

**DOCKING DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA AKTIF DARI
TANAMAN PEGAGAN DAN RIMPANG KUNYIT PADA
ANGIOTENSIN-II RESEPTOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA
PREDIKSI TOKSISITASNYA**

Laporan Tugas Akhir

Lupi Sukmawan

11171098



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN
DOCKING DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN
PEGAGAN DAN RIMPANG KUNYIT PADA
ANGIOTENSIN-II RESEPTOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PREDIKSI
TOKSISITASNYA

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Lupi Sukmawan
11171098

Bandung, 13 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Dr. Apt. Fauzan Zein Mutaqin, M.Si)
NIDN. 0424117601

Pembimbing Serta,



(Dr. Aiyi Asnawi, M.Si)
NIDN. 0008029701

ABSTRAK**DOCKING DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN
PEGAGAN DAN RIMPANG KUNYIT PADA
ANGIOTENSIN-11 RESEPTOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA
PREDIKSI TOKSISITASNYA**

Oleh :

Lupi Sukmawan**11171098**

Hipertensi suatu penyakit dimana tekanan sistoliknya diatas 120 mmHg dan tekanan diastoliknya di atas 80 mmHg. Hipertensi dapat diobati dengan obat golongan Angiotensin-II Reseptor Blocker (ARB). Salah satunya obat hipertensi yaitu losartan yang termasuk ke dalam golongan ARB. Maka dilakukan pengujian *in-silico*, sebagai alternatif penemuan obat baru. Pengujian ini menggunakan tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.). Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat skor docking yang terendah antara senyawa uji dan senyawa pembanding. Pendekatan yang digunakan secara *in silico* melalui metode penambatan molekul menggunakan *AutoDock 4.2*, dan dilanjutkan dengan metode simulasi dinamika molekul menggunakan *AMBER 18*. Hasil pengujian penambatan molekul 14 senyawa uji diperoleh penambatan yang valid. Nilai ΔG pada tiga senyawa uji dengan energi terendah (9, 10, 11) dengan nilai konstanta inhibisi 6,33 μM , 6,99 μM , 9,28 dilanjutkan ke tahap MD. Hasil simulasi dinamika molekul untuk senyawa 9, 10, dan 11 menunjukkan kestabilan pada ligan 10 dan 11 dicapai pada waktu berturut – turut setelah 10 dan 20 ns dengan nilai energi bebas ikatan MMGBSA secara berturut-turut adalah -25,0710, -20,529 kkal/mol. Disimpulkan bahwa senyawa tersebut dengan kode ligan **10** dan **11** berpotensi sebagai senyawa pemandu yang memiliki afinitas dan stabilitas interaksi terhadap reseptor Angiotensi-11 reseptor.

Kata Kunci : ARB, Losartan, *Centella asiatica* L., *Curcuma Longa* L., Docking

ABSTRACT**DOCKING AND MOLECULES DYNAMIC ACTIVE COMPOUND OF
ASIATIC PENNYWORTH AND TURMERIC RHIZOME AT
ANGIOTENSIN-11 RESEPTOR BLOCKER AS
ANTIHYPERTENSIVE AND PREDICTION OF TOXICITY****By :****Lupi Sukmawan****11171098**

*Hypertension is a disease where the systolic pressure is above 120 mmHg and the diastolic pressure is above 80 mmHg. Hypertension can be treated with angiotensin-II receptor blocker (ARB) drugs. One of the hypertension drugs is losartan which belongs to the ARB group. Therefore, in-silico testing was conducted, as an alternative to new drug discovery. This test uses gotu kola (*Centella asiatica* L.) and turmeric rhizome (*Curcuma longa* L. The purpose of this study was to see the lowest docking score between the test compound and the comparison compound. The approach used in silico was the molecular anchoring method using AutoDock 4.2, and continued with the molecular dynamics simulation method using AMBER 18. The results of the molecular anchoring test of 14 test compounds obtained a valid bond. The value of ΔG in the three test compounds with the lowest energy (9, 10, 11) with an inhibition constant value of 6.33 μ M, 6, 99 M, 9.28 continued to the MD stage. The molecular dynamics simulation results for compounds 9, 10, and 11 showed that the stability of the ligands 10 and 11 was achieved at 10 and 20 ns, respectively, with MMGBSA bond free energy values, respectively. were -25,0710, -20,529 kcal/mol. It was concluded that these compounds with ligand codes 10 and 11 were potential as guide compounds having an affinity bag and stability of the interaction with the Angiotensin-11 receptor.*

Keywords: ARB, Losartan, *Centella asiatica* L., *Curcuma Longa* L., Docking

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullohi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang maha pengasih dan penyayang serta senantiasa mencurahkan nikmat dan *karunianya* sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan laporan tugas akhir yang berjudul “***Docking Dan Dinamika Molekul Senyawa Aktif Dari Tanaman Pegagan Dan Rimpang Kunyit Pada Angiotensin-11 Reseptor Sebagai Antihipertensi Serta Prediksi Toksisitasnya***” tepat pada waktunya.

