

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Tekanan darah merupakan ukuran kekuatan yang digunakan jantung untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Menurut *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), tekanan darah diklasifikasi menjadi empat kategori yaitu tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi tingkat 1 dan hipertensi tingkat 2. Klasifikasi tekanan darah lebih jelasnya dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah pada Usia ≥ 18 tahun

Sumber : (Benjamin et al., 2019; Dipro et al., 2020)

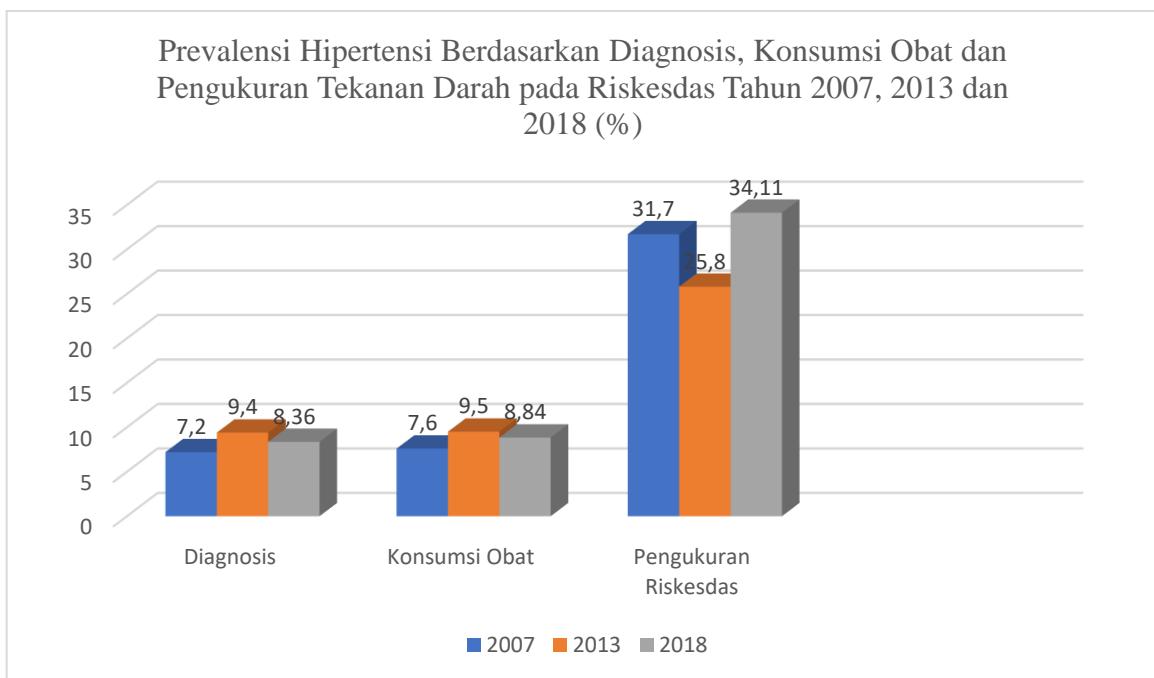
| Klasifikasi | Tekanan Darah (mmHg) | |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| | Sistolik | Diastolik |
| Normal | <120 | atau <80 |
| Pre-hipertensi | 120-129 | atau 80-89 |
| Hipertensi, tingkat 1 | 130-139 | atau 80-89 |
| Hipertensi, tingkat 2 | ≥ 140 | atau ≥ 90 |

Hipertensi atau dikenal dengan tekanan darah tinggi merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah secara berkelanjutan (Dipro et al., 2020). Menurut AHA/ACC hipertensi merupakan faktor risiko utama pada penyakit jantung dan stroke (Benjamin et al., 2019). Hipertensi apabila tidak terdeteksi sejak awal dapat menjadi kondisi paling umum yang menyebabkan gagal ginjal bahkan kematian apabila pengobatannya pun tidak tepat (James et al., 2014). Hipertensi didefinisikan sebagai suatu keadaan ketika tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, hasil tersebut didapat setelah pemeriksaan berulang (Unger et al., 2020). Namun berdasarkan pedoman ACC/AHA definisi hipertensi mengalami perubahan dari tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg menjadi $\geq 130/80$ mmHg (Benjamin et al., 2019). Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan prevalensi yang cukup pesat.

Peningkatan prevalensi hampir terjadi diseluruh dunia. Berdasarkan estimasi dari *World Health Organization* (WHO) dari total penduduk dunia prevalensi hipertensi secara global sebesar 22%. Berdasarkan jumlah tersebut yang melakukan upaya pengendalian hipertensi kurang dari seperlimanya (Kemenkes RI, 2019). Prevalensi hipertensi sebesar 49% pada laki-laki dan 42,8% pada perempuan yang merupakan penduduk Amerika yang berusia 20 tahun keatas. Data tersebut mengalami kenaikan yang awalnya pada tahun 2013 sebesar 46% dari seluruh penduduk di Amerika. Dari prevalensi tersebut setara dengan 116,4 juta orang dewasa berusia 20 tahun di Amerika memiliki hipertensi (Benjamin et al., 2019). Berdasarkan data global prevalensi tertinggi dimiliki oleh wilayah Afrika dengan prevalensi sebesar 27%, disusul oleh wilayah Mediterania Timur sebesar 26%. Posisi ketiga dengan prevalensi sebesar 25% ditempati oleh Asia Tenggara dan 23% ditempati oleh Eropa di posisi keempat diikuti Pasifik

Barat dengan prevalensi 19%. Untuk amerika sendiri diposisi keenam dengan prevalensi sebesar 18% (WHO, 2019)

Indonesia mengalami peningkatan prevalensi hipertensi hampir di seluruh provinsi. Penentuan prevalensi hipertensi di Indonesia dilakukan berdasarkan tiga jenis metode yaitu diagnosis, konsumsi obat dan pengukuran pada Riskesdas. Hasil pengumpulan data pada penduduk yang dilakukan oleh Riskesdas pada tahun 2018 menunjukkan terjadi peningkatan dari yang awalnya 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,11% pada tahun 2018. Kecenderungan peningkatan prevalensi secara nasional bahkan telah terjadi dari tahun 2007 (Riskesdas, 2018). Data peningkatan prevalensi dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Prevalensi Hipertensi menurut Riskesdas Tahun 2007, 2013 dan 2018 (%)

Sumber : (Riskesdas, 2018)

Hasil pengukuran prevalensi hipertensi oleh Riskesdas di Indonesia pada penduduk yang berusia ≥ 18 tahun menunjukkan provinsi Kalimantan Selatan memiliki prevalensi tertinggi yaitu sebesar 44,13%. Pada posisi kedua diikuti oleh Jawa Barat sebesar 39,60% dan 39,30% ditempati oleh Kalimantan Timur di peringkat ketiga. sebagai provinsi yang memiliki prevalensi hipertensi terendah yaitu Provinsi Papua dengan prevalensi hipertensi sebesar 22,2% (Riskesdas, 2018).

