

Review Artikel

Potensi Rempah Saffron (*Crocus sativus* L.) sebagai Nutrasetikal Anti-Hipertensi

I Gede Krishna Wira Pradnyana¹, Rini Noviyani^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
wirapradnyana038@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
rini.noviyani@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak— Penyakit hipertensi atau dikenal juga sebagai The Silent Killer didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang persisten. Dari tahun ke tahun, angka penderita hipertensi di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan. Hal ini ditunjukkan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 yang menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia berada di angka 34,1%. Salah satu terapi yang dapat diberikan adalah nutrasetikal. Nutrasetikal adalah produk berupa pangan atau bagian dari pangan yang memiliki manfaat bagi kesehatan. Salah satu contoh nutrasetikal yang dapat digunakan sebagai antihipertensi yaitu rempah saffron yang sering digunakan dalam masakan. Selain digunakan sebagai rempah masakan, saffron ternyata memiliki potensi antihipertensi dari kandungan metabolit sekundernya. Sehingga review artikel ini ditulis untuk menggali informasi lebih lanjut terkait pemanfaatan saffron dan kandungan fitokimia saffron sebagai nutrasetikal yang berpotensi sebagai antihipertensi. Metode yang digunakan dalam penulisan review artikel ini yaitu dengan melakukan studi literatur menggunakan jurnal nasional maupun internasional yang diperoleh dari 5 database jurnal ilmiah yaitu Pubmed, Elsevier, Science Direct, Researchgate, dan Google Scholar, dari rentang 10 tahun terakhir dan membahas terkait penggunaan saffron sebagai antihipertensi maupun kandungan saffron yang memiliki potensi sebagai antihipertensi. Dari hasil kajian, menunjukkan bahwa kandungan crocin, crocetin, dan safranal yang terdapat pada saffron telah teruji memiliki aktivitas antihipertensi. Selain itu, bagian tanaman dari saffron seperti kepala putik dan kelopaknya juga memiliki efek untuk meringankan kejadian hipertensi. Sehingga dari hasil penelusuran tersebut dapat dijadikan sebagai informasi acuan terkait potensi rempah saffron sebagai antihipertensi dan juga dapat dijadikan sebagai terapi penunjang atau alternatif dari penyakit hipertensi.

Kata Kunci— Crocetin, crocin, hipertensi, safranal, saffron.

1. PENDAHULUAN

Dewasa ini, penyakit kardiovaskular menjadi salah satu penyakit yang memiliki angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Salah satu penyakit kardiovaskuler yang sering dijumpai di masyarakat yaitu penyakit hipertensi. Dari tahun ke tahun, angka penderita hipertensi di Indonesia mengalami peningkatan yang signifikan. Hal ini ditunjukkan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 yang menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi untuk penduduk umur ≥ 18 tahun berada di angka 34,1% [1]. Bahkan jika dibandingkan dari hasil riskesdas tahun 2013, terdapat peningkatan kejadian hipertensi di Indonesia yaitu kurang lebih sebesar 8% [2]. Sehingga berangkat dari hal tersebut, masyarakat penting untuk mengetahui dan paham terkait penanganan hipertensi yang sudah ada.

Penyakit hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang persisten [3]. Penyakit yang dijuluki sebagai “The Silent Killer” dapat diderita oleh semua kalangan usia, mulai dari anak-anak hingga lansia. Disebut sebagai “The Silent Killer” karena penderita dari penyakit ini seringkali tidak memiliki keluhan apapun. Pasien dengan hipertensi umumnya ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah diastolik yang lebih dari 90 mmHg dan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg [3]. Kejadian hipertensi sangat berkaitan erat dengan pola hidup dari pasien itu sendiri. Apabila tidak diberikan terapi yang tepat, maka hipertensi dapat menyebabkan komplikasi dan meningkatkan faktor resiko terjadinya penyakit lain seperti stroke, gagal jantung, maupun gangguan ginjal kronik. Terdapat beberapa rekomendasi terapi yang dapat dilakukan untuk mengatasi kejadian hipertensi, baik itu dari segi farmakologi maupun non farmakologi. Terapi farmakologi yang dapat diberikan yaitu dengan penggunaan diuretik, β -blocker, *Calcium Channel Blocker* (CCB), *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), dan inhibitor *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACEI) [4]. Penggunaan jenis obat-obatan tersebut memiliki potensi efek samping yang bervariasi dan juga interaksi antar obat yang tinggi apabila pasien juga sedang memperoleh obat-obatan lain. Hal ini dapat berbahaya apabila tidak digunakan dengan tepat. Selain terapi farmakologi, salah satu solusi masa kini yang dapat dijadikan sebagai terapi non farmakologi yaitu dengan penggunaan nutrasetikal.