Laporan Tugas Akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mengikuti sidang tugas akhir II yang merupakan syarat untuk menyelesaikan studi S1 serta untuk memperoleh gelar sarjana di jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana (UBK). Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan aktivitas dari tanaman pegagan dan rimpang kunyit sebagai antihipertensi pada *Angiotensin-11 Reseptor* berdasarkan afinitas, stabilitas interaksi ikatan senyawa dan prediksi toksisitas senyawa.

Penyusunan laporan tugas akhir ini tidak lepas dari dukungan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh syukur kehadiran Allah SWT dan tanpa menghilangkan rasa hormat yang mendalam, saya selaku penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis untuk menyelesaikan laporan tugas akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya dapat memberikan keteguhan hati kepada saya, sehingga saya dapat semangat dalam menyusun Laporan Tugas Akhir ini dan menyelaikannya tepat pada waktunya.
2. Orang tua, kakak saya Nabila, adik saya Rayhan dan keluarga besar yang selalu memberikan dukungan moril, materil serta motivasi dan doanya.
3. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S. Farm., MH.Kes., sebagai Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung
4. Bapak Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si sebagai pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, saran, dan nasehat dalam penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir ini.
5. Bapak Dr. Aiyi Asnawi, M.Si sebagai pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir ini.

6. Nadhira dan Yusril yang telah membantu selama penulisan Laporan Tugas Akhir ini serta selalu memberikan semangat dan motivasinya kepada saya.
7. Attius, Angga, Renaldi, Fikri, Fina, Melani, Nurlisa, dan Anggun yang telah memberikan semangat dan motivasinya kepada saya.
8. Acil, Akbar, Dania, Nadia yang telah memberikan semangat dan motivasinya kepada saya.
9. Rekan seperjuangan KK Analisis Farmasi dan Kimia Medisnial khususnya Kimia Medisinal yang bersama - sama berjuang dalam segala hal.
10. Teman – teman satu angkatan yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan laporan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa laporan tugas akhir ini masih memiliki banyak kekurangan. Untuk itu penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekurangan dalam penyusunannya. Penulis juga mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan laporan tugas akhir ini. Selain itu, penulis berharap semoga ilmu yang terdapat pada laporan tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi peneliti selanjutnya dan dapat memberikan ilmu yang luas bagi para pembacanya.

Bandung, Agustus 2021

Lupi Sukmawan

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	ii
<i>ABSTRACT</i>	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah.....	2
1.4. Hipotesis penelitian	3
1.5. Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hipertensi	4
2.3 Terapi Hipertensi.....	5
2.2 Etiologi.....	6
2.3 Patofisiologi Hipertensi.....	6
2.4 Pegagan (<i>Centela Asiatica</i>)	7
2.7 <i>Computer Aided Drug Design (CADD)</i>	9
2.8 Optimasi Geometri	10
2.9 Parameter sifat fisiko kimia.....	10
2.10 DFT	11
2.12 Validasi Penambatan Molekul	11
2.14 Molecular Dinamika.....	12
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	13
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	14
4.1. Persiapan Ligan	14
4.2. Persiapan Reseptor	14
4.3. Validasi Metode Docking.....	14
4.4. Dinamika Molekul.....	15
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	16
5.1 Penyiapan Ligan Uji.....	16

5.2	Optimasi Geometri	16
5.3	Persiapan Reseptor	17
5.4	Parameter Sifat Fisikokimia	18
	a. Penentuan Bobot Molekul	19
	b. Penentuan Koefisien Partisi (Log P)	19
	c. Akseptor Donor ikatan hydrogen.....	19
5.5	Validasi Docking.....	19
5.6	Penambatan Ligan Uji.....	22
5.7	Simulasi Dinamika Molekul.....	24
	a. Root Mean Square Deviation (RMSD)	25
	b. <i>Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area</i> (MMGBSA).....	26
5.8	Prediksi Toksisitas.....	26
DAFTAR PUSTAKA		31
LAMPIRAN.....		36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman pegagan (Sari, 2020)	7
Gambar 5. 1 (a) Kompleks Angiotensin-II Reseptor Blocker (6TT4) dan (b) Ligan alami (RCSB, 2019).....	18
Gambar 5. 2 Visualisasi tumpang tindih ligan alami hasil docking (biru) dan kristalografi sinar-X (kuning).....	20
Gambar 5. 3 Visualisasi interaksi reseptor Angiotensin Reseptor Blocker dengan ligan alami 6TT4.....	21