2.1.1. Etiologi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi digolongkan menjadi 2 jenis yaitu hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer atau esensial umumnya disebabkan oleh etiologic yang tidak

diketahui. Persentase dari hipertensi tipe primer lebih besar dibandingkan hipertensi sekunder yaitu sebesar 90%. Pada patogenesis hipertensi esensial terdapat banyak mekanisme potensial yang ikut berkontribusi, salah satunya yaitu faktor genetik. Ketidakseimbangan natrium atau jalur pengatur tekanan darah lainnya sebagai faktor genetik diduga berperan dalam meningkatkan terjadinya hipertensi primer. Hipertensi primer dapat dikendalikan, namun tidak dapat disembuhkan (Dipiro et al., 2020).

Hipertensi sekunder memiliki persentase lebih kecil yaitu hanya 10% dibandingkan hipertensi primer. Menurut Dipiro *et.al* kondisi medis menjadi salah satu penyebabnya seperti penyakit penyerta atau konsumsi obat-obatan tertentu. Penyebab sekunder paling umum disebabkan oleh disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronik atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) atau penyakit renovascular. Sedangkan untuk obat atau produk lain dapat menyebabkan hipertensi sekunder baik secara langsung maupun tidak langsung. Contoh obat yang menyebabkan hipertensi sekunder yaitu Amfetamin, Kortikosteroid, Calcineurin inhibitor, Dekongestan, Testosteron Anti inflamasi Non Steroid, Alkaloid ergot serta agen perangsang *eritropoiesis*. Hipertensi ini dapat dikurangi dan memiliki potensi dapat disembuhkan (Dipiro et al., 2020).

2.1.2. Patofisiologi Hipertensi

Dalam keadaan normal, tekanan darah arteri berfluktuasi sepanjang hari mengikuti ritme jantung. Namun, dalam keadaan abnormal terjadi perubahan fluktuasi dari tekanan darah arteri. Tekanan darah arteri merupakan tekanan darah dalam dinding arteri dengan satuan pengukuran milimeter air raksa (mmHg). Ukuran atau nilai tekanan darah arteri dibagi menjadi dua ukuran yaitu tekanan darah sistolik atau *Systolic Blood Pressure* (SBP) dan tekanan darah diastolik atau *Diastolic Blood Pressure* (DBP). SBP menunjukan tekanan saat jantung berkontraksi untuk memompa darah ke seluruh tubuh, sedangkan DBP merupakan tekanan saat otot jantung berelaksasi sebelum kembali memompa darah (Dipiro et al., 2020).

Patofisiologi hipertensi dapat disebabkan karena adanya disfungsi pada sistem *Renin-Angiotensin Aldosteron* (RAAS), vasodepressor, gangguan sistem saraf, gangguan pada *autoregulasi* perifer atau gangguan pada natrium, kalsium dan hormon natriuretic (Dipiro et al., 2020; Katzung, 2018). RAAS berperan dalam mengatur regulasi keseimbangan natrium, volume cairan eksternal, resistensi vaskular sistemik, resistensi ginjal. Jadi adanya disfungsi RAAS mempengaruhi tekanan darah arteri. RAAS memiliki peranan penting dalam patofisiologi hipertensi. Komponen di dalamnya adalah dapat berupa renin, angiotensin, *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan angiotensin II yang dapat ditemukan di dalam otak

dan berbagai jaringan perifer, salah satunya jantung dan ginjal (Harrison-Bernard, 2009; Nguyen et al., 2002; Victor, 2005).

Patofisiologi hipertensi melalui sistem renin angiotensin diperantarai oleh enzim renin dan angiotensinogen. Dalam tubuh renin disintesis dan berada dalam keadaan inaktif berupa prorenin yang berada dalam juktaglomerulus ginjal (Sel JG) dan memprosesnya menjadi bentuk renin yang aktif yang kemudian disimpan dalam granula sekretorik dewasa. (Putri, 2014; Toreh et al., 2012). Mekanisme peningkatan tekanan darah dimulai ketika terjadi penurunan konsentrasi NaCl dalam tubulus distal yang dapat mempengaruhi tekanan darah arteri, sehingga pengiriman NaCl ke sel-sel makula densa akan berkurang. Hal tersebut akan mersangang sel-sel makula densa dan sel mesangium untuk mengirimkan sinyal ke sel JG yang akan memicu pelepasan renin (Aoyagi et al., 2008; Peti-Peterdi et al., 2004). Adanya faktor pendorong seperti stress dapat meningkatkan produksi hormone katekolamin yang dapat meningkatkan pelepasan renin dengan merangsang saraf simpatis pada arteriol aferen yang dapat mengaktifkan sel-sel JG. Peningkatan pelepasan renin akan menyebabkan produksi renin yang berlebihan dalam sirkulasi (Paul et al., 2006; Toreh et al., 2012). Renin berlebih yang telah dilepaskan akan ditangkap oleh jaringan atau substrat berupa angiotensinogen di dalam sirkulasi pembuluh darah melalui pengikatan yang tidak spesifik. Pengikatan tersebut akan mengaktifkan renin (Paul et al., 2006; Schweda et al., 2007).