Nutrasetikal yaitu produk berupa pangan atau bagian dari pangan yang memiliki manfaat bagi kesehatan, termasuk untuk pengobatan serta pencegahan penyakit [5]. Dengan semakin banyaknya penggunaan obat-obatan kimia, nutrasetikal hadir sebagai alternatif yang memiliki banyak keunggulan. Nutrasetikal menawarkan beberapa manfaat diantaranya memiliki efek samping yang cenderung sedikit dan juga lebih aman digunakan dalam jangka panjang. Perlahan-lahan masyarakat juga semakin banyak menggunakan nutrasetikal, baik itu sebagai alternatif pengobatan maupun dijadikan sebagai pendamping terapi utama. Penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa terdapat beragam jenis nutrasetikal yang memiliki kemampuan sebagai antihipertensi. Salah satu contoh nutrasetikal yang dapat digunakan sebagai antihipertensi yaitu rempah saffron.

Rempah saffron merupakan salah satu jenis nutrasetikal yang sering digunakan dalam masakan. Rempah ini diperoleh dari bagian bunga *Crocus sativus* yang tumbuh baik di iklim asia tenggara dan mediterania [6]. Selain digunakan sebagai rempah masakan, saffron ternyata memiliki potensi antihipertensi dari kandungan metabolit sekundernya. Kandungan utama dari tanaman saffron dapat terdiri dari crocin, crocetin, safranal, dan juga picrocrocine. Dari kandungan tersebut, saffron juga memiliki manfaat sebagai antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, antikonvulsan, antidepresan [7]. Karena keunikan yang dimilikinya, rempah saffron masuk ke dalam salah satu jenis rempah-rempah yang berharga di dunia. Sehingga review artikel ini ditulis untuk menggali informasi lebih lanjut terkait pemanfaatan saffron dan kandungan fitokimia saffron sebagai nutrasetikal yang berpotensi sebagai antihipertensi.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam proses penulisan review artikel ini yaitu dengan melakukan studi literatur terutama menggunakan jurnal nasional maupun internasional dari 10 tahun terakhir dan membahas terkait penggunaan saffron sebagai antihipertensi maupun kandungan saffron yang memiliki potensi sebagai antihipertensi. Adapun jurnal yang digunakan diperoleh dari 5 database jurnal ilmiah seperti Pubmed, Elsevier, Science Direct, Researchgate, dan Google Scholar dengan kata kunci Saffron, *Crocus sativus* dan *Hypertension*. Dari hasil penelusuran, didapatkan sebanyak 15 jurnal internasional terindeks Scopus dari Q1-Q3 yang kemudian dipilih kembali. Sehingga akhirnya dipilih 5 jurnal yang sesuai dengan topik review. Seluruh pustaka yang diperoleh kemudian dikaji dan direview untuk menggambarkan pemanfaatan saffron sebagai nutrasetikal anti hipertensi dan juga kandungan fitokimia saffron yang berpotensi sebagai anti hipertensi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi atau yang biasa disebut dengan tekanan darah tinggi merupakan suatu penyakit kardiovaskuler yang memiliki dampak besar terhadap sebagian besar populasi di dunia. Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi 2, diantaranya hipertensi primer/esensial yang penyebabnya tidak diketahui dan juga hipertensi sekunder yang dapat diketahui penyebabnya. Pada hipertensi sekunder umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovaskuler, hiperaldosteronisme, hipertiroid, dan lain-lain. Terdapat faktor risiko yang melekat pada penderita hipertensi dan tidak bisa diubah diantaranya umur, jenis kelamin, serta genetik. Akan tetapi, faktor resiko seperti dislipidemia, obesitas, merokok, konsumsi minuman beralkohol, stress, dan kurang melakukan aktivitas fisik merupakan faktor risiko hipertensi yang disebabkan karena perilaku tidak sehat dari penderita hipertensi [8]. Selain itu, hipertensi tidak mempunyai gejala khusus yang mengakibatkan penyakit ini sulit untuk dideteksi secara dini dan dijuluki sebagai “The Silent Killer”. Namun keluhan tidak spesifik yang dapat dialami oleh penderita hipertensi dapat berupa pusing kepala, mudah lelah, gelisah, sakit kepala, penglihatan kabur, rasa sakit di dada, dan lain-lain. Untuk mengatasi terjadinya hipertensi, terdapat tatalaksana terapi farmakologi dan non farmakologi yang dapat diberikan kepada penderita hipertensi, Tujuan dari tatalaksana terapi tersebut secara keseluruhan adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi. Terapi lini pertama yang disarankan adalah golongan diuretik tiazida, kemudian ACEI dan selanjutnya CCB [3], [8]. Akan tetapi, pemberian terapi farmakologi ini perlu memperhatikan kondisi khusus yang dimiliki oleh pasien seperti adanya komorbiditas kondisi spesifik dan kondisi pada ibu hamil. Selain itu, penggunaan obat-obatan antihipertensi juga memiliki resiko efek samping yang tinggi dan dapat menyebabkan interaksi apabila digunakan secara bersamaan. Sehingga nutrasetikal hadir dan dapat dijadikan sebagai terapi pendamping maupun terapi alternatif untuk pengobatan hipertensi. Nutrasetikal menjadi sebuah tren di tengah masyarakat seiring dengan kemajuan peradaban manusia. Nutrasetikal mengacu pada senyawa alamiah dalam produk berupa pangan atau bagian dari pangan yang memiliki manfaat kesehatan, mempunyai nilai terapeutik, dan dapat dipasarkan dalam bentuk suplemen nutrisi [9]. Nutrasetikal diperkirakan sudah digunakan

