganan hipertensi dan perdarahan mikro.(18)

Fakta menunjukkan bahwa hampir semua komponen nutrisi yang diidentifikasi berperan sebagai agen protektif terhadap penyakit-penyakit tertentu dalam survei/penelitian mengenai diet, sejauh ini mempunyai beberapa sifat antioksidatif (Deshpande *et al.*, 1985). Telah diketahui bahwa beberapa senyawa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, myricetin, apigenin, luteolin, vitexin dan isovitexin terdapat pada sereal, sayuran, buah dan produk olahannya dengan kandungan yang bervariasi serta sebagian besar memiliki sifat sebagai antioksidan. Hal ini telah memperkuat dugaan bahwa flavonoid memiliki efek biologis tertentu

berkaitan dengan sifat antioksidatifnya tersebut.(10)

a. Aktifitas Antioksidan

Flavonoid memiliki banyak manfaat biokemikal, tapi manfaat terbaik dari hampir semua kelompok flavonoid adalah kemampuannya bertindak sebagai antioksidan. Aktifitas antioksidan dari flavonoid tergantung dari pengaturan kelompok fungsional dari struktur intinya. Konfigurasi, substitusi, dan total jumlah dari kelompok hidroksil sangat mempengaruhi beberapa mekanisme kerja antioksidan seperti kemampuan pendeteksian radikal dan pengikatan ion.(20),(21) Konfigurasi hidroksil cincin B adalah faktor penentu yang paling penting dalam mendeteksi ROS dan RNS karena konfigurasi tersebut mendonasikan hidrogen dan elektron pada radikal hidroksil, peroksil, peroksinitrit, menstabilkannya dan menghasilkan flavonoid radikal yang relatif stabil.(22)

Mekanisme kerja antioksidan pada flavonoid meliputi (1)Mensupresi pembentukan ROS baik dengan inhibisi enzim-enzim atau dengan mengikat trace element yang terkait dengan pembentukan radikal bebas; (2)Mendeteksi ROS dan (3)Meningkatkan regulasi atau proteksi pertahanan antioksidan.(23),(24)

b. Aktifitas Hepatoprotektif

Beberapa flavonoid seperti catechin, apigenin, quercetin, naringenin, rutin dan venoruton telah dilaporkan

memiliki aktifitas hepatoprotektif.(25) Silymarin adalah flavonoid yang memiliki tiga komponen struktural silibinin, silidianin, dan silikristin yang diekstrak dari biji dan buah milk thistle *Silybum marianum* (compositae). Silymarin telah dilaporkan dapat menstimulasi aktifitas enzimatis RNA polymerase 1 DNA-dependent dan berikutnya biosintesis RNA dan Protein, menghasilkan biosintesis DNA dan proliferasi sel yang mengarah pada regenerasi liver hanya pada liver yang rusak.(26)

c. Aktifitas Antibakterial

Ekstrak tanaman kaya flavonoid dari berbagai spesies dilaporkan memiliki kemampuan anti bakteri. Beberapa flavonoid termasuk apigenin, galangin, flavon, dan flavonol glikosida, isoflavon, flavonones, dan chalcones telah terbukti memiliki aktifitas anti bakteri yang poten.(30)

Cara flavonoid bekerja sebagai antimikroba boleh jadi berhubungan dengan kemampuannya untuk menginaktivasi adhesin, enzim, *cell envelope* transpor protein dan lainnya dari mikroba. Flavonoid yang lipofilik dapat juga mengganggu membran mikroba.(31),(32)

d. Aktifitas Anti Inflamasi

Inflamasi adalah proses biologi normal, merupakan respon terhadap kerusakan jaringan, infeksi akibat mikroba patogen, dan iritasi akibat zat kimia. Inflamasi dimulai dari migrasi sel imun dari pembuluh darah dan melepaskan mediator-mediator ke tempat kerusakan. Proses ini diikuti oleh pengerahan sel-sel inflamasi, pelepasan ROS, RNS dan sitokin proinflamatori untuk mengeliminasi patogen asing, dan memperbaiki kerusakan jaringan. Secara umum, inflamasi normal berlangsung cepat dan self-limiting, tapi keadaan yang meluas dan inflamasi yang memanjang menyebabkan berbagai kelainan yang kronis.(33)