Renin yang teraktivasi akan memecah angiotensinogen tersebut menjadi angiotensin I (dekapetida) yang akan dikonversi oleh ACE secara cepat menjadi angiotensin II (oktapeptida). Angiotensin II sebagai produk dari sistem RAAS kemudian akan berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe I (AT-1) yang berada pada sel-sel otot polos pembuluh darah. AT-1 ini merupakan salah satu yang memperantarai terjadinya vasokonstriksi. Angiotensin yang bersirkulasi dapat merangsang sintesis aldosterone dari korteks adrenal. Hal tersebut dapat menyebabkan penyerapan kembali air dan natrium yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan volume plasma, resistensi perifer total dan tekanan darah meningkat.

2.1.3. Terapi Hipertensi

Pengobatan hipertensi bertujuan untuk mencegah dan menurunkan probabilitas kesakitan, komplikasi dan kematian. Terapi hipertensi dapat dikelompokan menjadi dua yaitu terapi farmakologis dan terapi non-farmakologis (Dipiro et al., 2020). Sebelum ditetapkan terapi yang diperlukan untuk pengobatan hipertensi, dilakukan pengkajian awal terlebih dahulu. Adapun pengkajian awal tersebut meliputi penentuan adanya faktor risiko, komorbiditas dan target yang

akan diobati (Kandarini, 2017). Adapun terapi farmakologi antihipertensi dapat dilihat pada Tabel 2.2 dibawah ini.

Tabel 2.2 Terapi Farmakologi Antihipertensi Lini Pertama

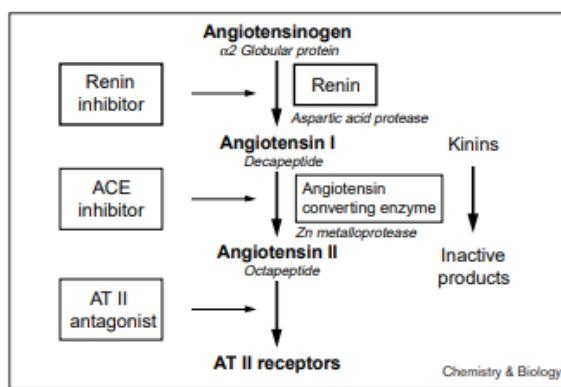
Sumber : (Dipiro et al., 2020)

| Subkelas | Obat (Nama Paten) | Rentang dosis (mg/hari) | Frekuensi sehari | Referensi |
|--|--|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <i>Inhibitor Renin</i> | | | | |
| | <i>Aliskiren (Rasilez)</i> | 150-300 | 1 atau 2 | (PIONAS) |
| <i>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor</i> | | | | |
| - | Benazepril (Lotensin) | 10-40 | 1 atau 2 | |
| | Captopril (Capoten) | 12,5-150 | 2 atau 3 | |
| | Enalapril (Vasotec) | 5-40 | 1 | |
| | Fosinopril (Monopril) | 10-40 | 1 | |
| | Lisinopril (Prinivil, Zestrill) | 10-40 | 1 atau 2 | |
| | Moexipril (Univasc) | | | |
| | Perindopril (Aceon) | 7,5-30 | 1 atau 2 | |
| | Quinapril (Accupril) | 4-16 | 1 | |
| | Ramipril (Altace) | 10-80 | 1 atau 2 | |
| | Trandolapril (Mavik) | 2,5-10 1-4 | 1 atau 2 1 | |
| <i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i> | | | | |
| - | Azilsartan (Edarbi) | 40-80 | 40-80 | |
| | Candesartan (Atacand) | 8-32 | 8-32 | |
| | Eprosartan (Teveten) | 600-800 | 600-800 | |
| | Irbesartan (Avapro) | 150-100 | 150-100 | |
| | Losartan (Cozaar) | 50-100 | 50-100 | |
| | Telmisartan (Micardis) | 20-40 | 20-40 | |
| | Olmesartan (Benicar) | 20-80 | 20-80 | |
| | Valsartan (Diovan) | 80-320 | 80-320 | |
| <i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i> | | | | |
| Dihydropyridine | Aliskiren (Norvasc) | 2,5-10 | 1 | |
| | Felodipine (Plendil) | 5-20 | 1 | |
| | Nifedipine long-acting (Afeditab CR Adalat CC, Nifediac CC, Nifedical XL, Procardia XL), Nisoldipine (Sular) | 30-90 10-40 | 1 | (Dipiro et al., 2020) |
| NonDihydropyridine | Diltiazem extended release (Cardizem LA, Matzim LA) | 180-480 | 1 | |
| | Verapamil sustained release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) | 180-420 | (pagi atau malam) | |
| | Verapamil chronotherapeutic oral drug absorption system (Verelan PM) | 100-400 | 1 atau 2 1 (malam) | |
| <i>B-blocker</i> | | | | |
| Cardio selective | Atenolol (Tenormin) | 25-100 | 1 atau 2 | |
| | Betaxolol (Kerlone) | 5-20 | 1 | |
| | Bisoprolol (Zebeta) | 2,5-10 | 1 | |
| | Metoprolol tartrate (Lopressor) | 100-200 | 2 | |
| | Metoprolol succinate extended release (Toprol XL) | 50-200 | 1 | |
| | Nebivolol (Bystolic) | 5-20 | 1 | |
| Nonselective | Nadolol (Corgard) | 40-120 | 1 | |
| | Propranolol (Inderal) | 160-480 | 1 | |

| | | | |
|--|--|-----------------------------|-------------|
| | Propranolol long acting (Inderal LA, Inderal XL, InnoPran XL) Timolol (Blocadren) | 80-320 | 2 |
| | | 10-40 | 1 |
| <i>Mixed α- and β- blockers</i> | Carvedilol (Coreg) Carvedilol phosphate (Coreg CR) Labetalol (Normodyne, Trandate) | 12,5-50 20-80 200-800 | 2 1 2 |

2.2 Inhibitor Renin

Inhibitor renin merupakan salah satu pilihan terapi hipertensi. Renin disebut juga sebagai enzim protease aspartik yang hanya terikat pada satu jenis substrat yaitu angiotensinogen. Enzim renin sebagai protease asam yang mengkatalis pelepasan hidrolitik angiotensin I (decapeptida) dari ujung terminal angiotensinogen. Renin berada di dalam sel jukstaglomerulus ginjal. Fungsi enzim renin adalah untuk meningkatkan tekanan darah. Selain itu, enzim renin juga biasanya diperiksa untuk menilai ada tidaknya gangguan pada fungsi ginjal (Novita Indra, 2009). Di dalam tubuh, enzim renin tidak bekerja sendirian. Untuk mengatur tekanan darah, enzim renin bekerja sama dengan hormon aldosteron dan angiotensin, lalu membentuk suatu sistem yang dinamakan renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Kerja RAAS ini melibatkan berbagai organ, di antaranya ginjal, paru-paru, dan otak (Allikmets, 2007). Renin sebagai komponen dari RAAS memiliki peran yang cukup penting dalam mengatur volume cairan tubuh dan tekanan darah. Produksi dan aktivitas renin yang berlebihan akan menyebabkan meningkatnya tekanan darah.