sejak tahun 5000 sebelum masehi yang dibuktikan dengan penggunaan ayurveda dan hingga sekarang masih digunakan secara luas. Nutrasetikal dapat berasal dari organisme hidup seperti mikroba, hewan, dan tumbuhan. Beberapa komponen nutrasetikal termasuk flavonoid, vitamin, antioksidan alami, serat makanan, probiotik, rempah-rempah, dan masih banyak lagi [10]. Seiring dengan kemajuan teknologi, para peneliti beramai-ramai melakukan riset untuk menemukan lebih banyak nutrasetikal yang memiliki aktivitas antihipertensi. Penelitian terdahulu telah mengungkapkan adanya nutrasetikal yang dapat membantu dalam menurunkan tekanan darah. Salah satu nutrasetikal yang memiliki potensi sebagai antihipertensi yaitu rempah saffron.

Rempah saffron merupakan salah satu jenis rempah yang banyak diincar oleh masyarakat karena manfaatnya yang beragam. Saffron atau *Crocus sativus* L. masuk ke dalam famili Iridaceae dan dapat ditemukan secara luas di daerah eropa, timur tengah, dan asia barat [7]. Tanaman *C. sativus* biasanya memiliki panjang 15-20 cm, diameter 3 cm, berbentuk bulat pipih yang ditutupi lapisan membran berwarna coklat kekuningan, dan memiliki 9-15 daun basal yang berpipit. Selain itu, bunga dari *C. sativus* memiliki kepala putik berwarna oranye sampai merah, agak pipih, ovarium berbentuk gelendong sempit, serta memiliki tangkai bunga yang tidak menonjol ke permukaan dan panjangnya cukup pendek. Bunga ini biasanya mekar pada siang hari lalu kuncup pada malam hari dan mekar subur pada akhir bulan Oktober [11]. Adapun budidaya dari tanaman saffron dilakukan di daerah kering atau semi kering dengan suhu tumbuh berkisar antara 35–45°C di musim panas sampai -20/-15°C di musim dingin. Selain itu, tanaman saffron dapat tumbuh di daerah dataran tinggi, perbukitan, dan lembah pegunungan dengan ketinggian hampir 2000 meter di atas permukaan laut. Adapun klasifikasi dari tanaman saffron adalah sebagai berikut [12].

Kingdom	: Plantae
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Liliales
Famili	: Iridaceae
Genus	: <i>Crocus</i>
Spesies	: <i>Crocus sativus</i>