Beberapa flavonoid dapat mempengaruhi sistem imun dan sel-sel

inflamasi secara nyata.(34) Beberapa flavonoid seperti hesperidin, apigenin, luteolin, dan quercetin dilaporkan memiliki efek anti inflamasi dan analgesik. Flavonoid dapat memberikan efek spesifik pada fungsi sistem enzim yang penting yang terkait generasi proses inflamasi, khususnya tirosin dan serin – threonin protein kinase.(35),(36) Inhibisi kinase berkaitan pengikatan kompetitif flavonoid dengan tempat katalitik ATP pada enzim. Enzim –enzim ini berkaitan dengan transduksi signal dan proses aktivasi sel yang melibatkan sel-sel pada sistem imun.(37)

e. Aktifitas Anti Kanker

Faktor pengaturan makanan memegang peranan penting dalam pencegahan kanker. Buah dan sayuran yang mengandung flavonoid telah dilaporkan sebagai agen kemopreventif.(27) Mengkonsumsi bawang dan atau apel yang merupakan sumber utama flavonol quercetin dapat menurunkan angka kejadian kanker prostat, paru, lambung, dan payudara.(38) Mekanisme molekuler utama kerja flavonoid sebagai anti kanker:

1. Down regulation protein mutan p53
2. *Cell cycle arrest*
3. Inhibisi Tyrosine kinase
4. Inhibisi *heat stroke protein*
5. Kapasitas ikatan estrogen reseptor
6. Inhibisi dari Ras protein(39)

f. Aktifitas Anti Viral

Senyawa alam sangat penting sebagai sumber penemuan dan pengembangan obat-obat anti viral baru karena kemampuannya dan harapan efek samping yang rendah. Secara alami kemampuan anti viral dari flavonoid telah diketahui semenjak tahun 1940 an dan telah banyak laporan tentang aktifitas anti viral dari berbagai flavonoid yang ada.(30)

Inhibisi viral polimerase dan pengikatan protein inti virus atau kapsid

virus diduga sebagai mekanisme kerja antiviral dari flavonoid.(40)

g. Aktifitas Anti Hipertensi

Beberapa penelitian terakhir telah terfokus pada efek kardiovaskuler protektif dari quercetin. Khususnya, efek anti hipertensi dari senyawa flavanol telah diteliti secara luas. Senyawa ini menghasilkan kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif, menghambat aktifitas angiotensin converting enzim, meningkatkan relaksasi endotel pembuluh darah, mengatur signaling sel dan ekspresi gen.(41)

Flavonoid sebagai Penghambat Angiotensin Converting Enzim Inhibitor

Metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuhan adalah kelompok senyawa alam yang teridentifikasi sebagai ACE inhibitor yang potensial. Beberapa senyawa terpenoid dan polifenolik termasuk flavonoid, hydrolysable tannins, xanthenes, procyanidin, derivat caffeoylquinic acid ternyata merupakan ACE inhibitor alami yang efektif. Hampir semua penelitian menunjukkan bahwa ekstrak tanaman yang kaya akan phytochemical efektif sebagai ACE inhibitor. Tetapi sedikit yang mengidentifikasi gugus spesifik yang menghambat ACE.(3)

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi ACE inhibisi. Diantaranya adalah spektrofotometri, fluorometri, high-performance liquid chromatographic (HPLC), radiochemical dan metode elektroforesis. Dua substrat yang biasa dipakai untuk analisis kerja ACE inhibitor dengan spektrofotometri dan HPLC adalah hippuryl-L-histidyl-L-leucine (HHL) dan N-(3-[2-furyl]acryloyl-phenyl)glycyl-L-glycine (FAPGG). HHL dapat digunakan dengan metode mendeteksi fluoresen dari ACE inhibisi yang terdapat bersama dengan zat fluoresen seperti o-pthaldehyde.(3)