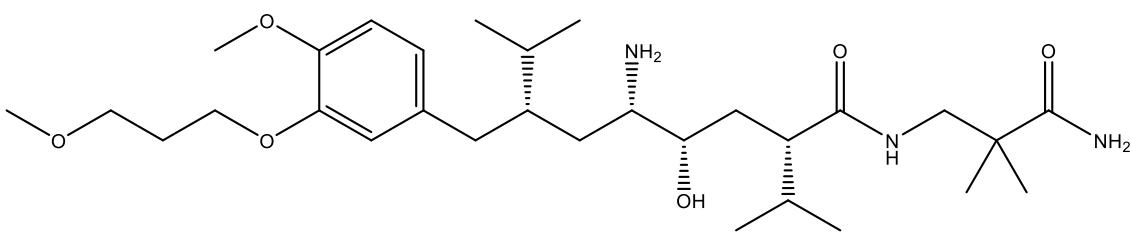


Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Antihipertensi pada RAAS

Sumber: (Rahuel et al., 2000)

Pengobatan hipertensi dengan *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEi) maupun *angiotensin receptor blockers* (ARB) banyak digunakan. Namun, kedua golongan obat tersebut belum sepenuhnya efektif karena meningkatkan efek supresi RAAS yang inkomplit. Hal ini

disebabkan karena kedua obat tersebut hanya memutuskan mekanisme timbal balik yang mengatur RAAS (Toreh et al., 2012). Inhibitor renin merupakan pilihan yang dapat pemblok pada level tertinggi RAAS yaitu dengan memblok angiotensin I dan II (Gambar 2.2). Hal tersebut menyebabkan tidak adanya aktivitas yang terjadi pada angiotensin tipe 1 (AT-1) (Allikmets, 2007). Inhibitor renin mengalami perkembangan yang cukup baik karena dapat bekerja secara langsung dengan efek samping yang rendah, sehingga lebih efektif dalam menghambat aktivitas RAAS. Inhibitor renin pada awalnya berupa inhibitor peptida yang mengandung asam statin. Inhibitor renin pertama ini memiliki efektivitas seperti ACEi dengan pemberian parenteral (Müller & Luft, 2006). Inhibitor lainnya yang telah dikembangkan yaitu remikiren, zankiren dan enalkiren. Obat-obat tersebut diberikan secara oral. Namun, obat-obat tersebut memiliki aktivitas antihipertensi yang lemah karena bioavailabilitasnya masih dibawah 2%, sehingga penggunaannya secara klinis masih sangat terbatas (Müller & Luft, 2006; Pilz et al., 2005).



Gambar 2.3 Struktur senyawa aliskiren

(Sumber : Pubchem, 2005)

Aliskiren merupakan obat yang digunakan secara oral pertama yang efektif sebagai inhibitor renin. Aliskiren juga merupakan inhibitor non peptide yang memiliki rumus bangun $C_{30}H_{53}N_3O_6$. Gambar 2.3 menunjukan struktur senyawa aliskiren. Aliskiren bekerja dengan menginhibisi renin sehingga dapat menghambat pemecahan angiotensinogen menjadi angiotensin I dan angiotensin II. Aliskiren dikatakan efektif karena memiliki bioavailabilitas yang baik dengan afinitas tinggi. Daya inhibisi aliskiren terhadap renin cukup kuat ($IC_{50} = 0,6$ nM) (Bell et al., 2003; Gradman et al., 2005; Müller & Luft, 2006; Pilz et al., 2005). Aliskiren bekerja pada tempat terjadinya proteolitik angiotensinogen yaitu pada celah diantara penyusun renin (Toreh et al., 2012). Selain itu aliskiren juga tidak mempengaruhi metabolisme bradikinin dan dalam sirkulasi tidak terjadi peningkatan konsentrasi angiotensin II (Gradman et al., 2005).

2.3 Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.))

Indonesia negeri yang kaya akan keanekaragaman hayati, Indonesia mempunyai lebih dari 30,000 spesies tanaman dan 940 spesies yang diketahui bersifat sebagai obat atau digunakan

sebagai bahan obat. Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pada umumnya ramuan obat tradisional tersebut berasal dari tumbuhan. Namun, selain berasal dari tumbuhan juga terdapat beberapa obat tradisional yang berasal dari hewan dan mineral. Berdasarkan Riskesdas tahun 2010 menunjukkan bahwa terdapat 59,12% penduduk Indonesia yang pernah mengkonsumsi jamu. Terdapat 30,40% rumah tangga yang memanfaatkan pelayanan kesehatan tradisional baik dengan alat maupun ramuan (Kemenkes RI, 2017).

