

PENGARUH PEMBERIAN AKAR ALANG-ALANG (*Imperata cylindrica*) PADA VIABILITAS SEL ENDOTEL DENGAN PAPARAN ANGIOTENSIN II

Badrina Zahira Hapsari, Diah Andriana, Rio Risandiansyah, Erna Sulistyowati*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan: Pada keadaan hipertensi, kondisi peningkatan Angiotensin II (Ang II) dapat menginduksi pembentukan *radical oxygen species* (ROS) pada sel endotel. Produksi ROS yang berlebihan ini dapat menyebabkan disfungsi sel endotel melalui peningkatan stress oksidatif. Akar *Imperata cylindrica* (*I. cylindrica*) memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi sehingga dapat mengatasi bahaya oksidasi. Artikel ini bertujuan untuk menjelaskan pengaruh pemberian akar *I. cylindrica* dan Ang II terhadap viabilitas sel endotel.

Metode: *Narrative review* ini menggunakan artikel atau jurnal dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Sumber artikel ilmiah diambil dari *Google Scholar* dan PubMed. Fokus pencarian diarahkan pada jurnal-jurnal yang diterbitkan pada tahun 2014-2024. Kata kunci yang dipakai adalah "*Imperata cylindrica*", "Angiotensin II", "Sel Endotel", "Disfungsi Endotel", "Stres Oksidatif", dan "Viabilitas Sel".

Hasil: Pada studi *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian Ang II dapat menurunkan viabilitas sel endotel. Hal ini disebabkan Ang II dapat memproduksi ROS melalui aktivasi NOX. Peningkatan ROS ini berpotensi menyebabkan kematian pada sel. Sedangkan akar *I. cylindrica* memiliki peran protektif terhadap sel karena mengandung antioksidan tinggi yang dapat mengatasi akumulasi ROS berlebih. Hingga saat ini, belum terdapat penelitian yang meneliti tentang pengaruh akar *I. cylindrica* terhadap viabilitas sel endotel. Namun, terdapat studi yang meneliti senyawa aktif yang terkandung di akar *I. cylindrica* seperti kuersetin dan kaempferol yang telah terbukti memiliki peran protektif terhadap sel endotel.

Kesimpulan: Angiotensin II dapat menurunkan viabilitas sel endotel dan akar *I. cylindrica* berpotensi meningkatkan viabilitas sel endotel melalui perannya sebagai *radical scavenger*.

Kata Kunci : Angiotensin II, *Imperata cylindrica*, stres oksidatif, viabilitas sel.

*Koresponden: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144 telp. +62-341-57892

Email: dr_erna@unisma.ac.id

THE EFFECT OF ADMINISTERING COGON GRASS ROOT (*Imperata cylindrica*) ON THE VIABILITY OF ENDOTHELIAL CELLS WITH ANGIOTENSIN II EXPOSURE

Badrina Zahira Hapsari, Diah Andriana, Rio Risandiansyah, Erna Sulistyowati*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang (UNISMA)

ABSTRACT

Introduction: In hypertension, increased Angiotensin II (Ang II) can induce the formation of radical oxygen species (ROS) in endothelial cells. Excessive ROS production can cause endothelial cell dysfunction through increased oxidative stress. *Imperata cylindrica* (*I. cylindrica*) roots have high antioxidant activity so they can overcome the dangers of oxidation. This article aims to explain the effect of *I. cylindrica* roots and Ang II on endothelial cell viability.

Method: This narrative review used articles or journals in English and Indonesian. Sources of scientific articles are taken from Google Scholar and PubMed. The search focus is directed at journals published in 2014-2024. The keywords used are "*Imperata cylindrica*", "Angiotensin II", "Endothelial Cells", "Endothelial Dysfunction", "Oxidative Stress", and "Cell Viability".

Results: In vitro studies showed that Ang II administration can reduce endothelial cell viability. This is because Ang II can produce ROS through NOX activation. This increase in ROS has the potential to cause cell death. Meanwhile, the roots of *I. cylindrica* have a protective role for cells because they contain high antioxidants that can overcome excess ROS accumulation. Until now, there has been no research examining the effect of *I. cylindrica* roots on endothelial cell viability. However, there is research examining the active compounds contained in *I. cylindrica* roots such as quercetin and kaempferol which have been shown to have a protective role for endothelial cells.