Hasil studi fitokimia menunjukkan tanaman saffron memiliki kandungan kimia utama berupa crocin, crocetin, safranin, dan picrocrocine. Karena kandungan glikosilnya yang tinggi, crocin berperan sebagai pemberi warna pada saffron. Kemudian picrocrocine dan safranin masing-masing bertanggung jawab dalam rasa dan aroma saffron [13]. Selain itu, crocetin juga berhubungan dengan sifat farmakologis yang dimiliki oleh saffron. Komponen fitokimia lain yang terdapat pada saffron diantaranya antosianin, vitamin (tiamin dan riboflavin), protein, asam amino, dan flavonoid [14]. Pada kelopak bunga saffron dilaporkan memiliki kandungan flavonoid yang lebih banyak dibandingkan dengan yang ada pada kepala putik. Sementara itu, kepala putik saffron memiliki keunggulan dalam jumlah terpenoid, yakni sebanyak 36 jenis terpenoid dan 7 jenis tetraterpenoid yang ada pada kepala putik tidak ditemukan pada kelopak bunga [11]. Dalam pengobatan tradisional, saffron digunakan dalam mengobati insomnia,

depresi, sebagai ekspektoran, antiseptik, antijamur, dan antibakteri. Kemudian dalam pengobatan modern, sifat farmakologis yang dimiliki oleh saffron dilaporkan memiliki kemampuan antikonvulsan, antioksidan, antikanker, antidepresan, dan antihipertensi [14]. Sehingga bukan hanya digunakan dalam rempah masakan dan kosmetika, saffron juga memiliki manfaat yang sangat bervariasi di bidang kesehatan.

Penelitian terkait saffron semakin meningkat selama beberapa dekade terakhir. Hal ini ditunjukkan dari analisis database *Web of Science* (WoS) yang dilakukan oleh Aissa et al. (2023). Pada studi tersebut, terdapat total 3.735 publikasi tentang saffron yang diterbitkan antara tahun 2000 hingga 2021 [15]. Hal ini menunjukkan adanya ketertarikan yang serius dari para peneliti untuk menggali informasi seluas-luasnya terkait tanaman saffron. Dari penelusuran literatur telah ditemukan beberapa penelitian yang memanfaatkan saffron sebagai variabel utama penelitian dengan tujuan untuk melihat potensi dari saffron dalam menurunkan tekanan darah dan juga aktivitas antihipertensinya. Hasil penelusuran dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

No	Penelitian	Desain Penelitian	Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Hooshmand-Moghadam <i>et al</i> , 2021 [16]	Penelitian ini menggunakan desain penelitian RCT atau <i>Randomized Controlled Trial</i> . Hasil yang diukur yaitu perubahan tekanan darah sistolik (SBP), diastolik (DBP), dan tekanan darah rata-rata (MBP) dari empat kelompok subjek.	Sebanyak 48 orang dengan hipertensi berusia >60 tahun dipilih secara acak lalu dikelompokkan kedalam 4 kelompok dan dipantau selama 12 minggu. Adapun kelompok subjek dari penelitian ini terdiri dari kelompok kontrol tidak memperoleh intervensi apapun (CO), kelompok yang memperoleh saffron (S), kelompok dengan latihan ketahanan (RT), serta kelompok dengan latihan ketahanan dan memperoleh saffron (RTS).	Hasil penelitian secara general menunjukkan terdapat penurunan SBP, DBP, dan MBP yang signifikan pada kelompok yang memperoleh saffron jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai ($P < 0.001$).
2.	Plangar <i>et al.</i> , 2019 [17]	Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental secara <i>in vivo</i> . Hasil yang diukur yaitu tekanan arteri rata-rata (MAP), tekanan darah sistolik (SBP), dan detak jantung	Digunakan 36 tikus wistar jantan dengan berat 250 ± 20 gram yang dibagi kedalam 6 kelompok, diantaranya kelompok kontrol (K1), kelompok tikus yang diinduksi angiotensin II (K2), tikus dengan losartan + angiotensin II (K3), tikus dengan ekstrak <i>C. Sativus</i> 10 mg/kg + angiotensin	Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ketiga dosis ekstrak <i>C. sativus</i> (10, 20 and 40 mg/kg) menghasilkan penurunan MAP, SBP, dan HR yang signifikan pada tikus hipertensi yang diinduksi dengan injeksi intravena