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Klasifikasi Hipertensi.....	4
Tabel V. 2 Total Energi terendah ligan hasil optimasi geometri	16
Tabel V. 1 Sifat Fisikokimia Ligan Uji.....	18
Tabel V. 3 Parameter Validasi Metode Docking	20
Tabel V. 4 Interaksi Ligan alami 6TT4.....	21
Tabel V. 5 Hasil Docking Ligan Uji.....	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ligan uji yang di pakai	36
Lampiran 2. Interaksi Residu Asam Amino	42
Lampiran 3. Visualisasi Interaksi	49
Lampiran 4. Surat Persetujuan Publikasi di Media on line.....	54
Lampiran 5. Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	55
Lampiran 6. Bukti Perizinan Memakai Tanda Tangan Virtual Dosen Pembimbing.....	57
Lampiran 7. Hasil Pengecekan Plagiarisme oleh LPPM	58
Lampiran 8. Kartu Bimbingan Tugas Akhir II dengan Dosen Pembimbing	59

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan distolik yang lebih dari 140 mmHg dan 90 mmHg. Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi di dunia, kematian yang berkaitan dengan penyakit jantung sebesar 45% dan stroke 51% (World Health Organization) pada orang dewasa. Pada tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 34,11 % meningkat dari tahun sebelumnya (Riskesdas, 2019). Penyakit hipertensi sebagian besar tidak menunjukkan adanya gejala awal. Hipertensi dapat memicu kejadian stroke dan serangan jantung mendadak yang mengakibatkan kematian. Hal ini yang menyebabkan hipertensi dianggap sebagai penyakit yang mematikan. Umumnya pasien dengan hipertensi memiliki faktor resiko lainnya, antara lain gangguan metabolisme lipid, obesitas, riwayat penyakit kardiovaskuler keluarga, dan merokok. Tujuan dari pengobatan hipertensi yaitu menangani semua faktor lain yang diidentifikasi untuk penyakit kardiovaskuler.

Langkah awal pada penderita hipertensi yang telah terdiagnosa adalah mengkonsumsi obat hipertensi yang dapat menurunkan tekanan darah agar dapat terkontrol dan kembali normal sehingga tidak terjadinya komplikasi lain. Berbagai macam obat yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah yaitu angiotensin reseptor blocker dengan obatnya losartan (Pahlawan, Astri, & Saleh, 2013). Penggunaan obat antihipertensi yang di rekomendasikan WHO yaitu monoterapi dengan salah satu dari 5 golongan obat berikut : Diuretik, Beta blocker, ACE Inhibitor, Calcium channel blocker, dan alfa blocker, ke lima golongan obat tersebut sebagai obat antihipertensi tahap pertama, karena tidak banyak menimbulkan efek samping yang mengganggu dan tidak menimbulkan toleransi pada pemberian jangka panjang, sehingga dapat digunakan sebagai monoterapi.

Salah satu tanaman obat tradisional yang bermanfaat untuk menurunkan tekanan darah adalah kunyit, karena kunyit mempunyai banyak kandungan senyawa seperti minyak asiri, kurkumin, mineral fosfor dan kalium. Kalium merupakan salah satu mineral yang mengandung ion K⁺ yang berfungsi sebagai penyeimbangan elektrolit dan cairan yang berguna sebagai natriuretik dan deuretik sehingga kalium mampu mengeluarkan natrium yang mengandung ion Na⁺ dan cairan yang berada di dalam tubuh (Anisha, Priwahyuni, & Erianti, 2019)

Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) merupakan salah satu golongan obat penyakit hipertensi. Penghambat reseptor angiotensin bekerja dengan cara menghambat efek hormon yang disebut angiotensin 2, yang menghasilkan sejumlah efek dalam tubuh: Penyempitan pembuluh darah, peningkatan retensi garam dan air, aktivasi sistem saraf simpatis, stimulasi pembuluh darah dan fibrosis jantung (Pengerasan), dan promosi pertumbuhan sel jantung. Bersama-sama, efek ini dapat meningkatkan tekanan darah dan dalam beberapa situasi berbahaya bagi jantung dan ginjal. Efek samping yang dapat muncul meliputi pusing, sakit kepala, diare, hiperkalemia, rash, batuk-batuk (lebih kurang dibanding ACE-inhibitor), abnormal taste sensation (metallic taste). Contoh golongan ARB adalah losartan (Zhang et al., 2021)

Penambatan molekul dan dinamika molekul merupakan metode pendekatan untuk menentukan afinitas dan kestabilan interaksi antara ligan dengan protein target. Penambatan molekul dapat memberikan orientasi dan energi dari situs pengikatan ligan terhadap protein, untuk membentuk kompleks yang stabil. Dinamika molekular memberikan kompleks yang stabil antara ligan dengan protein terhadap waktu, dengan kondisi mendekati fisiologi tubuh manusia. (RASYID & Purwono, 2019)

