

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Penyakit Tidak Menular (PTM) adalah masalah kesehatan utama di negara maju, salah satunya adalah hipertensi (Khariri dkk., 2021). Penyakit ini tidak membunuh secara langsung namun memicu terjadinya penyakit lain yang tergolong mematikan. Di samping itu dapat meningkatkan resiko serangan jantung, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal (Saing, 2016). Hipertensi merupakan penyakit penyebab kematian nomor satu di dunia setiap tahunnya sehingga dikategorikan sebagai penyakit mematikan atau sering disebut sebagai *silent killer* (Suprayitno, 2019).

World Health Organization (WHO) melaporkan pada tahun 2015, hipertensi membunuh sekitar 8 juta orang di seluruh dunia. 1,5 juta orang di Asia Tenggara setiap tahunnya. Sekitar 1,13 miliar orang di seluruh dunia menderita hipertensi, artinya 1 dari 3 orang terdiagnosis hipertensi. Penelitian hipertensi yang dilakukan Kementerian Kesehatan pada tahun 2013, prevalensi hipertensi kelompok usia muda yaitu kelompok usia 18-24 (8,7%), kelompok usia 25-34 (14,7%) dan kelompok usia 35-44 (24,8%). Hasil riset yang terbaru pada tahun 2018 angka ini mengalami peningkatan yang cukup signifikan. Usia 18-24 tahun (13,2%), di usia 25-34 (20,1%) dan 25-44 (31,6%). Provinsi prevalensi tertinggi tahun 2018 adalah Kalimantan Selatan sebesar 44,13%, sedangkan angka prevalensi terendah yaitu Provinsi Papua yaitu 22,2% (Tirtasari dkk., 2019).

Terapi pengobatan hipertensi terdiri dari terapi farmakologi dan non farmakologi. Menggunakan obatan-obatan. Terapi farmakologi lini pertama untuk sebagian besar pasien hipertensi adalah *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors* (ACEI) *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB), *Calcium Channel Blockers* (CCB), atau *Thiazide* (Prieto-Martínez dkk., 2018). Salah satu obat hipertensi yang umum digunakan adalah ARB. ARB bekerja dengan menghambat Angiotensin II yang dapat menyebabkan vasokonstriksi seluruh pembuluh darah (Toreh dkk., 2013). Melalui efek antagonis terhadap obat ini merelaksasi otot polos dan menyebabkan volume vasodilatasi meningkatkan ekskresi garam dan air, mengurangi volume plasma, dan menurunkan hipertrofi seluler (Brunton, 2011). ARB harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan kerusakan hati dan ginjal serta dikontraindikasikan pada kehamilan. Efek samping ARB meliputi hipotensi, hiperkalemia, dan penurunan fungsi ginjal (Weber dkk., 2014). Oleh karena itu, perlu dilakukan pencarian alternatif ARB yang lebih aman.

Sekitar 80% dari populasi negara-negara di Asia dan Afrika bergantung pada pengobatan komplementer. Hal inilah yang mendasari penemuan obat baru yang berbasis bahan alam sangat potensial untuk dikembangkan. Salah satu tanaman potensial adalah *Centella asiatica* (L.) atau pegagan (Azis dkk., 2017). Pegagan adalah salah satu tanaman yang mudah tumbuh di daerah tropis dan subtropik (Kesornbuako dkk., 2018). Pegagan mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada tikus yang dibuat hipertensi dan tidak mempengaruhi detak jantung pada tikus yang diinduksi garam (Intharachatorn, 2013). Penelitian lain menunjukkan, asam asiatik telah terbukti menunjukkan efek antihipertensi pada tikus hipertensi renovaskular 2K-1C. Sedangkan pemberian asam asiatik 30 mg/kg/hari intragastrik selama 4 minggu menormalkan peningkatan tekanan darah arteri dan denyut jantung rata-rata pada tikus (Razali dkk., 2019).

Penelitian pegagan sebagai aktivitas antihipertensi berbasis bahan alam sudah banyak dilakukan. Namun belum ada penelitian lebih lanjut untuk mengetahui reseptor target kerja secara spesifik, khususnya pada reseptor Angiotensin II. Reseptor Angiotensin II diklasifikasikan menjadi dua subtipe, Angiotensin II tipe 1 (AT1) dan Angiotensin II tipe 2 (AT2). Reseptor AT1 ketika teraktivasi akan menghasilkan efek vasokonstriksi vaskuler dan peningkatan pengeluaran hormon Aldosteron yang mengakibatkan terjadinya retensi natrium dan air, sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. (Sholihah, 2015).

Berdasarkan kondisi diatas, pemilihan metode yang dipilih adalah metode komputasi. Metode komputasi adalah penemuan senyawa obat baru dengan menggunakan metode *in silico*. Metode ini digunakan karena lebih meminimalisir biaya dan mengefisienkan waktu (Pranowo, 2009). Metode *in silico* yang digunakan yaitu metode penambatan molekul dan dinamika molekul. Penambatan molekul adalah salah satu metode yang paling sering digunakan dalam *structured based drug design* (SBDD) karena kemampuannya untuk memprediksi, dengan tingkat akurasi yang substansial, dan konformasi ligan molekul kecil dalam situs pengikatan target yang sesuai (Kapetanovic, 2008). Dinamika molekul untuk mengkaji kestabilan interaksi protein dengan ligan dalam kondisi yang dibuat semirip mungkin dengan fisiologis tubuh manusia dalam rentang waktu tertentu dari senyawa terbaik hasil penambatan molekul (Muttaqin, 2019).

Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian terkait tumbuhan asli Indonesia *Centella asiatica* (L.) sebagai salah satu sumber yang potensial ditemukannya senyawa antihipertensi.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana interaksi dan afinitas senyawa aktif dari pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 sebagai aktivitas antihipertensi?
2. Bagaimana stabilitas interaksi ikatan senyawa aktif dari pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 pada keadaan mendekati fisiologis tubuh?

I.3 Tujuan

1. Mengkaji interaksi dan afinitas senyawa pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 sebagai aktivitas antihipertensi.
2. Mengkaji stabilitas interaksi ikatan senyawa dari pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 pada keadaan mendekati fisiologis tubuh.

I.4 Hipotesis Penelitian

1. Diduga ada interaksi dan afinitas senyawa aktif pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 sebagai aktivitas antihipertensi.
2. Diduga ada stabilitas interaksi ikatan senyawa aktif dari pegagan terhadap Angiotensin II tipe 1 pada keadaan mendekati fisiologis tubuh.

I.5 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Aplikasi Kimia Komputasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana pada Februari 2022 sampai Juni 2022.