Kemampuan untuk menggunakan flavonoid sebagai ACE inhibitor dalam

mengatur tekanan darah telah diteliti sejak beberapa dekade yang lalu dan hampir semua telah terbukti efektif dalam menekan kerja ACE.(2)

a. Antosianin

Antosianin adalah pigmen pada tumbuhan yang larut air dan memberikan warna merah, biru dan ungu pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Pada tumbuhan muncul dalam bentuk antosianidin (bentuk *aglycone*) dan kemudian terkonjugasi dengan gula membentuk antosianin. Studi *in vitro* antosianin telah menunjukkan efek ACE inhibisi. Delphinidin-3-O-sambubiosida dan sianidin-O-sambubiosida diisolasi dari ekstrak bunga raya (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki efek inhibisi ACE tergantung dosis. Nilai IC_{50} dari antosianin didapatkan dalam range 100-150 μ M.(43) Hampir menyerupai, sianidin-0- β -glikosida diisolasi dari spesies mawar (*Rosa damascene*) menghambat ACE pada *in vitro*. Tetapi flavonol lain yang di ekstrak dari mawar tidak efektif sebagai ACE inhibitor ketika dibandingkan dengan sianidin-0- β -glikosida.(44) Ekstrak bilberry (*Vaccinium myrtillus*) yang kaya dengan antosianin seperti sianidin, delphinidin, dan malvidin telah diteliti efeknya terhadap ACE pada model kultur sel endotel vena umbilikal manusia (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC) dan aktifitas ACE menurun secara bermakna setelah inkubasi sel dengan ekstrak bilberry.(45) Pengaturan makanan dengan makanan kaya antosianin (sianidin-3-glukosida, sianidin-asil-glukosida dan peonidin-asil-glukosida) jagung ungu, ubi ungu, dan lobak merah pada tikus hipertensi spontan (Spontaneously Hypertensive Rat SHR) telah menurunkan sistolik dan tekanan darah rata-rata. Mekanisme dari turunnya tekanan darah dengan antosianin dilaporkan berhubungan dengan aktifitas antioksidannya, pemeliharaan endotel dengan nitrat oksida dan pencegahan serum lipid oksidasi tapi efek inhibisi ACE tidak ditemukan.(46)

Hasil pengamatan kerja ACE inhibisi pada antosianin *in vitro* dapat dapat dapat dijelaskan dengan kemampuan pengikatan metal dari flavonoid dengan gugus hidroksil pada posisi 3, 5, 7 dan 3', 4'. (2)

b.Flavonols

Flavonol merupakan kelompok flavonoid yang tersebar merata pada hampir semua makanan. Quercetin, kaempferol, dan myricetin merupakan tiga kelompok flavonol yang sering muncul pada makanan kita. Kemampuan ACE inhibitor dari flavonol telah banyak dilaporkan. Ketika dilakukan fraksinasi bioassay-guide dari ekstrak stonecrop (*Sedum sarmentosum*), ditemukan lima flavonol murni yang memiliki kemampuan ACE inhibitor.(47) Stembark ekstrak dari cluster fig (*Ficus racemosa*) yang kaya akan kaempferol telah menunjukkan ACE inhibisi tergantung dosis pada *in vitro*.(48) Berdasarkan percobaan *ex vivo* yang dilakukan menggunakan jaringan aorta dari tikus jantan Wistar-Kyoto, ditemukan kaempferol sebagai ACE inhibitor yang efektif tapi tidak dengan resveratrol(49), polifenol yang banyak terdapat pada anggur merah. Adanya gugus karbonil pada cincin pyran di kaempferol dan tidak ada di resveratrol mungkin menjadi penyebab perbedaan pada efek ACE inhibisinya. Tetapi, ketika ekstrak strawberry yang kaya dengan flavonoid diuji untuk efek ACE inhibisinya secara *in vitro*, tidak ditemukan efek ACE inhibisi.(50) Ekstrak aqua *Ginkgo biloba*, yang memiliki quercetin sebagai turunan utama flavonoid, memiliki efek ACE inhibisi yang lebih tinggi dibanding yang menggunakan ekstrak etanol.(51) Perbedaan variasi efek ACE inhibisi pada ekstrak tanaman bisa jadi karena perbedaan tipe flavonoid dan konsentrasinya dan perbedaan genetik dan materi pada tanaman dan metode persiapan ekstraksi sangat berpengaruh.(3)