Dalam penelitian ini dilakukan metode *docking*, simulasi dinamika molekul dan prediksi toksisitas secara *in silico* dari senyawa aktif tanaman pegagan dan rimpang kunyit pada *Angiotensin-II Receptor* sebagai antihipertensi. Tujuan dari penelitian ini dengan dilakukan simulasi dinamika molekul untuk mengamati kestabilan interaksi antara ligan-reseptor yang disesuaikan dengan keadaan fisiologis tubuh dengan rentang waktu tertentu. Lalu dilanjutkan dengan prediksi toksisitas untuk mengetahui sifat toksik dari senyawa uji.

1.2. Rumusan masalah

1. Bagaimana interaksi dan afinitas dari senyawa kimia aktif tanaman kunyit dan pegagan pada *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) sebagai antihipertensi ?
2. Bagaimana stabilitas interaksi ikatan senyawa kimia aktif dari tanaman kunyit dan pegagan pada *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) pada keadaan yang mendekati fisiologis tubuh ?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

1. Menentukan interaksi dan afinitas dari senyawa kimia aktif tanaman kunyit dan pegagan pada *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) sebagai antihipertensi.

2. Menentukan stabilitas interaksi ikatan senyawa kimia aktif dari tanaman kunyit dan pegagan pada *Angiotensin Reseptor Blocker* (ARB) pada keadaan yang mendekati fisiologis tubuh

1.4. Hipotesis penelitian

Beberapa senyawa kimia aktif yang terdapat pada tanaman kunyit dan pegagan memiliki aktivitas sebagai antihipertensi.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Aplikasi Kimia Komputasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah secara terus menerus. Seseorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan darah berada di atas 140/90 mmHg. Klasifikasi tekanan darah (TD) pada orang dewasa (usia ≥ 18 tahun) menurut *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC / AHA)*, ada empat kategori TD: normal, pre-hipertensi, hipertensi tingkat 1, dan hipertensi tingkat 2. Peningkatan TD bukanlah kategori penyakit, tetapi dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular dibandingkan dengan pasien TD normal. Hipertensi dipicu oleh beberapa faktor risiko, seperti faktor genetik, obesitas, kelebihan asupan natrium, dislipidemia, kurangnya aktivitas fisik, dan defisiensi vitamin D. (JNC).

Peningkatan prevalensi hipertensi terjadi hampir di seluruh provinsi di Indonesia. Provinsi DKI Jakarta memiliki prevalensi tertinggi yaitu 13,4%, Kalimantan Selatan 13,3%, dan Sulawesi Barat 12,3%. Hasil Riskedas tahun 2018 menunjukkan bahwa Kalimantan Selatan memiliki angka prevalensi tertinggi yaitu 44,13%, diikuti oleh Jawa Barat (39,6%) dan Kalimantan Timur (39,3%). Provinsi Papua memiliki angka pencegahan hipertensi terendah yaitu 22,2%, diikuti oleh Maluku Utara (24,65%) dan Sumatera Barat (25,16%) (Riskedas, 2019).

Tabel II. 1 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	Tekanan Darah (mm Hg)	
	Sistolik	Diastolik
Normal	<120	dan <80
Pre-hipertensi	120-129	dan 80-89
Hipertensi, tingkat 1	130-139	Atau 80-89
Hipertensi, tingkat 2	≥ 140	Atau ≥ 90

Hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya didefinisikan sebagai hipertensi esensial. Beberapa penulis lebih memilih istilah hipertensi primer untuk membedakannya dengan hipertensi lain yang sekunder karena sebab-sebab yang diketahui. Menurut *The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)* klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, prahipertensi, hipertensi derajat 1 dan derajat 2 (Rangkuti, Sari, & Karsono, 2018).

2.3 Terapi Hipertensi

Terapi hipertensi bertujuan untuk adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas yang berkaitan dengan hipertensi. Mortalitas dan morbiditas ini berhubungan dengan kerusakan organ target. Tahap awal terapi hipertensi sebelum terapi farmakologi, adanya peran perubahan gaya hidup memiliki peran penting. Sekalipun pasien telah menggunakan obat antihipertensi, perubahan gaya hidup selama terapi (tekanan darah belum mencapai ambang hipertensi). Efek obat antihipertensi dapat ditingkatkan dengan perubahan gaya hidup, terutama pemantauan asupan garam dan berat badan. (Purqoti, Rusiana, Okteviana, Prihatin, & Risprawati, 2021).