		(HR).	II (K4), tikus dengan ekstrak <i>C. Sativus</i> 20 mg/kg + angiotensin II (K5), yang terakhir yaitu tikus dengan ekstrak <i>C. Sativus</i> 40 mg/kg + angiotensin II (K6).	angiotensin II dosis 300 mg/kg.
3.	Imenshahi di <i>et al.</i> , 2015 [18]	Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental secara in vivo dengan parameter hasil berupa tekanan darah sistolik rata-rata (MSBP), durasi dari efek pemberian safranal pada tekanan darah sistolik (SBP), dan efek yang dihasilkan safranal pada detak jantung (HR).	Sebanyak 42 tikus wistar jantan dewasa dengan berat 250-300 gram dibagi kedalam 7 grup. Grup 1 memperoleh injeksi saline (dosis 0,5 mL/Kg seminggu dua kali selama 4 minggu yang diteruskan selama 5 minggu berikutnya dengan perlakuan yang sama). Grup 2 mendapatkan <i>deoxycorticosterone acetate</i> (DOCA)-salt (dosis 20 mg/Kg seminggu dua kali selama 4 minggu yang diteruskan dengan injeksi saline normal dosis 0,5 mL/Kg selama 5 minggu berikutnya). Grup 3, 4, dan 5 mendapatkan (DOCA)-salt (dosis 20 mg/Kg seminggu dua kali selama 4 minggu yang diteruskan dengan injeksi safranal masing-masing dosis 1, 2, dan 4 mg/Kg/hari selama 5 minggu berikutnya kemudian injeksi safranal dihentikan untuk 2 minggu selanjutnya akan tetapi (DOCA)-salt tetap diberikan). Grup 6 mendapatkan (DOCA)-salt (dosis 20 mg/Kg seminggu dua kali selama 4 minggu yang diteruskan dengan injeksi spironolakton dosis 50 mg/Kg/hari selama 5 minggu berikutnya kemudian injeksi spironolakton dihentikan untuk 2 minggu selanjutnya akan tetapi (DOCA)-salt tetap	Dari hasil penelitian didapatkan pengurangan MSBP yang signifikan pada pemberian safranal (dosis 1, 2, dan 4 mg/Kg) pada tikus hipertensi yang diinduksi (DOCA)-salt dengan nilai $P < 0.001$.

			diberikan). Grup 7 memperoleh injeksi saline (dosis 0,5 mL/Kg seminggu dua kali selama 4 minggu yang diteruskan dengan injeksi safranal dosis 4 mg/Kg/hari selama 5 minggu berikutnya).	
4.	Mancini <i>et al.</i> , 2014 [19]	Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental menggunakan metode kuantitatif. Parameter yang dilihat pada penelitian ini yaitu nilai E_{max} (efek maksimum) dan pD_2 ($-\log EC_{50}$)	Digunakan tikus wistar jantan berumur 12-14 minggu sebagai hewan normotensif sebanyak 16 tikus dan tikus dengan hipertensi spontan sebanyak 14 tikus sebagai model hipertensi	Dari hasil menunjukkan crocetin ester (CCT) meningkatkan efikasi asetilkolin (ACH) yang diperlihatkan dengan peningkatan nilai E_{max} dan juga meningkatkan potensinya yang ditunjukkan dengan peningkatan nilai pD_2
5.	Ebrahimi <i>et al.</i> , 2019 [20]	Penelitian ini menggunakan desain penelitian RCT atau <i>Randomized Controlled Trial</i> secara prospektif, <i>double blind</i> , dan plasebo terkontrol. Parameter yang diukur diantaranya enzim liver (ALP, AST, dan ALT), indeks nefropati (serum urea, kreatinin, dan albumin urin dalam 24 jam), serta tekanan darah sistolik dan diastolik	Total terdapat 80 orang penderita diabetes melitus tipe 2 yang secara acak tergabung dalam 2 kelompok, yaitu kelompok yang memperoleh suplementasi <i>C. Sativus</i> sejumlah 40 orang dan kelompok dengan plasebo sebanyak 40 orang. Subjek diamati selama 12 minggu dan dianalisa lebih lanjut	Hasil menunjukkan intervensi pemberian <i>C. Sativus</i> dengan dosis 100mg/hari memiliki efek penurunan tekanan darah sistolik yang signifikan jika dibandingkan dengan plasebo

Dari hasil penelusuran pustaka menunjukkan bahwa pemberian ekstrak saffron pada subjek penelitian memperlihatkan adanya aktivitas antihipertensi. Komponen utama seperti crocin, crocetin, dan safranal dilaporkan memiliki potensi aktivitas dalam penurunan tekanan darah.

Studi dari Hooshmand-Moghadam *et al.* (2021) melakukan penelitian dengan memberikan intervensi pemberian saffron dan latihan ketahanan kepada subjek penelitian yang dibandingkan dengan kontrol. Hasilnya terbukti pemberian tablet ekstrak saffron pada orang dengan hipertensi menunjukkan penurunan SBP, DBP, dan MBP yang signifikan pada kelompok RTS jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P < 0.001$) [16]. Hal ini didukung dengan pernyataan bahwa penggunaan tablet saffron secara teratur selama 7 hari dapat menyebabkan penurunan tekanan arteri dan tekanan darah sistolik karena aksi vasorelaksannya [21].

