

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan salah satu aspek terpenting yang harus dimiliki setiap orang. Dengan segala upaya yang maksimal tentu telah dilakukan usaha yang sedemikian rupa agar kesehatan tiap individu tetap terjaga. Tetapi seiring berjalannya waktu, banyak faktor yang dapat menyebabkan timbulnya suatu keadaan yang disebut sebagai penyakit, baik yang menular maupun yang tidak menular. Salah satunya ialah hipertensi, yang termasuk dalam jenis penyakit tidak menular dan seperti yang telah dilansir dari data yang dimiliki oleh *World Health Organization*, hipertensi menjadi faktor resiko utama penyakit kardiovaskular dan faktor utama yang membahayakan karena dapat menjadi penyebab kematian secara global, hal itu terbukti pada tahun 2010 silam, dimana hipertensi menjadi sebuah penyakit yang menyebabkan 9,4 juta kematian di dunia (*World Health Organization*, 2016).

Hipertensi sendiri ditandai dengan kondisi meningkatnya dua jenis nilai tekanan darah arteri tubuh yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg secara berulang pada pengukuran sebanyak dua kali atau lebih (DiPiro, *et al.*, 2020). Selain dapat menyebabkan kematian, kondisi hipertensi juga akan mempengaruhi kualitas hidup pengidapnya.

Dilansir dari data Kemenkes tahun 2018, hipertensi di Indonesia sendiri prevalensinya masih tinggi, hal itu dibuktikan dengan adanya kenaikan persen angka pengidap hipertensi sejak tahun 2007, 2013 hingga terakhir 2018 silam yaitu berturut-turut 25,8%, 31,7% dan 34,1%. Hal tersebut menandakan jika pengobatan hipertensi di Indonesia belum menghasilkan angka kesembuhan yang signifikan, karena angka prevalensinya masih menunjukkan kenaikan bukan penurunan.

Dengan memperhatikan angka prevalensi hipertensi di Indonesia yang masih signifikan naik serta resiko kematian yang bisa kapan saja terjadi akibat kondisi hipertensi, maka sudah selayaknya jika penatalaksanaan penyakit ini dilakukan secara maksimal. Salah satunya dengan pengonsumsiannya obat anti-hipertensi konvensional yang beredar di pasaran secara rutin dan tepat sesuai anjuran Dokter.

Terapi hipertensi secara konvensional memiliki banyak jenis golongan obat. Salah satu jenis golongan obat antihipertensi adalah golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-Inhibitor), yang mana berdasarkan Dipiro, *et al.*, (2020) golongan obat ACE hingga saat ini masih digunakan sebagai terapi antihipertensi lini pertama. Golongan obat ACE-Inhibitor digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan hipertensi dikarenakan mekanismenya yang mampu menghambat enzim ACE sehingga perubahan angiotensin I (peptida tidak aktif) menjadi angiotensin II (peptida yang sangat reaktif) tidak terjadi. Seperti yang telah diketahui, angiotensin II memiliki sifat vasokonstriktor atau mampu menyebabkan penyempitan pembuluh darah, sehingga tekanan darah akan meningkat dan kondisi hipertensi pun terjadi. Namun, selain menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, golongan obat ACE-Inhibitor juga menghambat reaksi pemecahan bradikinin, yang merupakan salah satu agen inflamasi. Dikarenakan pemecahan bradikinin dihambat oleh Enzim ACE, maka kadar bradikinin dalam sel akan meningkat, dan proses inflamasi yang akan menyebabkan batuk kering pun turut ikut meningkat kejadiannya.

Adanya kondisi batuk kering akibat pengonsumsiannya obat anti-hipertensi ACE-Inhibitor akan berdampak sebagai efek samping yang cukup merugikan. Terlebih biasanya dalam terapi hipertensi, obat konvensionalnya dikonsumsi secara rutin, otomatis efek samping yang cukup merugikan tersebut juga akan terakumulasi semakin banyak. Disisi lain, bersumber dari data Riskesdas 2018, terdapat 14,5% penderita hipertensi yang lebih memilih pengobatan tradisional sebagai terapi dalam anti-hipertensinya. Berdasarkan dukungan dari efek

samping ACE-Inhibitor yang merugikan serta jumlah penderita hipertensi yang lebih berpihak pada pengobatan hipertensi secara tradisional, maka akan sangat bermanfaat jika dilakukan penemuan suatu obat anti-hipertensi yang tradisional (pemanfaatan bahan alam), dengan harapan efek samping yang ditimbulkan nantinya akan lebih minimum.

Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi anti-hipertensi adalah tanaman daun salam. Tanaman ini memiliki kandungan senyawa fenolik, yang mana strukturnya berupa cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil. Dikutip dari Komolafe, *et al.*, (2018), senyawa fenolik memiliki banyak mekanisme dalam menurunkan tekanan darah. Salah satunya ialah dengan mekanisme sebagai inhibisi kompetitif enzim ACE. Menjadi kompetitif inhibisi enzim ACE, dilakukan senyawa fenolik daun salam dengan memanfaatkan gugus hidroksil bebasnya untuk melakukan pengkhelatan terhadap ion Zn yang ada pada enzim ACE. Seperti yang telah diketahui juga, salah satu penyusun enzim ACE adalah ion Zn. Oleh karena itu, apabila ion Zn dikhelat gugus hidroksil senyawa fenolik daun salam, maka ion Zn tidak dapat menyusun enzim ACE menjadi sebuah enzim yang aktif. Sehingga kondisi hipertensi yang ditimbulkan oleh enzim ACE pun tidak akan terbentuk.

Data daun salam sebagai anti-hipertensi secara nyata di lapangan juga telah mendapatkan dukungan dari beberapa penelitian, beberapa diantaranya seperti yang telah dilaporkan dari Ismail, *et al.*, (2013) bahwa ekstrak daun salam dapat menurunkan tekanan darah pada tikus. Kemudian pada penelitian Dafriani (2016), yang mengemukakan jika air rebusan daun salam yang dikonsumsi sebanyak 2 x 120 ml sehari juga terbukti dapat menurunkan tekanan darah pasien pada salah satu Puskesmas di Provinsi Jambi. Serta berdasar dari penelitian Eff, *et al.*, (2020) yang menyatakan keikutsertaan tanaman daun salam dalam kelompok jamu yang memiliki kemampuan IC_{50} tertinggi terhadap enzim ACE.

Data-data yang telah disebutkan di atas semakin menunjukkan jika tanaman daun salam berpotensi memiliki aktivitas anti-hipertensi. Namun dari keseluruhan data tersebut, belum ada satupun data yang melaporkan secara spesifik mengenai informasi yang menyebabkan tanaman daun salam menghasilkan efek anti-hipertensi. Sedangkan dalam melakukan proses penemuan obat, perlu diketahui informasi tersebut secara spesifik dan sangat mendalam.

Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi informasi spesifik dari senyawa fenolik tanaman daun salam yang berpotensi sebagai anti-hipertensi adalah dengan pemanfaatan studi penambatan molekuler atau yang biasa disebut dengan *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan bagian dari pemanfaatan teknologi komputer bidang *structure Based Drug Design* (SBDD), yaitu bidang yang memanfaatkan struktur dalam memperoleh informasi spesifik dari suatu reseptor (enzim) yang berikatan dengan molekul kecil (ligand). Dengan teknik ini, akan dicari sisi aktif terbaik dari protein yang berikatan dengan ligan. Dari sisi aktif terbaik protein tersebut, diharapkan terbentuk aktivitas biologis sesuai yang diinginkan. Parameter keberhasilan suatu *docking* ialah nilai energi bebas ikatan (ΔG) protein-ligan yang rendah serta nilai RMSD yang kecil yaitu $< 2 \text{ \AA}$ (Angstrom) (Kartasasmita, *et al.*, 2015).

Penggunaan media komputasi seperti *molecular docking* digunakan dalam suatu penelitian dikarenakan memiliki kelebihan yaitu berupa lebih mudah, murah serta cepat dalam memprediksi suatu aktivitas biologis kompleks senyawa protein-ligand hingga mampu memprediksi keadaan senyawa uji dalam tubuh meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Keakuratan menggunakan teknologi ini juga dapat dipertanggungjawabkan dikarenakan teknologi ini menggunakan algoritma komputasi yang terprogram secara nyata untuk menghasilkan data yang benar dan dapat dipercaya (Melge, *et al.*, 2019). Oleh karena itu, penelitian ini akan berjalan dengan metode suatu penambatan molekuler.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah hasil dari studi penambatan molekuler senyawa fenolik dalam daun salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp) pada enzim ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) yang berpotensi sebagai anti-hipertensi?

1.3 Tujuan Penelitian

Dapat mengetahui hasil dari studi penambatan molekuler senyawa fenolik dalam daun salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight) Walp) pada enzim ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) yang berpotensi sebagai anti-hipertensi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana penambah keterampilan bidang kimia komputasi serta memperkaya pengetahuan mengenai potensi antihipertensi dari senyawa fenolik daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) pada enzim ACE yang dilakukan dengan metode penelitian studi penambatan molekuler.

1.4.2 Bagi Institusi

Sebagai tambahan referensi bagi penelitian selanjutnya terutama yang berhubungan dengan pemanfaatan media komputasi pada ilmu kefarmasian.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Sebagai sarana penambah pengetahuan mengenai bahan alam yang dapat digunakan sebagai pengobatan hipertensi dengan aktivitas menghambat enzim ACE, terutama yang dihasilkan dari penelitian dengan media komputasi.