

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi adalah gangguan progresif umum yang menyebabkan beberapa penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal dan diabetes. Patogenesis hipertensi dapat disebabkan oleh banyak hal, salah satunya adalah melalui peningkatan aktivitas sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA), sistem kinin kalikerenin, dan sistem saraf simpatis (Yonata & Pratama, 2016). Hipertensi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Sekitar 90-95% kasus, merupakan hipertensi primer yang mengarah pada tekanan darah tinggi dengan penyebab tidak diketahui secara pasti. Sisanya 5-10% kasus merupakan hipertensi sekunder yang disebabkan oleh kondisi lain yang mempengaruhi ginjal, arteri, jantung, atau sistem endokrin (Syarif et al., 2016). Dalam terapi hipertensi, pemilihan obat yang digunakan tergantung dengan derajat peningkatan tekanan darah dan ada tidaknya penyakit penyerta. Pada umumnya, obat lini pertama untuk hipertensi terdiri dari lima golongan berdasarkan organ target (tingkat morbiditas) dan mortalitas kardiovaskuler. Golongan kelima obat tersebut, yaitu diuretik, penghambat reseptor β (*beta blocker*), penghambat ACE (*angiotensin converting enzim inhibitor*), penghambat reseptor angiotensin II (ARB), penghambat kanal kalsium (CCB) (Laurent, 2017). Hipertensi meningkatkan risiko cedera vaskular dari berbagai target organ seperti retina, otak, jantung dan ginjal. Morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan hipertensi terutama adanya komplikasi pada kardiovaskular. Tujuan utama dalam pengobatan hipertensi tidak hanya mengontrol tekanan darah, tetapi juga mengurangi risiko kardiovaskular (Wells et al., 2015).

Sistem renin angiotensi aldosteron (SRAA) merupakan rangkaian sistem hormonal yang terkoordinasi dengan baik. SRAA menjadi salah satu target kerja dari obat antihipertensi, meliputi penghambat renin, penghambat ACE, penghambat reseptor angiotensin II dan antagonis aldosterone. Penghambat renin merupakan obat antihipertensi yang bekerja pada tahap awal di SRAA. Aliskiren merupakan salah satu senyawa yang banyak diteliti dan satu-satunya penghambat renin yang tersedia saat ini (Laurent, 2017). Aliskiren dapat ditoleransi dengan baik dalam dosis tunggal maupun kombinasi. Efek samping aliskiren yang umumnya terjadi pada pasien adalah angioedema baik pada wajah, ekstremitas, bibir, lidah, glotis atau laring, diare, sakit kepala, nasofaringitis, kelelahan, infeksi saluran pernafasan atas, dan nyeri punggung (Pantzaris et al., 2017). Penghentian penggunaan penghambat renin tidak menyebabkan hipertensi *rebound* sebagaimana halnya penggunaan penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin.

Penghambat renin juga menginduksi vasodilatasi pada ginjal jauh lebih besar dibandingkan dengan penghambat ACE (Holidah, n.d.).

Indonesia memiliki beraneka ragam kekayaan alam baik flora maupun fauna dan masih banyak yang pemanfaatannya belum tersentuh secara ilmiah. Hal ini membuat penulis tertarik untuk meneliti tanaman obat di Indonesia yang dianggap memiliki aktivitas sebagai penghambat renin yang digunakan dalam pengobatan hipertensi. Penghambat renin yang berasal dari bahan alam umumnya berasal dari golongan senyawa saponin atau senyawa polifenol. Salah satu tanaman asli Indonesia yang mengandung saponin dan polifenol adalah pegagan. Sejak zaman dahulu, pegagan telah digunakan secara empiris sebagai obat penurunan tekanan darah, antibakteri, obat kulit dan obat gangguan saraf. Pegagan banyak digunakan sebagai obat alami mengandung berbagai senyawa aktif, kandungan senyawa aktif itu adalah triterpenoid saponin. Senyawa aktif triterpenoid saponin itu meliputi asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic (Sholihah Diva et al., 2015).

Salah satu contoh metode untuk mencari senyawa aktif pada tanaman pegagan dengan uji *in silico*. Uji *in silico* merupakan percobaan atau uji yang dilakukan melalui simulasi komputer. Uji *in silico* ini menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. Penelitian ini bertujuan untuk mencari penghambat renin dari berbagai senyawa aktif dari pegagan yang memiliki efek antihipertensi melalui studi *in silico* (Yanuar, 2012). Senyawa aktif pegagan itu meliputi asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat renin secara *in silico*?
2. Apakah pose molekuler senyawa asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic memiliki kesamaan dengan aliskiren?

1.3. Tujuan

1. Tujuan umum:
Mengetahui potensi senyawa asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic sebagai penghambat renin secara *in silico*
2. Tujuan khusus:
 1. Untuk mengetahui interaksi molekuler senyawa asiaticosida, asam madasiatik, madecosida, asam medekasik dan asam asiatic sebagai penghambat renin.

1.4. Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi awal senyawa asiatikosida, asam madasiatik, madekosida, asam medekasik dan asam asiatik yang berefek sebagai penghambat renin dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada peneliti selanjutnya mengenai obat antihipertensi golongan penghambat renin dari bahan alam.

1.5. Hipotesis

Senyawa asiatikosida, asam madasiatik, madekosida, asam medekasik dan asam asiatik memiliki efek antihipertensi dengan mekanisme penghambat renin secara *in silico*.