Conclusion: Angiotensin II can reduce endothelial cell viability and *I. cylindrica* roots have the potential to increase endothelial cell viability through its role as radical scavengers.

Keywords: Angiotensin II, *Imperata cylindrica*, oxidative stress, cell viability.

*Correspondence: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, East Java Indonesia 65144 telp. +62-341-57892

Email: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Endotelium vaskular adalah jaringan epitel yang melapisi pembuluh darah dan berfungsi sebagai pengatur fungsi dinding pembuluh darah. Perubahan dalam struktur dan fungsi endotelium menjadi dasar patologis umum dalam penyakit kardiovaskular¹. Kondisi seperti hipertensi, hiperglikemia, dan hiperlipidemia dapat meningkatkan produksi ROS dalam sel². Produksi ROS yang berlebihan ini dapat menyebabkan disfungsi sel endotel melalui peningkatan stress oksidatif³. Stres oksidatif adalah kondisi yang diakibatkan produksi berlebihan radikal bebas reaktif dan penurunan kemampuan sistem biologis untuk mendetoksifikasi produk reaktif tersebut⁴. Angiotensin II dapat menginduksi pembentukan ROS melalui aktivasi *NADPH oxidase* (NOX) dan ROS dapat mengoksidasi biomolekul seluler termasuk lipid, lipoprotein, dan DNA yang menyebabkan kerusakan endotel⁵.

Tubuh manusia mempunyai mekanisme pertahanan untuk melawan radikal bebas dan stres oksidatif melalui antioksidan endogen, tetapi hal ini tidak cukup untuk melawan oksidasi yang berlebihan dalam sel⁶. Kondisi ini menjadikan antioksidan eksogen pada tanaman herbal penting dalam mengatasi bahaya oksidasi, salah satunya dengan cara memungut (*scavenge*) radikal bebas⁷. Alang-alang (*Imperata cylindrica*) merupakan tanaman gulma perennial yang dikenal juga sebagai “*cogon grass*” atau “*speargrass*”⁸. Meskipun lebih dikenal sebagai gulma, namun rumput ini sebagai tanaman obat mempunyai peran penting dalam pengobatan tradisional. Ekstrak dan senyawa terisolasi dari tanaman *I. cylindrica* menunjukkan berbagai bioaktivitas, termasuk aktivitas diuretik, hemostasis, antiinflamasi, anti tumor, antibakteri, imunomodulator, antihipertensi dan antioksidan^{8,9}. Berdasarkan penelitian, sejumlah besar senyawa telah berhasil diisolasi dari *I. cylindrica*, terutama dari akar dan daunnya. Kandungan utama yang telah diisolasi meliputi saponin, glikosida, flavonoid, kumarin, dan fenol⁹. Senyawa fenolik yang terdapat pada akar *I. cylindrica*, seperti flavonoid, oligostilbenoid dan asam fenolik, merupakan senyawa yang menunjukkan aktivitas antioksidan kuat¹⁰.

METODE

Narrative review ini menggunakan artikel atau jurnal dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Sumber artikel ilmiah diambil dari Google Scholar dan PubMed. Fokus pencarian diarahkan pada jurnal-jurnal yang diterbitkan pada tahun 2014-2024. Kata kunci yang dipakai dalam pencarian artikel ilmiah adalah “*Imperata cylindrica*”, “Angiotensin II”, “Sel Endotel”, “Disfungsi Endotel”, “Stres Oksidatif”, dan “Viabilitas Sel”.

HASIL

Sel Endotel

Endotelium adalah epitel khusus yang bertindak sebagai penghalang semipermeabel antara dua kompartemen internal utama, yaitu darah dan cairan jaringan interstisial. Sel-sel endotel pada pembuluh darah bukan hanya sekedar pelapis jantung dan pembuluh darah, namun juga secara aktif menghasilkan faktor-faktor antitrombotik, faktor yang menyebabkan vasokonstriksi atau vasodilatasi pada sel otot polos, dan regulasi faktor inflamasi di tempat-tempat infeksi atau yang terjadi kerusakan¹¹.