Salah satu tanaman obat yang sering digunakan yaitu herba pegagan. Herba pegagan atau *Centella asiatica* (L.) merupakan salah satu tanaman obat yang telah digunakan sejak dahulu terutama di wilayah Asia Tenggara dan India. Herba pegagan berasal dari daerah Asia tropik dan tumbuh di berbagai Negara seperti Filipina, Cina, India, Sri Lanka, Madagaskar, Afrika, dan Indonesia. Di Indonesia herba pegagan memiliki nama yang berbeda-beda. Di daerah Sumatera herba pegagan dikenal dengan sebutan daun kaki kuda (Melayu), dan pugago (Minangkabau). Nama lain herba pegagan di daerah Jawa dikenal dengan antanan gede, cowet gompeng (Sunda), kerok batok, panigowang, calinan rambut (Jawa), gan-gagan (Madura). Di Nusa tenggara dan Sulawesi herba pegagan biasa disebut bebele (Sasak), panggaga (Bali), wisu-wisu (Makassar) dan di daerah timur Indonesia, herba pegagan dikenal dengan istilah komoditi manora (Ternate, Maluku) dan sandhangan (Irian) (Kemenkes RI, 2017)

2.3.1. Taksonomi

Berdasarkan klasifikasi taksonomi, herba pegagan termasuk ke dalam kerajaan *Plantae* dengan divisi *Spermatophyta* dan *Angiospermae* sebagai sub divisinya. Herba pegagan merupakan kelas *Dicotyledonae* dan termasuk ordo *Umbellales*. Tanaman herba pegagan termasuk kedalam keluarga *Umbelliferae* (*Apiaceae*) dengan genus *Centella*. Untuk spesiesnya sendiri, herba pegagan termasuk kedalam *asiatica*. Maka dari itu nama lain herba pegagan yaitu *Centella asiatica* (L.).(Susetyani et al., 2020). Gambar 2.4 menunjukkan bentuk dan rupa dari herba pegagan.



Gambar 2.4 Tanaman Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.)).

Sumber : (Susetyani et al., 2020)

2.3.2. Morfologi dan Anatomi

1. Morfologi dan Anatomi Daun

Herba pegagan memiliki daun berwarna hijau tua. Terdapat rambut-rambut di permukaan bawah sedangkan bagian permukaan atasnya halus. Rambut-rambut di permukaan bawah berwarna putih. Rambut-rambut putih tersebut yaitu *trikoma* daun yang merupakan modifikasi dari jaringan epidermis. Bentuk ujung daun herba pegagan membulat dengan tepi daun bergerigi. Daun herba pegagan tersusun dalam roset dan terdiri atas 2-10 daun serta termasuk kedalam daun tunggal. Pangkal daun herba pegagan tumpu dengan susunan tulang daunnya menjari. Helaian daunnya berbentuk oval atau berbentuk ginjal dengan lebar dan bundar garis tengah 1-7 cm serta daging daunnya perkamen atau *perkamenteus*. Herba pegagan memiliki daun yang bertangkai panjang antara 10-15 cm. biasanya daun yang tumbuh dan menyertai setiap tangkai berjumlah lima buah (Kemenkes RI, 2016; Susetyani et al., 2020).

Apabila dilihat secara penampang melintang dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) terdapat tiga jaringan utama pada anatomi daun herba pegagan. Adapun tiga jaringan utama tersebut yaitu jaringan pelindung, jaringan dasar serta berkas pengangkut. Lebih lengkapnya pada daun herba pegagan terdapat jaringan epidermis bawah dan atas, berkas pengangkut, *xylem*, *floem* serta jaringan korteks. Hasil modifikasi epidermis pada daun pegagan menurut hasil penelitian Susetyani *et al*, terdapat stomata yang memiliki bagian-bagian berupa *porus*, sel penjaga dan sel tetangga. Hasil tersebut terlihat pada pengamatan dengan menggunakan Mikroskop Binokuler dan SEM. Selain stomata, terdapat trikoma seperti benang untuk mengurangi penguapan dan melindungi tumbuhan dari cahaya yang berlebihan (Susetyani et al., 2020).

2. Morfologi dan Anatomi Petiol (Petiolus)

Herba pegagan memiliki tangkai dengan tekstur agak lunak atau tidak berkayu serta berair dengan panjang hingga 50 mm. Warna tangkai pada bagian pangkal kemerahan dengan bagian ujung mendekati helaian daun berwarna hijau. Terdapat tonjolan pada permukaan petiol herba pegagan. Maka, bentuknya tidak terlihat bulat melainkan terdapat bagian yang menjorok apabila diamati secara melintang. Apabila dilihat secara penampang melintang, hasil pengamatan pada anatomi petiol tampak terdapat tiga jaringan utama berupa jaringan pelindung, jaringan dasar dan berkas pengangkut. (Susetyani et al., 2020).

3. Morfologi dan Anatomi Stolon

Herba pegagan merupakan tanaman yang memiliki rimpang pendek dan stolon-stolon yang merayap dengan panjang 10-80 cm. Stolon pada herba pegagan berwarna hijau kemerahan. Tekstur stolon herba pegagan berair dan agak lunak atau tidak berkayu. Hasil anatomi stolon herba pegagan sama hal seperti hasil anatomi pada bagian daun yaitu terdapat tiga jaringan utama. Ketiga jaringan utama tersebut yaitu jaringan pelindung, jaringan dasar dan berkas pengangkut. Secara lebih rinci bagian-bagian dari stolon berupa epidermis, korteks, berkas pengangkut, *porus*, *xylem* dan *floem* (Susetyani et al., 2020).

4. Morfologi dan Anatomi Akar

Sistem perakaran herba pegagan yaitu akar tunggang. Akar tunggang tersebut merupakan jenis akar yang pada bagian Lembaga tumbuh terus membentuk akar pokok yang bercabang – cabang menjadi akar yang lebih kecil. Setiap bonggol herba pegagan akan mengeluarkan akar. Secara lengkapnya, bagian akar dari herba pegagan terdapat akar lembaga, cabang akar, pangkal akar dan ujung akar. Anatomi akar herba pegagan apabila dilihat secara melintang terdapat jaringan pelindung, jaringan dasar dan berkas pengangkut sebagai jaringan utama. Lebih lengkapnya, akar anatomi dari akar herba pegagan memiliki bagian yang disebut epidermis, korteks, berkas pengangkut, *xylem* serta *floem*. Hasil pengamatan anatomi yang dilakukan oleh Susetyani *et.al* tersebut dapat dilihat pada preparat segar maupun dengan pewarnaan Safranin dengan pengamatan menggunakan SEM (Susetyani et al., 2020).