Tabel 2.3 Terapi Hipertensi

Kelas	Subkelas	Obat (Nama Paten)	Range Dosis (mg/day)	Frekuensi perhari
Angiotensin receptor blockers (ARB)		Losartan (Cozaar)	50-100	1 atau 2
		Valsartan (Diovan)	80-320	1
		Azilsartan (Edarbi)	40-80	1
		Eprosartan (Teveten)	600-800	1 atau 2
		Olmesartan (Benicar)	20-80	1
Calcium channel blockers	Dihydropyridine	Amlodipine (Norvasc)	2.5-10	1
		Felodipine (Plendil)	5-20	1
		Nisoldipine (Sular)	10-40	1
	Nondihydropyridine	Diltiazem sustained release (Cardizem CD, Cartia XT)	120-480	1
		Diltiazem extended release (Cardizem LA, Matzim LA)	180-480	1 (pagi atau malam)
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)		Benazepril (Lotensin)	10-40	1 atau 2
		Captopril (Capoten)	12.5-150	2 atau 3
		Enalapril (Vasotec)	5-40	1 atau 2
		Faosinopril (Monopril)	10-40	1
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10-40	1

Ketika pasien hipertensi tingkat 1 gagal mencapai target tekanan darah yang dibutuhkan melalui metode non-farmakologis, maka mulai menggunakan terapi farmakologi untuk pengobatan. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa obat antihipertensi utama berasal dari kategori berikut: inhibitor ACE, diuretic, antagonis kalsium, beta *blocker* (BB) dan *angiotensin receptor blocker*.

2.2 Etiologi

Hipertensi merupakan penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Penyebab hipertensi terjadi akibat etiologi patofisiologi yang tidak diketahui disebut hipertensi esensial atau primer. Hipertensi tersebut tidak dapat disembuhkan, akan tetapi dapat dikontrol. Selain itu kelompok lain mempunyai penyebab khusus hipertensi, dikenal sebagai hipertensi sekunder. Banyak penyebab hipertensi sekunder endogen maupun eksogen, hipertensi pada kelompok tersebut dapat disembuhkan secara potensial jika penyebab hipertensi sekunder dapat diidentifikasi (Depkes RI).

Sebagian besar individu dengan tekanan darah tinggi (lebih dari 90%) memiliki hipertensi primer. Banyak mekanisme potensial yang telah ditemukan yang berhubungan dengan patogenesis hipertensi primer, sehingga kelainan yang mendasari tidak dapat ditentukan. Faktor genetik kemungkinan berperan dalam perkembangan hipertensi primer dengan mempengaruhi keseimbangan natrium atau jalur pengatur TD lainnya (Dipiro et al, 2020).

2.3 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin I converting enzyme (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. (Dipiro et al., 2020).

Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara

mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah.(Dipiro et al., 2020)

2.4 Pegagan (*Centella Asiatica*)

Pegagan (*Centella Asiatica* L) merupakan tanaman yang banyak di Indonesia, tumbuh di tanah yang agak lembab dan cukup mendapat sinar matahari, seperti di padang rumput, sawah, pinggir selokan, dan sebagainya (Sabila et al., 2020). Winarto dan Surbakti (2003) tanaman pegagan ditetapkan sebagai obat yang diolah secara tradisional, turun-temurun, berdasarkan resep nenek moyang. Obat tradisional bermanfaat bagi kesehatan sehingga penggunaannya terus meningkat karena lebih mudah dijangkau masyarakat, baik harga maupun ketersediaannya.

Pegagan mempunyai beberapa senyawa bioaktif seperti asiatikosida berupa glikosida, yang banyak digunakan dalam ramuan obat tradisional atau jamu, baik dalam bentuk ramuan maupun sebagai bahan tunggal. Asiatikosida berkhasiat meningkatkan vitalitas dan daya ingat serta mengatasi pikun yang berkaitan erat dengan asam nukleat. Glikosida dan triterpenoid adalah triterpenoid asiatikosida turunan α -amirin (Sutardi, 2017).



Gambar 2. 1 Tanaman pegagan (Sari, 2020)

Berdasarkan klasifikasi taksonomi, pegagan termasuk ke dalam :

- Divisi : Spermatophyta
- Subdivisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Ordo : Umbellales
- Famili : Umbelliferae (Apiaceae)
- Genus : *Centella*
- Spesies : *Centella asiatica* (L.) Urban atau *Hydrocotyle asiatica* Linn

Tanaman pegagan batangnya menjalar hingga mencapai satu meter, beruas dan lunak serta bentuk daunnya bulat. Panjang akar dan daun tiap tangkai daun sekitar 5-15 cm, akar berwarna putih, rimpang pendek, dan panjang batang 10-80 cm. Tinggi tanaman pegagan 5,39-13,3 cm dengan jumlah daun pada tanaman induk 5-8 dan jumlah daun di cabang 2-5cm. Biasanya terdapat 3 buah bunga, bertengger di tengah, dengan tangkai pendek di samping, 2 daun pelindung panjang 3-4 mm. Buah pegagan berbentuk pipih, lebar sekitar 7 mm dan tinggi 3 mm, berwarna kuning kecoklatan, dan berdinding cukup tebal. (Kemenkes RI, 2017).

