

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang terus – menerus. Menurut American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), ada empat kategori tekanan darah pada orang dewasa (usia ≥ 18 tahun): normal, prahipertensi, hipertensi stadium 1, dan hipertensi stadium 2 (Tabel I) (Dipiro *et al.*, 2020).

Classification	Systolic Blood Pressure (mm Hg)		Diastolic Blood Pressure (mm Hg)
Normal	Less than 120	and	Less than 80
Prehypertension ^b	120–139	or	80–89
Stage 1 hypertension	140–159	or	90–99
Stage 2 hypertension	Greater than or equal to 160	or	Greater than or equal to 100

Gambar 2. 1 Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa (Dipiro Joseph T., 2020)

Prevalensi hipertensi pada Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 sebesar 34,11 persen secara nasional. Daerah dengan prevalensi tertinggi di Indonesia adalah Kalimantan Selatan sebesar 44,13 persen dan terendah adalah Papua sebesar 22,2 persen, sedangkan Kepulauan Bangka Belitung sendiri berada di peringkat 16 dengan angka 29,90 persen, relative tinggi dibandingkan penyakit tidak menular lainnya.



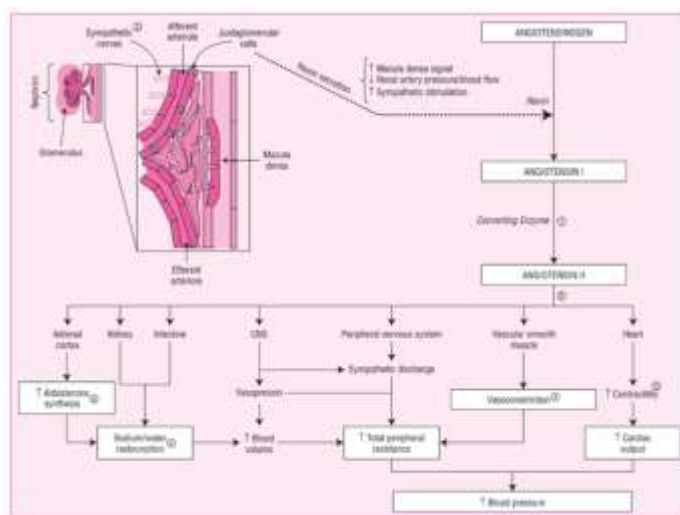
Gambar 2. 2 Hipertensi berdasarkan prevalensi di Indonesia Tahun 2018

2.1.1 Etiologi Hipertensi

Hipertensi adalah penyakit heterogen. Pada sebagian besar pasien, hal ini terjadi disebabkan oleh etiologi patofisiologis yang tidak diketahui (esensial atau primer hipertensi). Meskipun bentuk hipertensi ini tidak dapat disembuhkan, namun penyakit ini dapat disembuhkan/dikendalikan. Dari sebagian kecil pasien mempunyai penyebab spesifik hipertensi mereka (hipertensi sekunder). Ada banyak potensi penyebab sekunder awal yang merupakan kondisi medis yang terjadi bersamaan atau diinduksi secara endogen. Jika penyebabnya hipertensi sekunder diidentifikasi, hipertensi pada pasien ini berpotensi dapat sembuh (Yulanda *et al.*, 2017).

2.1.2 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme peningkatan tekanan darah dimulai dengan penurunan natrium dan klorida dikirim ke tubulus distal untuk merangsang pelepasan renin. Katekolamin dapat meningkatkan pelepasan renin dengan merangsang langsung saraf simpatis di arterioler aferen untuk mengaktifkan sel – sel juxtaglomerular. Renin adalah enzim yang disimpan dalam sel juxtaglomerular, yang terletak di arterioler aferen ginjal (DiPiro *et al.*, 2020).