5. Morfologi Bunga

Herba pegagan memiliki bunga berwarna putih atau merah muda (Susetyani et al., 2020). Pada beberapa penelitian seperti yang dilakukan oleh Sutardi pada tahun 2016 menunjukkan bahwa bunga herba pegagan berwarna hijau dan hijau kuning (Sutardi, 2016). Susunan bunga pada herba pegagan tersusun berupa payung bunga tunggal atau 3-5 helai keluar dari ketiak daun. Sebagai agen reproduksi, bunga memiliki benang sari atau kepala putik. Secara rincinya bagian dari bunga herba pegagan terdiri dari kelopak bunga, mahkota bunga dan tangkai bunga yang berukuran 5-50 mm (Susetyani et al., 2020).

2.3.3. Kandungan Kimia

Penentuan kandungan dan profil senyawa kimia pada herba pegagan dapat dilakukan dengan beberapa metode. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Maruzy (Maruzy, 2020) penggunaan metode KLT dikarenakan metode ini efektif terutama pada *profiling* dan penentuan

sidik jari komponen kimia pada tanaman tersebut. Berdasarkan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa bioaktif utama pada herba pegagan merupakan senyawa terpenoid. Hasil tersebut dibuktikan dengan terbentuknya respon positif berupa bercak berwarna merah ketika dilakukan penambahan reagen *Lieberman-bouchardat*.

Hasil yang sama juga dibuktikan oleh beberapa penelitian lain seperti penelitian yang dilakukan Manjula S. Bandara 2010 dan diperkuat oleh hasil yang dilakukan Puziah *et.al* pada tahun 2011. Berdasarkan penelitian tersebut menyebutkan bahwa triterpenoid merupakan senyawa bioaktif yang utama terkandung dalam herba pegagan (Bandara et al., 2011; Hashim et al., 2011). Selain itu terdapat steroid yang terkandung dalam herba pegagan ditandai dengan terbentuknya warna merah pada penambahan reagen *Lieberman-buochardat*.

Herba pegagan juga mengandung senyawa golongan flavonoid seperti kuersetin, rutin (Sangwan et al., 2013), patuletin, apigenin, mirisetin, kastiliferol, kastilisetin (Chandrika & Prasad Kumara, 2015), kaempferol (Devkota et al., 2010), katekin dan astragalin (Mustafa et al., 2010). Hasil identifikasi lainnya yaitu herba pegagan mengandung seskuiterpen seperti arjunolic acid dan caryophyllene epoxide (Azerad, 2016). Senyawa uji yang termasuk golongan monoterpen diantaranya yaitu borneol, camphene, carveol dan untuk golongan saponin yaitu madecassoside, centellasaponin B, centellasapogenol A, centellasaponin A (Azerad, 2016).

II.3.4. Aktivitas Farmakologi

Aktivitas farmakologi dari herba pegagan cukup beragam, diantaranya yaitu :

1. **Antihipertensi**

Berdasarkan hasil penelitian, kandungan terpenoid dari herba pegagan terbukti menunjukkan efek hipotensi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan efek hipotensi lebih tinggi dan lebih signifikan dibandingkan captopril (Harwoko et al., 2014). Efek antihipertensi terbukti dari pemberian intragastrik 30 mg/kg/hari asam asiatik sebagai senyawa dari herba pegagan selama 4 minggu. Pemberian asam asiatik tersebut terbukti dapat menormalkan tekanan darah arteri dan rata-rata detak jantung tikus (Nadia et al., 2019).

2. **Antihiperglykemia**

Berdasarkan beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa herba pegagan memiliki aktivitas antihiperglykemik (Nadia et al., 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* pada tahun 2018 menunjukkan senyawa asam asiatik dari herba pegagan dapat melindungi dari nefropati diabetik melalui penghambatan stress oksidatif dan jalur pensinyalan JNK. Selain itu, asam asiatik juga memiliki mekanisme kerja

menormalkan plasma glukosa dan kadar insulin pada hewan uji tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Ramachandran et al., 2013)

3. Kardioprotektif

Telah dibuktikan pada beberapa penelitian ekstrak herba pegagan memiliki efek perlindungan terhadap jantung dengan cara melawan hipertrofi jantung dan iskemia miokard. Senyawa asam asiatik dari herba pegagan dapat melemahkan hipertrofi miosit jantung yang diinduksi angiotensin-II. Adanya induksi oleh ligase arteri koroner oleh senyawa asam asiatik juga dapat meningkatkan fungsi jantung dan menghambat hipertrofi jantung (Huo et al., 2016)

4. Antioksidan

Antioksidan berperan dalam merevitalisasi peredaran darah ke otak menjadi lancar, meningkatkan daya ingat serta melindungi sel-sel otak dari kerusakan oksidatif akibat radikal bebas. Kandungan triterpenoid berupa asiatikosida pada herba pegagan memiliki aktivitas antioksidan berdasarkan hasil penelitian (Anggraini et al., 2014).

Kandungan flavonoid berupa castilliferol dan castilicetin dari herba pegagan juga memiliki aktivitas antioksidan (Subban et al., 2008).

2.4 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul merupakan salah satu metode yang dapat digunakan dalam *Structure Based Drug Design* atau sering disebut dengan SBDD. SBDD adalah rancangan obat berdasarkan pada struktur target target kerja yang bertanggung jawab atas toksisitas dan aktivitas suatu senyawa di dalam tubuh telah diketahui (informasi target kerja target telah diketahui) (Surabhi & Singh, 2018). Dalam SBDD, struktur protein target diketahui dan interaksi atau bio-afinitas untuk semua senyawa yang diuji dihitung setelah proses penambatan molekul, untuk merancang molekul obat baru, yang menunjukkan interaksi yang lebih baik dengan protein target SBDD berjalan melalui beberapa siklus sebelum lead yang dioptimalkan mencapai uji klinis (Jamal Gilani, 2017)

Penambatan molekul dapat digunakan untuk memprediksi pose ligan dalam target kerja dengan tingkat akurasi yang tinggi. Selain itu penambatan molekul juga dapat digunakan untuk mempelajari dan memodelkan interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul (Ferreira et al., 2015). Berbagai macam proses pengembangan obat banyak dilakukan dengan menggunakan penambatan molekul. Tujuan utama penambatan molekul diantaranya yaitu untuk memprediksi pola pengikatan ligan aktif, menemukan senyawa baru dari ligan dengan skrining virtual dan HKSA, dan memprediksi afinitas pengikatan antara molekul kecil (ligan)

dengan makromolekul (target). Beberapa *software* yang dapat digunakan untuk melakukan penambatan molekul diantaranya yaitu *AutoDock*, *dock*, *flex*, *PLANTS* dan lain-lain ((Dias & de Azevedo Jr., 2008; Farkhani, 2012; Ruvinsky & Kozintsev, 2006)