Flavonol bertindak sebagai antioksidan utama pada sistem biologi. Pemberian suplemen quercetin 730 mg/hr

selama 28 hr terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi pada penelitian crossover, menggunakan kontrol plasebo, tersamar ganda secara random.(3)

Pada penelitian lain, penanganan menggunakan captopril dan quercetin diberikan pada tikus wistar jantan secara terpisah, yang telah dibuat hipertensi dengan menggunakan angiotensin I dan bradikinin injeksi. Bradikinin adalah peptida aktif secara fisiologik yang menyebabkan pembuluh darah melebar. Keduanya menyebabkan respon hipotensi yang bermakna dan quercetin seimbang dengan captopril saat diberikan oral maupun intravena.(3)

Dari tinjauan literatur, flavonol menunjukkan potensi ACE inhibisi baik *in vitro* maupun *in vivo*. Tetapi karena flavonol diketahui menghasilkan sulfat, glukoronid, dan metabolit termetilasi pada *in vivo*, ACE inhibisi oleh quercetin oleh metabolit quercetin *in vitro* memerlukan penelitian lebih jauh.(3)

c.Isoflavon

Isoflavon merupakan flavonoid yang unik karena memiliki struktur yang mirip hormon estrogen mamalia. Isoflavon sangat mudah berikatan dengan reseptor estrogen dan sering disebut dengan fitoestrogen.(52) Genistein, daidzein, dan glicetin adalah isoflavon yang sering terdapat pada tumbuhan.(53)Diantara mereka, genistein adalah isoflavon utama yang sudah diteliti secara luas untuk efeknya terhadap kesehatan. Isoflavon utama pada kedelai adalah genistein.(54) Genistein telah dilaporkan dapat menurunkan tekanan darah pada hewan coba.(55) Pada beberapa penelitian *in vivo* telah membuktikan bahwa genistein dapat menurunkan produksi gen yang mengekspresikan ACE melalui penghambatan jalur signaling sel.(56)

d.Flavon

Hanya sedikit informasi tentang kemampuan ACE inhibisi dari flavon dibanding dengan tipe flavonoid yang lain. Tapi, ekstrak dari roxb (*Ailanthus excelsa*),

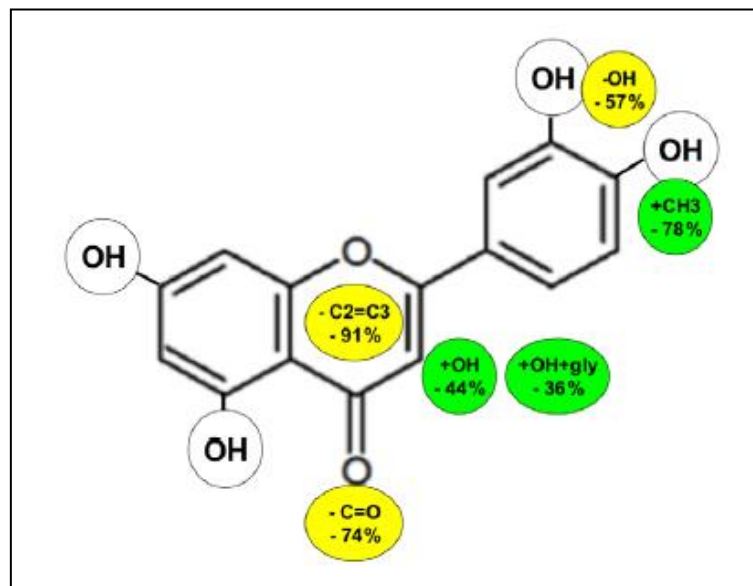
cedar jepang (*Cryptomeria japonica*), (*H. sabdariffa*) dan *Senecio* species (compositae) yang mengandung flavon telah menunjukkan kemampuan ACE inhibisi.(57),(58)