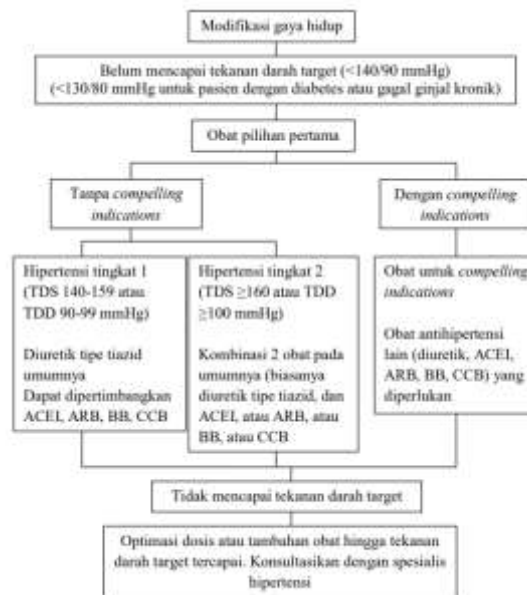
Gambar 2. 3 Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) (DiPiro Joseph T., 2020)

Angiotensin I dalam darah diubah menjadi angiotensin II oleh renin. Angiotensin II memiliki efek fisiologis pada organ yang berbeda setelah menempel pada reseptor tertentu (disebut sebagai sub tipe angiotensin II tipe 1 [AT1] atau angiotensin II tipe 2 [AT2]). Kelenjar adrenal, otak, ginjal, jantung, dan arteri darah perifer semuanya memiliki reseptor AT1. Mayoritas reaksi yang penting bagi kesehatan ginjal dan kardiovaskular dimediasi oleh reseptor ini. Otak, rahim, dan medula kelenjar adrenal mengandung reseptor AT2 yang tidak berpengaruh pada pengaturan tekanan darah. Sirkulasi angiotensin II meningkatkan tekanan darah, merangsang produksi aldosteron korteks adrenal, dan menginduksi reabsorpsi air dan natrium, yang meningkatkan volume plasma, resistensi perifer total (TPR), dan tekanan darah (Dipiro Joseph T., 2020).

2.1.3 Terapi Hipertensi

Tujuan keseluruhan pengobatan hipertensi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait hipertensi. Untuk semua bentuk hipertensi, modifikasi gaya hidup dapat digunakan sebagai terapi nonfarmakologis. Tekanan darah dapat diturunkan dengan modifikasi gaya hidup seperti mengurangi natrium, makan makanan yang tinggi buah dan sayuran, berolahraga selama 90-150 menit seminggu, dan mengurangi berat badan. Terapi farmakologis berupa obat antihipertensi dapat diberikan jika terapi non-farmakologis masih belum efektif menurunkan tekanan darah. Terapi farmakologis lini pertama untuk hipertensi terdiri dari ACEI (penghambat enzim pengubah angiotensin), ARB (penghambat reseptor angiotensin II), CCB (penghambat saluran kalsium), tiazid, dan berbagai macam diuretik. (Dipiro *et al.*, 2020).

JNC 7 merekomendasikan terapi hipertensi menurut algoritma sebagai berikut:



Gambar 2. 4 Algoritma terapi hipertensi menurut JNC 7 (DiPiro *et al.*, 2020)

Mayoritas pasien hipertensi diobati dengan obat antihipertensi (Tabel 1), karena ada bukti bahwa obat – obat ini menurunkan tekanan darah. Obat-obat tertentu termasuk dalam subkelas yang berbeda. (DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 2. 1 Agen Antihipertensi 1 (DiPiro *et al.*, 2020)

Kelas	Subkelas	Obat (Nama Paten)	Range Dosis (mg/day)	Frekuensi perhari
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)		Benzapril (Lotensin)	10-40	1 atau 2
		Captopril (Capoten)	12,5-150	2 atau 3
		Enalapril (Vasotec)	5-40	1 atau 2
		Fosinopril (Monopril)	10-40	1
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10-40	1
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
		Oltmesartan (Benicar)	20-80	1
Calcium channel blockers	Dihydropyridine	Amlodipine (Norvasc)	2,5-10	1
		Felodipine (Plendil)	5-20	1
		Nifedipine (Sular)	10-40	1
	Non-dihydropyridine	Diltiazem sustained release (Cardizem CD, Cartia XT)	120-480	1
		Diltiazem extended release (Cardizem LA, Matzim LA)	180-480	1 (pagi atau malam)
Diuretic	Thiazide	Indapamide (Lozol)	1,25-2,5	1
		Metolazone (Zaroxolyn)	2,5-10	1
	Loop	Furosemid (Lasix)	20-80	2
		Torsemide (Demaderm)	5-10	2
	Potassium sparing	Amiloride (Mylamcor)	5-10	1 atau 2
	Mineralocorticoid receptor antagonist	Triamterene (Dyrenium)	50-100	1 atau 2
		Eplerenone (Inspra)	50-100	1 atau 2
β-Blocker	Cardio-selective	Atenolol (Tenormin)	25-100	1 atau 2
		Bisoprolol (Zebeta)	2,5-10	1
	Nonselective	Nadolol (Corgard)	40-120	1
		Propranolol (Inderal)	160-480	2