2.5 Triterpenoid

Triterpen adalah sekelompok senyawa yang tersusun dari tiga unit terpene, dengan rumus molekul $C_{30}H_{48}$, biasanya berkaitan dengan senyawa yang tersusun dari enam unit isoprena (Xu, Fazio, & Matsuda, 2004). Triterpenoid (Gambar 2.6) adalah kelas terpene (rumus umum $C_{30}H_{48}$) yang dibentuk oleh kondensasi enam unit isoprena, setara dengan tiga unit terpene dengan rumus kimia $C_{30}H_{48}O_7S$ dan berat molekul 552,8 g/mol. Secara biosintesis berasal dari hidrokarbon asiklik C-30 (squalene), yang tidak berwarna, berbentuk Kristal dan titik leleh tinggi. Triterpenoid dibedakan menjadi empat kategori, yaitu: triterpen sejati, saponin, steroid, dan glikosida jantung. Triterpenoid saponin adalah triterpena yang ada pada kelompok senyawa saponin, membuatnya menjadi glikosida triterpenoid (Augustin, Kuzina, Andersen, & Bak, 2011).

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) mengandung berbagai bahan aktif antara lain: 1) triterpenoid saponin, 2) triterpenoid genin, 3) flavonoid, 4) minyak atsiri, 5) fitosterol, dan aktif lainnya bahan. Bahan aktif terpenting dari beberapa bahan aktif lainnya adalah saponin triterpenoid. Bahan aktif saponin triterpenoid meliputi: 1) asiaticoside, 2) centelloside, 3) madekossida, 4) dan asam Asiatic.

2.6 Kunyit (*Curcuma long L.*)

Kunyit dengan nama Latin *Curcuma longa L.* merupakan tumbuhan tropis yang bentuk serbuknya disebut dengan turmerik yang banyak digunakan dalam bahan obat. Komposisi kimia di dalam tanaman kunyit terdapat senyawa kurkuminoid 60-70%, minyak atsiri 4,2-14% dan minyak lemak 4,4-12,7% (Simanjuntak, Kimia, Alam, & Bioteknologi, 2012). Kunyit merupakan tanaman yang dapat tumbuh di lingkungan dataran rendah hingga 2.000 m dpl. Kunyit merupakan tumbuhan yang habitat aslinya meliputi Asia Tenggara. Kunyit tumbuh dengan baik di lahan yang beririgasi baik dengan curah hujan lebih banyak dan curah hujan lebih sedikit (Pangemanan, ., & Budiarmo, 2016).

Klasifikasi Tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai berikut: (Pradani, Manampiring, Kepel, Budiarmo, & Bodhi, 2021)

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super division	: Spermatophyta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Sub class	: Zingiberidae
Order	: Zingiberales
Family	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i> L.
Species	: <i>Curcuma longa</i> L.

2.7 Computer Aided Drug Design (CADD)

Computer aided drug design merupakan metode pendekatan design baru obat yang mendorong pengembangan obat berdasarkan informasi obat dan penyakit yang sudah ada (Structure Base Drug Design dan Ligand Base Drug Design). CADD merupakan alat komputasi dan software diperuntukan untuk simulasi interaksi obat dan reseptor. Dengan kemajuan pesat di bidang ini dapat mempermudah pencarian data struktur protein target. CADD digunakan untuk identifikasi calon obat aktif, memilih senyawa induk, optimasi senyawa induk (misalnya meningkatkan sifat-sifat kimia fisika, farmasetika, farmakokinetika dengan modifikasi struktur senyawa aktif biologis) (Suhud, 2015).

Structure Base Drug Design dan Ligand Base Drug Design merupakan dua metode CADD (Suhud, 2015). Pendekatan CADD dievaluasi sebagai teknik yang sesuai dengan kebutuhannya, dengan semua desain obat berbasis struktur dan pendekatan desain obat berbasis ligan merupakan teknik yang sangat efisien dan kuat dalam penemuan dan pengembangan obat. Kedua metode ini dapat diterapkan dengan penggabungan molekuler ke skrining virtual untuk identifikasi dan pengoptimalan model ligand-reseptor tertentu ini yang dipakai sebagai acuan untuk mengamati interaksi calon obat-reseptor secara komputasi (Jain, 2017).