e.Flavonoid lainnya

Chalcone adalah molekul prekursor dari jalur biosintetik dari flavonoid.(59)Chalcone terdiri dari dua cincin fenil yang dihubungkan oleh tiga karbon rantai terbuka. Banyak bukti

manfaat farmakologi dari chalcone. Chalcone dan turunan pirazolnya dapat menghambat ACE tergantung konsentrasi pada in vitro.(60) Butein, adalah chalcone yang disuplementasi melalui injeksi intravena terbukti dapat mengurangi tekanan darah arteri pada tikus normotensi yang telah dianestesi.(61) Pengaruh dari ACE, terlihat menurun sesuai dosis; tapi kadar butein terlihat lebih besar dibanding flavonoid lainnya.(terlihat pada tabel 6)

Penelitian Flavonoid dengan Menggunakan Model Molekuler (Molecular Modelling Studies)



Gambar 8. Molecular Modelling studies(2)

Diagram struktural yang menilai secara kuantitatif pengaruh dari penambahan atau pengurangan pada struktur elemen yang berbeda dari inti flavonoid pada aktifitas ACE inhibisi dari luteolin pada 100 µM. Berdasarkan data yang didapat, hal –hal yang paling berpengaruh adalah:(2)

- Ikatan ganda C2=C3 (absence: -91% dengan membandingkan naringenin dengan apigenin)
- 4'-O-metoksilasi (presence: -78% dengan

membandingkan diosmetin dengan luteolin)

- ~ 4-karbonil group (absence: -74% dengan membandingkan epicatechin dengan luteolin)
- 3' –hidroksilasi (absence:-57% dengan membandingkan apigenin dengan luteolin)
- 3-hidroksilasi (presence:-44% dengan membandingkan quercetin dengan luteolin)
- 3-O-glikosilasi (presence:-36% dengan

membandingkan rutin dengan luteolin).

Penutup

Kemampuan untuk menggunakan flavonoid sebagai ACE inhibitor dalam mengatur tekanan darah telah diteliti sejak beberapa dekade yang lalu dan hampir semua telah terbukti efektif dalam menekan kerja ACE.

Pada kelompok flavonoid antosianin telah menunjukkan efek ACE inhibisi pada *in vitro*, sedangkan pada *in vivo*, mekanisme dari turunnya tekanan darah dengan antosianin dilaporkan berhubungan dengan aktifitas antioksidannya, pemeliharaan endotel dengan nitrat oksida dan pencegahan serum lipid oksidasi tapi efek inhibisi ACE tidak ditemukan.

Hasil pengamatan kerja ACE inhibisi pada antosianin *in vitro* dapat dapat dapat dijelaskan dengan kemampuan pengikatan metal dari flavonoid dengan gugus hidroksil pada posisi 3, 5, 7 dan 3', 4'.

Perbedaan variasi efek ACE inhibisi pada ekstrak tanaman bisa jadi karena perbedaan tipe flavonoid dan konsentrasinya dan perbedaan genetik dan materi pada tanaman dan metode persiapan ekstraksi sangat berpengaruh.

Dari tinjauan literatur, pada kelompok flavonoid flavonol menunjukan potensi ACE inhibisi baik *in vitro* maupun *in vivo*. Tetapi karena flavonol diketahui menghasilkan sulfat, glukoronid, dan metabolit termetilasi pada *in vivo*, ACE inhibisi oleh quercetin oleh metabolit quercetin *in vitro* memerlukan penelitian lebih jauh.

Pada penelitian Flavonoid dengan Menggunakan Model Molekuler hal –hal yang paling berpengaruh dari inti flavonoid pada aktifitas ACE inhibisi adalah; ikatan ganda C2=C3, 4'-O-metoksilasi, 3' –hidroksilasi, 3-O-glikosilasi.