Disfungsi Sel Endotel

Disfungsi endotel ditandai dengan penurunan bioavailabilitas vasodilator, khususnya NO, dan/atau peningkatan *endothelium-derived contracting factors* sehingga menyebabkan gangguan vasodilatasi¹². Selain itu, disfungsi endotel juga mencakup semua perubahan maladaptif dalam fenotip fungsional sel endotel yang ditandai dengan sifat vasokonstriktor, proinflamasi, proaterotrombotik, dan proliferatif; dan fenotip sel endotel ini menyebabkan gangguan regulasi aliran darah dan/atau tonus pembuluh darah³. Secara keseluruhan, disfungsi endotel dapat dianggap sebagai tanda cedera vaskular pada sebagian besar penyakit kardiovaskular⁴.

Hubungan disfungsi endotel dengan stress oksidatif

Faktor yang dapat menyebabkan disfungsi endotel sangat beragam dan mencakup hiperkolesterolemia (misalnya lipoprotein yang dimodifikasi secara oksidatif), sindrom metabolik (misalnya *advanced glycation end products*, ROS, adipokin), hipertensi (misalnya angiotensin II, ROS), sitokin proinflamasi dan stres oksidatif⁴. Dari penyebab tersebut dapat dilihat bahwa beberapa stimulus yang dapat menimbulkan disfungsi endotel juga merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan beberapa di antaranya melibatkan peningkatan stres oksidatif.

Kondisi stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan bioavailabilitas ROS berbahaya bagi sel karena dapat menyebabkan kerusakan vaskular dan menekan kadar *endothelial nitric oxide* (eNO), menginduksi invasi monosit, meningkatkan peroksidasi lipid, mendorong peralihan fenotip *vascular smooth muscle cells* (VSMC), menginduksi disfungsi endotel, memicu inflamasi serta mengubah respon vaskular dan *vasotone*^{4,12}.

Efek Ekstrak Akar *Imperata cylindrica* Terhadap Stress Oksidatif

Pada akar *I. cylindrica* mengandung lignan (graminone B), triterpenoid (asiaticoside), flavonoid (kuersetin, kaempferol dan astragalin)¹³. Dalam penelitian lain, ekstrak metanol akar *I. cylindrica* menunjukkan aktivitas *scavenger* yang bergantung pada konsentrasi pada DPPH dengan konsentrasi penghambatan (IC₅₀) sebesar 2,14 µg/mL, dan aktivitas serupa ditunjukkan untuk *scavenger* H₂O₂, dengan IC₅₀ sebesar 2,221 µg/mL⁷. Selain itu, pada

penelitian yang menggunakan dekokta *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica* (CJI), dengan hasil yang membuktikan CJI mampu menghambat vascular dan cardiac remodelling melalui mekanisme jalur oksidase NADPH (NOX) yang berhubungan dengan stres oksidatif^{13,14}.

Efek Akar *Imperata cylindrica* pada Viabilitas Sel Endotel

Imperata cylindrica berperan dalam melawan beberapa penyakit antara lain kanker, infeksi mikroba, dan hipertensi¹⁵. Selain itu, ekstrak metanol *I. cylindrica* menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan secara in vitro dan berguna dalam memberikan perlindungan terhadap sel dari bahaya oksidasi⁷. Penelitian yang mengungkapkan peran *I. cylindrica* terhadap viabilitas sel salah satu contohnya yaitu pada penelitian Nayim *et al.* (2021), menunjukkan bahwa jumlah koloni sel CaSki berkurang dibandingkan dengan kontrol negatif setelah diberi perlakuan *methanolic root extract of I. cylindrica* (IC-MeOH) dengan dosis 20, 25, dan 30 µg/ml selama 24 jam.

Meskipun belum terdapat penelitian yang meneliti tentang pengaruh akar *Imperata cylindrica* terhadap viabilitas sel endotel. Namun, terdapat studi yang meneliti senyawa aktif yang terkandung di *I. cylindrica* seperti kuersetin dan kaempferol yang telah terbukti memiliki peran protektif terhadap sel endotel. Kuersetin pada dosis 5, 10 and 15 µM dapat menghambat penurunan viabilitas HUVECs yang diinduksi Ang II melalui jalur mitokondria¹⁶. Pemberian kaempferol dapat meningkatkan viabilitas sel pada HUVECs yang diinduksi ox-LDL, terutama pada dosis 200 µM¹⁷. Sedangkan pada dosis 10 µM kaempferol juga dapat meningkatkan viabilitas sel pada HUVECs yang diinduksi dengan H₂O₂¹⁸. Hal ini dapat disimpulkan bahwa senyawa yang terkandung dalam akar *I. cylindrica* dapat melindungi sel endotel dari kerusakan yang diakibatkan inflamasi maupun stres oksidatif.