SBDD adalah desain obat berdasarkan pada informasi target reseptor, yang bertanggung jawab terhadap suatu aktivitas suatu senyawa di dalam tubuh telah diketahui. SBDD memanfaatkan informasi struktur reseptor target untuk mencari bagian sisi aktif protein yang dapat berikatan dengan senyawa obat. Berdasarkan prediksi sisi aktif protein, senyawa dapat dirancang untuk

berikatan dengan reseptor dan memiliki aktivitas biologis (Sydow, Morger, Driller, & Volkamer, 2019).

2.8 Optimasi Geometri

Optimasi geometri berfungsi untuk menentukan energi minimal atau terendah dari suatu molekul. Struktur dengan energi terendah dapat diinterpretasikan sebagai sistem dengan keadaan yang stabil. Pemilihan metode yang digunakan disesuaikan dengan kebutuhan penelitian. Model MM bertujuan memprediksi energi berkaitan dengan pose tertentu dari molekul. Metode MK membahas jika molekul suatu senyawa terdiri dari elektron dan inti atom. Metode MK dapat memprediksi energi HOMO-LUMO, memiliki akurasi yang tinggi, dapat memprediksi spektrum spektroskopi yang melibatkan elektron misalnya spektrum UV dan lainnya.

2.9 Parameter sifat fisiko kimia

Parameter sifat fisiko kimia merupakan faktor yang dapat mencerminkan karakter suatu senyawa baik secara fisik maupun sifat kimianya. Parameter yang berperan sebagai aksi suatu senyawa antara lain.

1) Bobot Molekul (BM)

Bobot molekul menjadi faktor penting untuk obat yang mengalami proses absorpsi misalnya obat dengan pemberian rute oral yang harus menembus membran tersebut terlebih dahulu sebelum berinteraksi dengan reseptor, dan BM yang besar juga sukar untuk melewati sawar darah otak.

2) Koefisien Partisi

LogP merupakan parameter yang menunjukkan sifat lipofisilitas atau hidrofobitas suatu senyawa dan kondisi suatu senyawa larut dalam lemak atau menembus lapisan membran biologis (Ruswanto, Ratnasari, & Tuslinah, 2015). Jika nilai LogP semakin negatif maka senyawa tersebut bersifat hidrofilik, namun apabila nilai log P semakin positif maka senyawa tersebut bersifat hidrofobik (Fauzi, 2019). Persyaratan untuk nilai LogP berdasarkan aturan Lipinski adalah < 5 (Lipinski, Lombardo, Dominy, & Feeney, 2012).

3) Refraktivitas molar (CMR)

CMR menggambarkan kemampuan senyawa untuk memenuhi *binding site* reseptor dalam sistem fisiologis tubuh yang menunjukkan volume suatu senyawa. Semakin tinggi nilai CMR dari suatu senyawa menunjukkan senyawa tersebut dapat memenuhi *binding site* dari reseptor (Widiandani, Hardjono, & Sondakh, 2013).

4) HOMO-LUMO

Orbital terpenting dalam molekul adalah *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) dan *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO). Orbital ini menentukan cara molekul berinteraksi dengan senyawa lain. HOMO adalah orbital yang bertindak sebagai donor elektron dan LUMO adalah orbital yang sebagian besar berfungsi sebagai akseptor elektron. Gap energi antara HOMO dan LUMO adalah parameter kritis dalam menentukan transport electron molekul (Suhasini, Sailatha, Gunasekaran, & Ramkumaar, 2015).

2.10 DFT

Dalam bidang kimia komputasi masalah perhitungan molekul yang kompleks dapat teratasi dengan metode *Density Functional Theory* (DFT). Metode tersebut berfungsi sebagai perhitungan molekul secara komputasi, Metode DFT mengandalkan densitas elektron sebagai besaran dasarnya sehingga persamaan Scrodinger dapat diselesaikan dengan lebih sederhana. Untuk sistem logam transisi, umumnya metode DFT mengarah pada struktur dan vibrasi energi yang lebih akurat dibandingkan dengan metode HF. penggunaan metode DFT dapat memprediksi struktur elektronik dan sifat transisi spin kompleks dapat memprediksi energi dan geometri senyawa mempelajari termokimia reaksi (Pongajow, Juliandri, & Hastiawan, 2017)

2.11 Molecular Docking

Molecular docking atau penambatan molekul salah satu metode *in silico* paling populer dan sukses berbasis struktur, dengan tujuan memprediksi interaksi terjadi antara molekul dan target biologis. Metode berbasis struktur yang bergantung pada informasi yang diperoleh dari pengetahuan tentang struktur 3D target yang diamati proses docking yang dilakukan tanpa mengetahui letak sisi aktif atau tempat penambatan dari reseptor (Pradani et al., 2021).

Penambatan molekul merupakan metode komputasi untuk memprediksikan posisi antara reseptor biasanya berupa protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA) dan ligan untuk mengetahui afinitasnya, afinitas dan interaksi ikatan antara ligan dengan protein dapat diprediksi pada posisi terbaik (RASYID & Purwono, 2019).