Referensi

1. M.Yogiantoro. Hipertensi Esensial. In: Aru WS, Bambang S IA, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 5th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2010. p. 1079.
2. Ligia Guerrero, Julia'n Castillo, Mar Quinones, Santiago Garcia-Vallve, Lluís Arola GP et al. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity Relationship Studies. www.plosone.org. 2012;7(11):1–10.
3. B.W. Nileeka Balasuriya HPVR. Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *Funct Foods Heal Dis*. 2011;1(5):172–88.
4. Benowitz N. Obat-obat Kardiovaskular-Ginjal. In: Katzung B, editor. *Farmakologi Dasar & Klinik*. 10th ed. Jakarta: EGC; 2010. p. 161–5.
5. Jackson E. Renin dan Angiotensin. In: Gilman A, editor. *Dasar Farmakologi Terapi*. 10th ed. Jakarta: EGC; 2007. p. 785–816.
6. Oates J, Brown N. Senyawa-senyawa Antihipertensi dan Terapi Obat Hipertensi. In: Gilman A, editor. *Dasar Farmakologi Terapi*. 10th ed. Jakarta; 2007. p. 845–74.
7. Middleton E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*. 1998;439:175–82.
10. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Sci World J*. 2013;2013:1–16.
16. Oktora Ruma L. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah*

- Ilmu Kefarmasian.2006; 3(1): 01-07. Maj Ilmu Kefarmasian. 2006;3(1):1-7.
17. Redha A. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *J Belian*. 2010;9:196-202.
 18. Havsteen B. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(2-3):67-2002.
 20. Kelly EH, Anthony RT, Dennis JB. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem*. 2002;13(10):572-84.
 21. Pandey AK, Mishra AK, Mishra A. Antifungal and antioxidative potential of oil and extracts derived from leaves of Indian spice plant *Cinnamomum tamala*. *Cell Mol Biol*. 2012;58:142-7.
 22. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(5):749-60.
 23. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. oxford: Oxford University Press; 1998.
 24. Mishra A, Kumar S, Pandey AK. Scientific validation of the medicinal efficacy of *Tinospora cordifolia*. *Sci World J*. 2013;2013.
 25. Tapas AR, Sakarkar DM, Kakde RB. "Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop J Pharm Res*. 2008;7:1089-99.
 26. Sonnenbichler J, Zetl I. Biochemical effects of the flavonolignan silibinin on RNA, protein and DNA synthesis in rat livers. In: Cody V, Middleton E, Karborne JB, editors. *Progress in Clinical and Biological Research*. New York: Alan R. Liss; 1986. p. 319-31.
 27. Mishra A, Sharma AK, Kumar S, Saxena AK, Pandey A. *Bauhinia variegata* leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant and anticancer activities. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
 30. Cushnie TP., Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(5):343-56.
 31. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):564-82.
 32. Mishra AK, Mishra A, Kehri HK, Sharma B, Pandey K. Inhibitory activity of Indian spice plant *Cinnamomum zeylanicum* extracts against *Alternaria solani* and *Curvularia lunata*, the pathogenic dematiaceous moulds. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009;8.
 33. Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct*. 2010;1(1):15-31.
 34. Middleton E, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol*. 1992;43(6):1167-79.
 35. Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. *Nature*. 1988;334(6184):661-5.
 36. Hunter T. Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling. *Cell*. 1995;80(2):225-36.