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Plangar *et al.* (2019), menunjukkan adanya penurunan signifikan parameter MAP dan SBP pada kelompok tikus hipertensi akibat induksi angiotensin II setelah diberikan tiga dosis berbeda dari ekstrak kepala putik *C. sativus* (10, 20, dan 40 mg/kg) dengan nilai signifikansi $P < 0.05$ sampai $P < 0.001$. Aktivitas hipotensi ini dimungkinkan dapat terjadi karena adanya efek penghambatan sistem renin-angiotensin oleh ekstrak *C. sativus* [17]. Kemudian pada penelitian Imenshahidi *et al.* (2015), kandungan safranal dalam ekstrak air *C. sativus* menunjukkan penurunan MSBP yang signifikan pada tikus hipertensi (induksi *deoxycorticosterone acetate* (DOCA)-salt) yang tergabung dalam grup 3, 4, dan 5 dengan nilai $P < 0.001$ [18]. Hal ini kemungkinan dapat terjadi karena safranal yang terdapat pada *C. sativus* dapat merangsang reseptor β_2 -adrenoreseptor. Selain itu, safranal juga dapat bekerja sebagai penghambat reseptor muskarinik dan efek penghambatan pada reseptor histamin (H_1). Mekanisme safranal yang terlibat dalam efek antihipertensi kemungkinan berkaitan dengan efeknya pada GABA(A)-kompleks reseptor benzodiazepin. Hal ini dikarenakan dalam dosis pra anestesi, benzodiazepin dapat mengurangi tekanan darah melalui sistem penurunan curah jantung atau resistensi perifer [18].

Potensi saffron sebagai antihipertensi juga ditunjukkan pada penelitian Mancini *et al.* (2014) yang menggunakan ester crocetin (CCT) untuk menemukan efek vasomodulator dengan relaksasi yang diinduksi oleh asetilkolin (ACH) pada tikus hipertensi. Hasilnya menunjukkan bahwa CCT mempunyai potensi untuk meningkatkan relaksasi cincin aorta yang diinduksi ACH pada tikus hipertensi [19]. Kandungan crocetin dan crocin dalam saffron memiliki aksi prorelaksasi yang bergantung pada endotelium dan aksi prokontraktif yang masing-masing bekerja melalui mekanisme sel otot polos [22]. Sementara itu, penelitian lain melaporkan bahwa saffron dapat mengurangi luas penampang dan ketebalan media lamela elastis aorta, yang menyebabkan saffron mampu mencegah peningkatan tekanan darah dan remodeling aorta pada tikus hipertensi. Kandungan crocin pada saffron dapat mengurangi kontraksi dan detak jantung, pembukaan saluran kalium guinea-pigvia, antagonisme β -adrenoreseptor, dan pemblokiran saluran Ca^{2+} [23].

Penelitian dari Ebrahimi *et al.* (2019), memberikan suplementasi *C. sativus* kepada penderita diabetes melitus tipe 2 untuk melihat pengaruhnya dalam berbagai parameter, salah satunya yaitu tekanan darah. Hasilnya konsumsi suplementasi *C. sativus* menghasilkan penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik jika dibandingkan dengan plasebo ($P = 0.005$) [20]. Efek ini kemungkinan diakibatkan melalui pemblokiran saluran kalsium oleh crocetin. Signifikansi tersebut juga dimungkinkan oleh kandungan crocetin yang tinggi pada

ekstrak *C. sativus* yang dapat menurunkan ekspresi zat terlarut protein adhesi antar sel molekul-1 (sICAM 1) dan juga mungkin dapat menurunkan kekakuan arteri maupun tekanan darah. Pengaruh ekstrak air dan etanol kelopak bunga *C. sativus* terhadap tekanan darah pada tikus yang dianestesi mampu menurunkan tekanan darah pada dosis 50 mg/100 g. Penurunan tekanan darah ini mungkin berhubungan dengan efek *C. sativus* pada jantung atau resistensi perifer [14], [20].