Efek Angiotensin II pada Viabilitas Sel Endotel

Konsentrasi rendah Ang II berperan dalam mempertahankan struktur dan ketegangan normal pembuluh darah, sementara peningkatan Ang II menyebabkan hipertensi arteri dan bahkan kerusakan endotel vaskular. Jika Ang II meningkat pada pembuluh darah dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel endotel melalui aktivasi dari NADPH oksidase⁶. Kondisi stress oksidatif ini berbahaya bagi sel karena dapat menyebabkan kerusakan hingga inisiasi kematian pada sel.

Banyak bukti telah menunjukkan bahwa Ang II dapat menyebabkan kematian pada sel endotel. Pada penelitian yang dilakukan oleh Song *et al.* (2019), pemberian Ang II pada berbagai dosis yaitu mulai dosis 0.1, 1, 10, dan 100 µM pada HUVECs dapat menurunkan viabilitas sel seiring dengan peningkatan dosis¹⁹. Selain itu pada penelitian lain menunjukkan bahwa Ang II mulai

dosis 10⁻⁹ -10⁻⁴ mol/L dapat menyebabkan kematian sel melalui apoptosis^{20,21}.

PEMBAHASAN

Sel endotel vaskular adalah satu lapisan sel epitel pipih yang terletak di permukaan bagian dalam lumen vaskular dan berperan penting dalam menjaga integritas dan homeostasis vaskular². Oleh karena sel-sel endotel terus menerus terpapar tekanan mekanis, kimia, dan biologis, maka pertahanan membran plasma sel endotel ini sering kali terganggu dan mengalami perbaikan²². Apabila sel endotel gagal dalam memperbaiki membran sel akan menyebabkan kematian sel endotel. Kondisi seperti hipertensi, hiperlipidemia, hiperglikemia dapat merusak endotelium dan menyebabkan disfungsi sel endotel melalui peningkatan stres oksidatif.

Stress oksidatif terjadi jika terdapat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas reaktif dengan antioksidan dalam tubuh. Berbagai faktor seperti Ang II, ox-LDL, hipoksia, glukosa tinggi, dan aldehida reaktif dapat menginduksi pembentukan ROS melalui cedera langsung atau tidak langsung pada sel endotel². Angiotensin II dapat menginduksi pembentukan ROS melalui aktivasi dari NADPH oksidase. Jika terjadi peningkatan ROS yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan antioksidan yang memadai maka dapat menyebabkan kerusakan atau disfungsi pada sel endotel. Oleh karena itu, diperlukan peran antioksidan eksogen seperti penggunaan tanaman herbal untuk mengatasi produksi berlebihan ROS pada sel. *Imperata cylindrica* memiliki kandungan antioksidan tinggi dan berperan sebagai *radical scavenger* dapat membantu dalam melindungi bahaya oksidasi yang ditimbulkan ketika produksi ROS dalam sel berlebih⁸. Hingga saat ini, belum terdapat penelitian yang meneliti tentang pengaruh *I. cylindrica* terhadap viabilitas sel endotel. Namun, banyak penelitian yang mengungkapkan peran IC dalam menurunkan viabilitas sel kanker dan terdapat studi yang meneliti senyawa aktif yang terkandung di akar *I. cylindrica* seperti kuersetin dan kaempferol yang telah terbukti dapat meningkatkan viabilitas sel endotel.

KESIMPULAN

Berdasarkan *review* beberapa artikel di atas, dapat disimpulkan bahwa angiotensin II dapat menurunkan viabilitas sel endotel dan senyawa aktif yang terkandung di akar *I. cylindrica* seperti kuersetin dan kaempferol dapat meningkatkan viabilitas sel endotel.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian tentang efek akar *I. cylindrica* terhadap viabilitas sel endotel pada kondisi stres oksidatif
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut in vivo untuk mengetahui efek ekstrak akar *I. cylindrica* dalam mencegah kerusakan

vaskular dengan mengukur kadar SOD, MDA, dan NO.