37. Tunon MJ, Garcia-Mediavilla M V., Sanchez-Campos S, Gonzalez-Gallego J. Potential of flavonoids as antiinflammatory agents: modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways. *Curr Drug Metab.* 2009;10(3):256–71.
38. Koen B, Ruth V, Guido V, Johannes, S. and V. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *J Biol Chem.* 2005;280(7):5636–45.
39. Davis WL, Matthew SB. Antioxidants and cancer III: quercetin. *Altern Med Rev.* 2000;5(3):196–208.
40. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, Abubakar S. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2,. *Virol J.* 2011;8(560).
41. Grande F, Parisi OI, Mordocco RA, Rocca C, Puoci F, Scrivano L, et al. Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization. *Eur J Pharm Sci.* 2016;82:161–70.
42. Fraga CG, Galleano M, Verstraeten S V, Oteiza PI. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2010;31(6):435–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.006>
43. Ojeda D, E J-F, A Z, A H-A, J T, L. A. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(1):7–10.
44. Kwon E, Lee D, Lee H, Kim D, Baek N, YE K, et al. Flavonoids from the buds of *Rosa damascena* inhibit the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase and angiotensin I-converting enzyme. *J Agric Food Chem.* 2010;58(2):882–6.
45. Persson I, Persson K, Andersson R. Effect of *Vaccinium myrtillus* and its polyphenols on angiotensin-converting enzyme activity in human endothelial cells. *J Agric Food Chem.* 2009;57(11):4626–9.
46. Shindo M, Kasai T, Abe A, Konido Y. Effects of dietary administration of plant-derived anthocyanin-rich colours to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007;53(1):90–3.
47. Oh H, Kang D, Kwon J, Kwon T, Lee S, Lee D, et al. Isolation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory flavonoids from *Sedum sarmentosum*. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:2035–7.
48. Ahmed F, Siddesha J, Urooj A, Vishwanath B. Radical scavenging and angiotensin converting enzyme inhibitory activities of standardized extracts of *Ficus racemosa* stem bark. *Phyther Res.* 2010;24(11):1839–43.
49. Olszanecki R, Bujak-Gizycka B, Madej J, Suski M, Wolkow P, Jawi n J, et al. Kaempferol, but not resveratrol inhibits angiotensin converting enzyme. *J Physiol Pharmacol* 2008. 2008;59(2):387–92.
50. Pinto M-S, Kwon Y, Apostolidis E, Lajolo F, Genovese M, Shetty K. Functionality of bioactive compounds in Brazilian strawberry (*Fragaria x ananassa* Duch.) cultivars: evaluation of hyperglycemia and hypertension

- potential using in vitro models. *J Agric Food Chem.* 2008;56(12):4386–92.
51. Pinto MD-S, Kwon YI, Apostolidis E, Lajolo FM, Genovese MI SK. Potential of Ginkgo biloba L. leaves in the management of hyperglycemia and hypertension using in vitro models. *Bioresour Technol.* 2009;100(24):6599–609.
52. Jackson C, Rupasinghe H. Food sources and composition of phytoestrogens. In: Messina M, editor. *Phytoestrogens and Health.* Champaign, IL: AOCS Press; 2002. p. 93–123.
53. D'Archivio M, Filesi C, Benedetto RD, Gargiulo R, Giovannini C MR. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita.* 2007;43(4):348–61.
54. Wu J, Muir A. Isoflavone content and its potential contribution to the antihypertensive activity in soybean angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *J Agric Food Chem.* 2008;56(21):9899–904.
55. Cho T, Peng N, Clark J, L N, S R, J P, et al. Genistein attenuates the hypertensive effects of dietary NaCl in hypertensive male rats. *Endocrinology.* 2007;148(11):5396–402.
56. XU Y, Yang C, Li S. Effects of genistein on angiotensin-converting enzyme in rats. *Life Sci.* 2006;79(9):823–37.
57. Loizzo MR, Said A, Tundis R, Rashed K, Statti GA, Hufner A MF. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excels* (Roxb) (Simaroubaceae). *Phyther Res.* 2007;21:32–6.
58. Loizzo MR, Tundis R, Conforti F, Statti GA MF. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by *Senecio* Species. *Pharm Biol.* 2009;47(6):516–20.
59. Rupasinghe H. The role of polyphenols in quality, postharvest handling and processing of fruits. In: Paliyath G, Lurie S MDHA, editor. *Postharvest Biology and Technology of Fruits, Vegetables, and Flowers.* Wiley-Blackwell Publishers; 2008. p. 260–81.
60. Bonsei M, Loizzo MR, Statti GA, Michel S TF. The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(6):1990–3.