2.4.1. Tahapan Penambatan Molekul

Terdapat dua tahapan dalam penambatan molekul yaitu :

1. Pencarian Algoritma

Pencarian algoritma merupakan salah satu tahapan atau aspek penting dari penambatan molekul untuk menentukan pose yang optimal dari suatu ligan terhadap target kerja, sehingga didapat pose paling stabil dari kompleks ligan-target kerja yang terbentuk. Ikatan yang terbentuk akibat dari gugus fungsional dari ligan yang berinteraksi dengan residu asam amino target kerja (Farkhani, 2012). Metode pencarian terbagi menjadi metode sistematis dan stokastik. Metode pencarian sistematik bersifat deterministik dengan mengambil sampel pada interval yang telah ditentukan. Sedangkan metode pencarian stokastik hasil pencarinya bervariasi dikarenakan prosesnya dilakukan secara berulang menyebabkan terjadinya perubahan acak pada status variable sampai kriteria terminasi ditentukan (Sousa et al., 2006).

2. Scoring

Fungsi *scoring* dapat digunakan untuk memperkirakan afinitas ikatan antara makromolekul dengan ligan. Molekul yang lebih kecil memiliki afinitas terhadap makromolekul. Senyawa aktif yang memiliki skor tertinggi ditetapkan sebagai pose ligan protein yang paling sesuai (Farkhani, 2012). Menurut Sousa,dkk pada tahun 2006 fungsi scoring dapat berupa empiris, *force field based* maupun *knowledge-based methods*. Identifikasi tersebut berdasarkan pada beberapa teori salah satunya yaitu teori energi bebas Gibbs. Menurut teori tersebut konformasi yang stabil ditunjukkan oleh nilai energi Gibbs yang kecil, sedangkan tidak stabilnya kompleks yang terbentuk ditunjukkan pada nilai energi Gibbs yang besar (Sousa et al., 2006).

2.4.2. Persiapan Penambatan Molekul

1. Persiapan Target Kerja

Target kerja yang akan digunakan dapat dicari pada situs Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/structure/>). Dalam persiapan target kerja ada beberapa parameter yang dapat dijadikan acuan baik atau tidaknya target kerja yang akan digunakan. Adapun parameter – parameter tersebut diantaranya yaitu analisis metode

yang digunakan, organisme, resolusi maupun aktivitas terhadap ligan yang akan digunakan.

2. Optimasi Geometri

Sebelum melakukan tahapan penambatan molekul dilakukan terlebih dahulu optimasi geometri. Optimasi geometri dilakukan dalam menentukan energi minimal atau energi terendah dari suatu molekul. Keadaan yang stabil merupakan interpretasi dari struktur yang memiliki energi rendah. Pada proses penambatan *molekul* dan simulasi dinamika molekul senyawa yang telah dioptimasi diperlukan. Terdapat beberapa metode optimasi geometri yang dapat digunakan dalam penelitian. Pemilihan metode yang akan dipilih untuk digunakan didasari atas kebutuhan penelitian. Metode yang dapat digunakan untuk optimasi geometri ada dua yaitu metode mekanika molekul (MM) atau metode mekanika kuantum (MK) (Tomberg, 2009).

Metode mekanika molekul (MM) merupakan metode empiris yang menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variable geometri. Tujuan dari penggunaan metode MM untuk melakukan prediksi terhadap energi yang berkaitan dengan pergerakan tertentu dari inti atom. Metode MM memperkirakan atom-atom penyusun molekul sebagai kumpulan bola-bola yang elektronnya tidak dipertimbangkan secara jelas. Metode MM dapat mendeskripsikan struktur dan sifat molekul secara sederhana. Hasilnya dihitung secara umum terhadap pengaruh dari gerakan inti (Pongajow et al., 2017; Tomberg, 2009).

Menghitung geometri dan energi polimer terutama pada asam nukleat dan protein merupakan beberapa pengaplikasian umum dari metode MM. adapun kelebihan dari penggunaan metode MM salah satunya yaitu tidak terlalu membutuhkan spesifikasi yang terlalu tinggi, perhitungannya cepat. Namun, metode MM memiliki tingkat ketelitian yang masih kurang, tidak dapat memprediksi spektrum elektroskopi dan HOMO-LUMO serta kurangnya tingkat ketelitian (Pongajow et al., 2017; Tomberg, 2009).

Metode mekanika kuantum (MK) merupakan salah satu metode yang digunakan untuk optimasi geometri dan mengasumsikan bahwa molekul suatu senyawa yang terdiri dari elektron dan inti atom. *Density Functional Theory* (DFT), semi empiris dan ab initio merupakan beberapa contoh dari metode MK. Metode MK berorientasi pada pendekatan orbital molekul. Metode MK memiliki kelebihan dalam optimasi geometri antara lain memiliki akurasi yang tinggi, dapat memprediksi spektrum spektroskopi

serta dapat memperkirakan energi HOMO-LUMO. Namun, dikarenakan hasilnya yang cukup baik hingga dapat memprediksi ke tingkat atom, metode MK membutuhkan proses yang cukup lama dalam optimasinya, tidak dapat digunakan untuk optimasi senyawa target kerja seperti protein serta memerlukan spesifikasi perangkat yang tinggi (Tomberg, 2009).

3. Validasi Penambatan Molekul.

Validasi penambatan molekul merupakan salah satu langkah dalam melakukan penambatan molekul. Tujuan dari validasi ini adalah untuk mengetahui ketepatan parameter yang akan digunakan. Validasi metode penambatan molekul dilakukan dengan menambatkan ulang antara ligan alami dan protein target dengan aplikasi *AutoDock* untuk memverifikasi validitas parameter yang akan digunakan terhadap senyawa uji. Pengaturan *gridbox* dilakukan untuk menentukan konformasi dan tempat ligan berinteraksi. Interpretasi hasil validasi penambatan molekul dapat dikatakan valid apabila mendapatkan nilai RMSD <2A. Hasil tersebut dapat diartikan bahwa metode penambatan terhadap ligan alami yang digunakan memberikan hasil simpangan yang tidak besar, maka dapat digunakan untuk melakukan penambatan terhadap senyawa uji (Camacho E. López et al., 2016; Ferwadi et al., 2017).