Dari semua mekanisme efek antihipertensi yang dimiliki oleh saffron, hingga saat ini belum diketahui secara tepat bagaimana mekanisme antihipertensi yang dimiliki oleh kandungan ekstrak *C. sativus*. Sehingga hal ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang bagaimana mekanisme kerja spesifik dari kandungan utama yang ada dalam *C. sativus*. Selain itu, masih sedikit penelitian yang membahas terkait toksisitas saffron setelah pemberian oral. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa saffron dan kandungan utamanya tidak menyebabkan kerusakan organ tubuh pada konsentrasi yang lebih rendah atau pada dosis farmakologisnya [24]. Penelitian sebelumnya juga mengungkapkan bahwa nilai LD50 dari saffron, dosis 1,5 g/hari masih dianggap aman, dosis 5 g/Kg dianggap sebagai racun, dan dosis 20 g/Kg dianggap sebagai dosis mematikan [25]. Akan tetapi, penelitian lain menyebutkan efek toksik saffron dalam kasus kehamilan terlihat pada pemberian dosis terus menerus di atas 10 gram sudah cukup untuk menyebabkan stimulan uterus dan aborsi. Selain itu, penggunaan saffron dengan dosis 20-200 mg/hari dan durasi antara 10 hari-16 minggu dapat ditoleransi dengan baik dalam mengobati berbagai kondisi. Sehingga dapat disimpulkan penggunaan saffron dapat dikonsumsi secara aman apabila tidak melebihi konsentrasi racun dan mematikan yang ditetapkan (dosis 5 g/Kg dan 20 g/Kg) [24], [25].

4. KESIMPULAN

Hipertensi merupakan suatu kondisi peningkatan tekanan darah arteri yang persisten. Salah satu terapi non farmakologi yang dapat diberikan yaitu dengan pemberian nutrasetikal. Nutrasetikal yang memiliki potensi sebagai antihipertensi salah satunya yaitu rempah saffron. Saffron memiliki kandungan utama berupa crocin, crocetin, dan safranin yang mampu bekerja melalui berbagai macam aksi dalam menurunkan tekanan darah. Dibuktikan melalui beberapa penelitian, kandungan utama saffron mampu bekerja secara signifikan menurunkan tekanan darah pada subjek dengan hipertensi. Selain itu, saffron juga memiliki berbagai manfaat lain dan efek toksik yang sedikit. Sehingga rempah saffron menjadi salah satu nutrasetikal yang memiliki potensi dalam bidang kesehatan, terutama sebagai antihipertensi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih secara tulus penulis berikan kepada pihak-pihak yang membantu dalam proses penyusunan review artikel ini dan juga kepada dosen pembimbing yang memberikan banyak masukan untuk penulisan review artikel ini. Sehingga review ini dapat diselesaikan dengan tepat waktu dan semoga bermanfaat bagi semua pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Kemenkes RI, *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*, 1st ed. Jakarta: Kementerian

