

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Derajat hipertensi atau yang lebih dikenal dengan sebutan penyakit darah tinggi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang berada diatas batas normal atau optimal yaitu 120 mmHg untuk sistolik dan 80 mmHg untuk diastolik. Penyakit ini dikategorikan sebagai *the silent disease* karena penderita tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi sebelum memeriksakan tekanan darahnya. Hipertensi yang terjadi dalam jangka waktu lama dan terus menerus bisa memicu stroke, serangan jantung, gagal jantung dan merupakan penyebab utama gagal ginjal kronik (Eff, 2022). Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan sekitar 1,13 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Jumlah penyandang hipertensi terus meningkat setiap tahunnya, diperkirakan pada tahun 2025 akan ada 1,5 Miliar orang yang terkena hipertensi, dan diperkirakan setiap tahunnya 10,44 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya.

Prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun sebesar 34,1%, tertinggi di Kalimantan Selatan (44,1%), sedangkan terendah di Papua sebesar (22,2%). Hipertensi terjadi pada kelompok umur 31-44 tahun (31,6%), umur 45-54 tahun (45,3%), umur 55-64 tahun (55,2%). Prevalensi hipertensi di Indonesia adalah 31,7% yang berarti hampir 1 dari 3 penduduk usia dari 18 tahun keatas menderita hipertensi. Berbagai faktor terkait dengan genetik dan pola hidup seperti aktivitas fisik yang kurang, asupan makanan asin dan kaya lemak serta kebiasaan merokok dan minum alkohol berperan dalam melonjaknya angka hipertensi (Riskesmas, 2018).

Hipertensi dapat dipengaruhi oleh Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA). Sistem Renin Angiotensin Aldosteron memiliki peran dalam pengaturan keseimbangan natrium. Ketika kadar natrium di darah rendah, sel jukstaglomerulus akan melepaskan enzim renin ke sirkulasi. Renin akan memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I, kemudian angiotensin I secara cepat diubah oleh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) menjadi angiotensin II. Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi seluruh pembuluh darah sehingga meningkatkan resistensi pembuluh darah, yang berakibat peningkatan tekanan darah (Toreh & Kalangi, 2012).

Sistem Renin Angiotensin Aldosteron memiliki peranan penting dalam patofisiologi hipertensi. Komponen di dalamnya adalah renin yang merupakan enzim yang dilepaskan oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah. Golongan obat antihipertensi yang telah umum digunakan dan bekerja pada Sistem Renin

Angiotensin Aldosteron adalah *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) dan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB). Walaupun *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* dan *Angiotensin II Receptor Blocker* bekerja pada jalur SRAA, namun keduanya belum sepenuhnya efektif dalam menghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosteron dibandingkan dengan penghambat renin aliskiren. Pada ACE yang dihambat oleh ACEI menyebabkan AT-1 meningkat dan AT-1 akan berubah menjadi AT-2 yang tidak mampu dihambat oleh ACEI (Holidah, 2011). Pada penggunaan ARB dapat menghambat reseptor AT-1 secara spesifik tetapi selain AT-1 terdapat AT-2 yang dapat diaktivasi oleh angiotensin I. Jalur pengaktifan AT-2 menyebabkan efek berbahaya seperti politerasi sel, vaskuler, terwujudnya fragmen angiotensin pada konsentrasi yang tinggi. Penggunaan penghambat renin diharapkan dapat mencegah, terjadinya kerusakan organ-organ pada target hipertensi (Dewi et al., 2018).

Saat ini penghambat renin yang tersedia di pasaran hanyalah Aliskiren. Aliskiren dapat bekerja pada renin untuk menghambat angiotensinogen menjadi angiotensin I. Karena adanya penghambatan tersebut sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Dewi et al., 2018). Aliskiren lebih efektif dalam mencegah proses pembentukan angiotensin I dan angiotensin II (Holidah, 2011). Untuk saat ini, aliskiren merupakan satu-satunya golongan penghambat renin sehingga perlu dilakukan pencarian obat antihipertensi dengan mekanisme penghambat renin.

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antihipertensi adalah tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) karena pegagan banyak mengandung senyawa aktif dan senyawa yang terpenting adalah golongan triterpenoid saponin seperti *Madecassoside* (Sun et al., 2020). Tanaman pegagan digunakan sebagai pengobatan alternatif demam dan penyembuhan luka. Selain demam dan penyembuhan luka, tanaman ini digunakan secara tradisional untuk mengobati sakit perut, inaktivitas kandung kemih, infeksi saluran kemih, dan juga dapat menurunkan tekanan darah. Pegagan mengandung senyawa flavonoid, glikosida, senyawa triterpenoid seperti *asiatic acid*, *madecassic acid*, *asiaticoside*, dan *Madecassoside* (Bunaim et al., 2021).

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecassoside*. Hasil studi uji *in-silico*, menunjukkan bahwa *Madecassoside* memiliki aktivitas penghambat renin yang paling baik dibandingkan dengan *asiatic acid*, *asiaticoside*, dan *madecassic acid*. Adapun rerata skor re-rank untuk *Madecassoside* adalah -105,27 dan nilai rata-rata molekul docking *Madecassoside* -176,81, pada *asiatic acid* -22,46, *madecassic acid* -57,28, *asiaticoside* -96,37. Oleh karena itu, untuk mengetahui efektivitas senyawa *Madecassoside* lebih lanjut sebagai penghambat renin maka perlu dilakukan uji secara *in-vitro* (Astiani et al., 2022). Hasil uji dilakukan dengan perhitungan IC₅₀.

Semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin besar aktivitas untuk menghambat 50% kerja dari enzim (Widyasanti et al., 2016).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etil asetat dan senyawa *Madecasoside* dari tanaman pegagan sebagai penghambat renin serta mengetahui nilai IC_{50} ekstrak etil asetat dan senyawa *Madecasoside* dari tanaman pegagan, sehingga dapat digunakan sebagai terapi antihipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecasoside* memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat renin secara *in-vitro*?
2. Berapakah nilai IC_{50} ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecasoside* sebagai penghambat renin?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui potensi ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecasoside* sebagai penghambat renin secara *in-vitro*.
2. Mengetahui nilai IC_{50} ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecasoside* sebagai penghambat renin.

1.4 Manfaat

1. Bagi Masyarakat
Penulis berharap hasil dari penelitian dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang potensi ekstrak etil asetat tanaman pegagan dan senyawa *Madecasoside* sehingga dapat digunakan sebagai terapi antihipertensi.
2. Bagi Institusi
Menambah pembendaharaan Pustaka penelitian khususnya dalam bidang farmakologi.
3. Bagi Peneliti
Penulis ingin mengetahui bagaimana potensi senyawa golongan triterpenoid yaitu *Madecasoside* memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat renin secara *in-vitro*.

1.5 Hipotesis

Ekstrak etil asetat daun pegagan dan senyawa *Madecasoside* mempunyai efek antihipertensi dengan mekanisme penghambat renin secara *in-vitro*.