4. Penambatan Molekul

Penambatan molekul dilakukan setelah mendapatkan hasil yang valid pada validasi penambatan molekul. Pengaturan *gridbox* yang dilakukan meliputi penentuan *gridspacing* dan *gridcenter* sesuai dengan yang digunakan ketika validasi. Penambatan molekul dilakukan terhadap senyawa uji yang akan dianalisis. Tujuannya yaitu untuk mengetahui afinitas pengikatan pada daerah *binding set* dan menentukan interaksi ikatan yang terjadi antara senyawa uji dengan target kerja. Interpretasi hasil berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki) serta analisis ikatan yang terbentuk. Nilai (ΔG dan Ki) berkaitan dengan afinitas pengikatan sedangkan interaksi yang terbentuk untuk mengetahui pose interaksi antara senyawa uji dan target kerja (Syahputra et al., 2014).

2.5 Dinamika Molekul (MD)

Simulasi dinamika molekul (*molecular dynamic simulation*) adalah proses yang bertujuan untuk menganalisis kestabilan interaksi senyawa dengan target kerjanya dalam jangka waktu tertentu. Simulasi dinamika molekul merupakan metodologi untuk pemodelan pada skala atom (Becker et al., 2001; Ferreira et al., 2015). Pada simulasi dinamika molekul diasumsikan bahwa

setiap atom dalam protein atau sistem molekuler lainnya bergerak setiap waktunya. Perubahan konformasi, pengikatan ligan dan pelipatan protein merupakan beberapa proses biomolekuler dapat diprediksi oleh simulasi dinamika molekul. Selain itu simulasi ini juga dapat memprediksi respon biomolekuler pada tingkat atom terhadap adanya suatu gangguan seperti adanya mutase, protonasi, fosforilasi maupun adanya penambahan atau penghapusan ligan (Hollingsworth & Dror, 2018).

Dinamika molekul mensimulasikan tarikan, dorongan, dan tumbukan dari setiap molekul. Informasi statis dan dinamis pada skala atom didapatkan melalui simulasi dinamika molekul ini, seperti posisi dan kecepatan (Farkhani, 2012). Koefisien permeabilitas dapat diprediksi dengan MD sehingga dapat memahami pola pelarut dan perilaku pelarut terhadap molekul obat (Sneha & Priya Doss, 2016). Salah satu aplikasi yang dapat digunakan untuk melakukan simulasi dinamika molekul yaitu AMBER (Farkhani, 2012).

2.5.1. Parameter Simulasi Dinamika Molekul

Hasil simulasi dinamika molekul dapat dilihat dari analisis parameter simulasi dinamika molekul. Adapun parameter-parameter dari simulasi dinamika molekul diantaranya yaitu:

- 1. Root mean square deviation (RMSD)*

RMSD merupakan suatu penyimpangan atau deviasi yang diamati untuk melihat stabilitas dari suatu protein. Menurut (Lucent et al., 2007) sifat pelipatan protein dijelaskan oleh RMSD sehingga menjadikan RMSD sebagai parameter yang cukup penting. Representasi grafis dari nilai RMSD menunjukkan kemungkinan variasi yang terjadi selama simulasi. Sehingga RMSD berperan juga dalam menentukan konvergensi (Sneha & Priya Doss, 2016). Beberapa perangkat yang dapat digunakan untuk menghitung RMSD dalam melakukan proses simulasi diantaranya yaitu NMSim (diakses secara online), SWISS-MODEL, SPDBViewer dan PyMol (Guex et al., 2009; Krüger et al., 2012).

- 2. Root mean square fluctuation (RMSF)*

RMSF merupakan fluktuasi yang diamati antara residu atau atom yang ada dalam makromolekul. Tingkat fleksibilitas suatu protein selama simulasi merupakan hasil dari penjelasan fluktuasi atom. Tujuan dilakukannya analisis RMSF untuk mengetahui fluktuasi pada masing-masing residu (Sneha & Priya Doss, 2016). Hasil tersebut menggambarkan fleksibilitas residu asam amino (Case et al., 2020). Untuk memahami perbedaan fleksibilitas dan motilitas antara atom yang asli dan mutan harus dilakukan perhitungan terhadap RMSF (Sneha & Priya Doss, 2016).

3. Energi Potensial

Selama proses simulasi, sistem berusaha untuk merelaksasi sistem yang ditandai dengan menurunnya nilai energi potensial. Hal ini lebih jelas terlihat pada ekuilibrasi yang telah dilakukan sebelumnya. Semakin lama durasi ekuilibrasi yang dijalani, maka semakin rendah nilai energi potensial kompleks ligan – target kerja tersebut (Farkhani, 2012; Garcia et al., 2012).

4. Analisis Interaksi Ikatan yang Terbentuk

Interaksi ikatan yang terbentuk diantaranya ikatan hidrogen, ikatan ionik, dan lain lainnya. Sedangkan ikatan ionik adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion ion yang muatannya berlawanan. Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H dengan atom yang bersifat elektronegatif dan memiliki pasangan elektron bebas seperti F, O dan N, kriteria jarak ikatan hidrogen yakni kurang dari 3.9 Å. Simulasi dinamika molekul memprediksi interaksi yang lebih kuat maupun lebih dipengaruhi oleh perubahan lingkungan dalam makromolekul itu sendiri maupun dalam sistem biologis. Interaksi hidrofobik karena ikatan hidrogen berpengaruh cukup penting dalam menjaga kestabilan molekul dan berpengaruh terhadap pengikatan afinitas. Penyimpangan dipengaruhi oleh jumlah dari ikatan hidrogen. Semakin kecil ikatan hidrogen maka, penyimpangan yang terjadi semakin banyak dan molekul yang bermuatan positif memiliki ikatan yang kuat. Maka, ikatan yang buruk yaitu apabila molekulnya bermuatan negatif (Sneha & Priya Doss, 2016)