- Kesehatan Republik Indonesia, 2018.
- [2] Kemenkes RI, *Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013*, 1st ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.
- [3] E. Y. Sukandar, R. Andrajati, J. Sigit, I. K. Adnyana, A. A. P. Setiadi, dan Kusnandar, *ISO Farmakoterapi*. 1st ed. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan, 2013.
- [4] Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI), *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*, 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia, 2019.
- [5] I. N. K. Putra, *Substansi Nutrasetikal Sumber dan Manfaat Kesehatan*, 1st ed. Yogyakarta: Penerbit Deepublish, 2020.
- [6] T. Saras, *Saffron: Sejarah, Khasiat, dan Penggunaan dalam Masakan*, 1st ed. Semarang: Tiram Media, 2023.
- [7] M. Butnariu *et al.*, “The Pharmacological Activities of *Crocus sativus* L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2022. Hindawi Limited, 2022, doi: 10.1155/2022/8214821.
- [8] Kemenkes RI, *Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Hipertensi (Technical Guidelines for the Discovery and Management of Hypertension)*, 1st ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.
- [9] S. Singh, M. A. Razak, S. R. Sangam, B. Viswanath, P. S. Begum, dan S. Rajagopal, “The Impact of Functional Food and Nutraceuticals in Health,” in *Therapeutic Foods*, Elsevier, 2018, pp. 23–47.
- [10] L. Das, E. Bhaumik, U. Raychaudhuri, dan R. Chakraborty, “Role of Nutraceuticals in Human Health,” *J. Food Sci. Technol.*, vol. 49, no. 2, pp. 173–183, 2012, doi: 10.1007/s13197-011-0269-4.
- [11] X. Li *et al.*, “Stigma and Petals of *Crocus sativus* L.: Review and Comparison of Phytochemistry and Pharmacology,” *Arab. J. Chem.*, vol. 16, no. 8, pp. 104918, 2023, doi: 10.1016/j.arabjc.2023.104918.
- [12] D. Kothari, R. Thakur, dan R. Kumar, “Saffron (*Crocus sativus* L.): Gold of The Spices—A Comprehensive Review,” *Hortic. Environ. Biotechnol.*, vol. 62, no. 5, pp. 661–677, 2021, doi: 10.1007/s13580-021-00349-8.
- [13] M. N. Afifah dan A. N. Hasanah, “Saffron (*Crocus sativus* L): Kandungan dan Aktivitas Farmakologinya,” *Maj. Farmasetika*, vol. 5, no. 3, pp. 116–123, 2020, doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i3.26291.
- [14] A. Hosseini, B. M. Razavi, dan H. Hosseinzadeh, “Saffron (*Crocus sativus*) Petal as A New Pharmacological Target: A Review,” *Iran. J. Basic Med. Sci.*, vol. 21, no. 11, pp. 1091–1099, 2018, doi: 10.22038/ijbms.2018.31243.7529.
- [15] R. Aissa *et al.*, “Phytochemistry, Quality Control and Medicinal Uses of Saffron (*Crocus sativus* L.): an Updated Review,” *J. Med. Life*, vol. 16, no. 6, pp. 822–836, 2023, doi: 10.25122/jml-2022-0353.
- [16] B. Hooshmand-Moghadam, M. Eskandari, F. Shabkhiz, S. Mojtahedi, dan N. Mahmoudi, “Saffron (*Crocus sativus* L.) in Combination with Resistance Training Reduced Blood Pressure in The Elderly Hypertensive Men: A Randomized Controlled Trial,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 87, no. 8, pp. 3255–3267, 2021, doi: 10.1111/bcp.14746.
- [17] A. F. Plangar, A. Anaegoudari, A. Khajavirad, dan M. N. Shafei, “Beneficial Cardiovascular Effects of Hydroalcoholic Extract From *Crocus sativus* in Hypertension Induced By Angiotensin II,” *J. Pharmacopuncture*, vol. 22, no. 2, pp. 95–101, 2019, doi:

- 10.3831/KPI.2019.22.012.
- [18] M. Imenshahidi, B. M. Razavi, A. Faal, A. Gholampoor, S. M. Mousavi, dan H. Hosseinzadeh, "The Effect of Chronic Administration of Safranal on Systolic Blood Pressure in Rats," *Iran. J. Pharm. Res.*, vol. 14, no. 2, pp. 585–590, 2015.
- [19] A. Mancini *et al.*, "Crocetin, a Carotenoid Derived From Saffron (*Crocus sativus* L.), Improves Acetylcholine-induced Vascular Relaxation in Hypertension," *J. Vasc. Res.*, vol. 51, no. 5, pp. 393–404, 2014, doi: 10.1159/000368930.
- [20] F. Ebrahimi *et al.*, "The Effect of Saffron (*Crocus sativus* L.) Supplementation on Blood Pressure, and Renal and Liver Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blinded, Randomized Clinical Trial.," *Avicenna J. Phytomedicine*, vol. 9, no. 4, pp. 322–333, 2019, [Daring]. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31309071> %0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6612249>.
- [21] T. Verma, M. Sinha, N. Bansal, S. R. Yadav, K. Shah, dan N. S. Chauhan, "Plants Used as Antihypertensive," *Nat. Products Bioprospect.*, vol. 11, no. 2, pp. 155–184, 2021, doi: 10.1007/s13659-020-00281-x.
- [22] B. Xing *et al.*, "Phytochemistry, Pharmacology, and Potential Clinical Applications of Saffron: A Review," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 281, no. March, pp. 114555, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114555.
- [23] K. Zeka *et al.*, "Activity of Antioxidants From *Crocus sativus* L. Petals: Potential Preventive Effects Towards Cardiovascular System," *Antioxidants*, vol. 9, no. 11, pp. 1–18, 2020, doi: 10.3390/antiox9111102.
- [24] S. Ghaffari dan N. Roshanravan, "Saffron; An Updated Review on Biological Properties with Special Focus on Cardiovascular Effects," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 109, no. May 2018, pp. 21–27, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.031.
- [25] S. I. Bukhari, M. Manzoor, dan M. K. Dhar, "A Comprehensive Review of The Pharmacological Potential of *Crocus sativus* and its Bioactive Apocarotenoids," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 98. Elsevier Masson, pp. 733–745, Feb 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.090.