REFERENSI

- Liao Z, Cai H, Xu Z, Wang J, Qiu C, Xie J, et al. Protective role of antioxidant huskless barley extracts on TNF- α -induced endothelial dysfunction in human vascular endothelial cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018.
- Huang Y, Song C, He J, Li M. Research progress in endothelial cell injury and repair. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
- Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. Vol. 30, *Journal of Korean Medical Science*. Korean Academy of Medical Science; 2015. p. 1213–25.
- Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi A El, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. Vol. 27, *Frontiers in Bioscience - Landmark*. Bioscience Research Institute; 2022.
- Husain K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):209.
- Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. Vol. 128, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 993–1020.
- Lalthanpuui P, Lalchhandama K. *Imperata cylindrica*: a noxious weed of pharmacological potentials. 2018.
- Nayim P, Mbaveng AT, Sudhir K, Wamba BEN, Sanjukta M, Kuete V. Phytochemistry and pharmacology of *Imperata cylindrica*: A comprehensive review. *Investigational Medicinal Chemistry and Pharmacology*. 2023 Jul 31;6(1):1–14.
- Jung YK, Shin D. *Imperata cylindrica*: A review of phytochemistry, pharmacology, and industrial applications. *Molecules*. 2021 Mar 1;26(5).
- Khaerunnisa S, Aminah NS, Kristanti AN, Kuswarini S, Wungu CDK, Soetjipto S, et al. Isolation and identification of a flavonoid compound anin vivo lipid-lowering properties of *imperata cylindrica*. *Biomed Rep*. 2020;13(5):1–8.
- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Vol. 34, *Hypertension Research*. 2011. p. 431–40.
- Sulistiyowati E, Hsu JH, Cheng YB, Chang FR, Chen YF, Yeh JL. Indonesian herbal medicine prevents hypertension-induced left ventricular hypertrophy by diminishing NADPH oxidase-dependent oxidative stress [Internet]. Vol. 8. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
- Sulistiyowati E, Jan RL, Liou SF, Chen YF, Wu BN, Hsu JH, et al. Vasculoprotective effects of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* and *Imperata cylindrica* decoction via the NOXs-ROS-NF- κ B pathway in spontaneously hypertensive rats. *J Tradit Complement Med*. 2020 Jul 1;10(4):378–88.
- Nayim P, Sudhir K, Mbaveng AT, Kuete V, Sanjukta M. In Vitro Anticancer Activity of *Imperata cylindrica* Root's Extract toward Human Cervical Cancer and Identification of Potential Bioactive Compounds. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
- Lu Y, Wang RH, Guo BB, Jia YP. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:1609–16.
- Li S, Hao M, Wu T, Wang Z, Wang X, Zhang J, et al. Kaempferol alleviates human endothelial cell injury through circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021;137:111419. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221002043>
- Yao H, Sun J, Wei J, Zhang X, Chen B, Lin Y. Kaempferol Protects Blood Vessels From Damage Induced by Oxidative Stress and Inflammation in Association With the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.01118>
- Song J, Huang S, Wang K, Li W, Pao L, Chen F, et al. Long non coding RNA

- MEG3 attenuates the angiotensin II
Induced injury of human umbilical vein
endothelial cells by interacting with p53.
Front Genet. 2019;10(FEB).
20. Du J, Leng J, Zhang L, Bai G, Yang D, Lin H, et al. Angiotensin II-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells was inhibited by blueberry anthocyanin through bax- and caspase 3-dependent pathways. Medical Science Monitor. 2016 Sep 12;22:3223–8.
 21. Ji C, Yu Y, Zhang M, Yu W, Dong S. Loxoprofen sodium alleviates oxidative stress and apoptosis induced by angiotensin II in human umbilical vein endothelial cells (Huvecs). Drug Des Devel Ther. 2020;14:5087–96.
 22. Zha D, Wang S, Monaghan-Nichols P, Qian Y, Sampath V, Fu M. Mechanisms of Endothelial Cell Membrane Repair: Progress and Perspectives. Vol. 12, Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.