2.12 Validasi Penambatan Molekul

Validasi penambatan molekul dalam aplikasi autodock dengan cara penambatan ulang ligan alami terhadap protein target. Konformasi dan tempat ligan berinteraksi di tentukan dengan pengaturan gridbox. Validasi penambatan molekul bertujuan untuk mendapatkan pengaturan

metode yang valid. (Muttaqin, 2019). Dalam bioinformatika RMSD adalah ukuran deviasi rata-rata akar kuadrat dari posisi atom, dalam studi konformasi RMSD digunakan untuk mengukur kesamaan koordinat dalam struktur 3D. RMSD biasanya digunakan untuk ukuran kuantitatif kesamaan dua molekul atau lebih, dalam penambatan molekul RMSD berguna untuk mempelajari konfigurasi vektor ligan ketika terikat pada makromolekul dengan melihat tumpang tindih hasil penambatan ulang, semakin rendah nilai RMSD maka semakin baik model struktur dengan struktur aslinya. (Zubair, Maulana, & Mukaddas, 2020).

2.13 Autodock

AutoDock merupakan aplikasi penambatan molekul otomatis, digunakan untuk memprediksi bagaimana ligan dapat berikatan dengan reseptor struktur 3D yang diketahui. AutoDock terdiri dari dua program, autodock melakukan penambatan molekul ligan ke satu set kisi yang menggambarkan protein target, autogrid untuk menghitung kisi-kisi ini. Selain menggunakannya untuk penambatan molekul, grid afinitas atom dapat divisualisasikan. (Narko, Permana, Prasetiawati, Soni, & Khairiyah, 2017)

2.14 Molecular Dinamika

Dinamika molekul merupakan metode yang dapat memprediksi bagaimana kestabilan interaksi senyawa dengan reseptor berdasarkan waktu tertentu. Simulasi dinamika molekul merupakan suatu simulasi secara virtual yang dapat digunakan untuk melihat interaksi antar molekul secara fleksibel. Tujuannya adalah untuk mengamati kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor target yang dikondisikan mendekati keadaan fisiologis tubuh dalam rentang waktu tertentu. (Tujuan et al., 2019)

Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atom seperti posisi dan kecepatan. Dinamika molekul mensimulasikan molekul – molekul yang saling menarik, mendorong, dan menabrak satu sama lain. Simulasi ini dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak AMBER dan Gromacs pada komputer dengan OS *Linux*. (Fauzi, 2019)

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Metodologi yang digunakan pada penelitian ini meliputi metode docking dan simulasi dinamika molekul. Tahapannya antara lain persiapan ligan, persiapan reseptor, validasi metode docking, simulasi docking senyawa uji dengan reseptor, simulasi dinamika molekul, interpretasi hasil, serta prediksi toksisitas terhadap senyawa uji.

Persiapan ligan menggunakan aplikasi Chem Office 2014 meliputi pemodelan struktur 2D dan 3D, kemudian dilakukan optimasi geometri ligan uji dengan metode Density Functional Theory (DFT), basis set 6-31G dan fungsi B3LYP menggunakan aplikasi Gaussian 09, lalu penentuan sifat fisikokimianya. Persiapan reseptor target dengan mempersiapkan struktur 3D Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) yang diunduh dari www.rcsb.org dengan kode PDB ID 5X23 dan dilakukan perbaikan terhadap reseptor tersebut.

Validasi metode docking antara Angiotensin Reseptor (AR) dan ligan alami menggunakan aplikasi Autodock versi 4.2.6. Interpretasi hasil dilihat dari nilai RMSD, dikatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Selanjutnya dilakukan simulasi docking antara Angiotensin-II Reseptor (ARB) dan senyawa uji menggunakan aplikasi Autodock versi 4.2.6 dengan parameter yang sudah tervalidasi, kemudian dilakukan interpretasi hasil antara lain nilai ΔG (energi bebas ikatan), nilai K_i (konstanta inhibisi) dan interaksi ikatan yang terbentuk antara ligan an reseptor.

Senyawa terbaik hasil dari simulasi docking digunakan untuk simulasi dinamika molekul menggunakan aplikasi AMBER versi 18 untuk melihat kestabilan afinitas reseptor dengan ligan meliputi tahapan minimisasi, pemanasan dengan suhu 310 K dan produksi selama 50 ns yang mensimulasikan pada keadaan yang mendekati fisiologis tubuh manusia, kemudian dilakukan interpretasi hasil antara lain RMSD, RMSF, ikatan hydrogen dan MMGBSA. Kemudian tahap terakhir dilakukan prediksi toksisitas terhadap masing-masing ligan untuk memprediksi sifat toksisitas ligan tersebut.