2.2 Pala

Pala (*Myristica fragrans* Houtt) merupakan tanaman rempah asli Maluku yang telah diperdagangkan dan dibudidayakan secara turun-temurun di lahan pertanian komunal di sebagian besar wilayah Maluku. Hingga saat ini Indonesia merupakan penghasil pala terbesar (Lusye *et al.*, 2020).

2.2.1 Morfologi dan Klasifikasi Biji Pala

Pala merupakan tanaman tahunan yang awalnya ditemukan di hutan tropis. Berbagai spesies dari genus *Myristica* banyak terdapat di nusantara dan pusat keanekaragamannya ada di Kepulauan Maluku, terutama keanekaragaman terbesar terkonsentrasi di pulau Bangka, Siau dan Irian. Status tanaman pala dalam sistematika tumbuhan termasuk dalam klasifikasi sebagai berikut: (Hasnunidah, 2011).



Gambar 2. 5 Visualisasi Pala (<https://www.google.com>)

Klasifikasi tanaman Pala (*Myristica fragrans* Houtt) antara lain:

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Viridiplante
 Infrakingdom : Streptophyta
 Superdivision : Embryophyta
 Division : Tracheophyta
 Subdivision : Spermatophytina
 Class : Magnoliopsida
 Superorder : Magnolianaes
 Order : Magnoliales

Family : Myristicaceae
 Genus : Myristica
 Spesies : *Myristica fragrans* Houtt

Buah pala berbentuk bulat, berwarna kuning kehijauan dan terbelah dua bila sudah matang. Pala terdiri dari empat bagian yaitu daging buah, inti, kulit dan biji. Pala mengandung 83,3% daging.

2.2.2 Aktivitas Farmakologi pala

Pala telah terbukti memiliki analgesik, antijamur, antimikroba, antiinflamasi, serta hepatoprotektif dalam berbagai studi *in vitro* dan *in vivo*. Bagian yang biasa digunakan adalah biji kering (biji) dan pala. Sekitar 30 senyawa non-volatil telah dilaporkan dari biji dan pala. Di antaranya, licarin A telah ditemukan memiliki aktivitas anti tuberculosis, sedangkan guaiacin telah ditemukan memiliki antikanker. Beberapa neolignan yang diisolasi dari biji dan daging buah menunjukkan aktivitas antibakteri. Surimansin diketahui melawan *Leishmania donovani* (Sumantri *et al.*, 2021).

2.2.3 Kandungan kimia yang terkandung dalam Biji Pala

Biji pala mengandung minyak atsiri, minyak lemak, saponin, miristisin, elemisi, enzim lipase, pektin, damar, tanin, asam sitrat dan asam oleat. Pala juga mungkin mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan terpenoid yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka. Studi literatur menunjukkan bahwa selain digunakan sebagai Rempah-rempah, Pala memiliki potensi terapeutik seperti karminatif, hipolipidemik, antiemboli, agregasi antiplatelet, antijamur, afrodisiak, ansiolitik, antiulkus, nematisida, antitumor, anti-inflamasi, insektisida, antibakteri dan antioksidan (Susanti *et al.*, 2023).

2.3 Angiotensin Converting Enzyme (ACEI)

ACE inhibitor adalah senyawa yang membantu mengontrol tekanan darah. ACE inhibitor mencegah produksi enzim angiotensin II, yang dapat menyebabkan

penyempitan pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah. Hal ini dapat menyebabkan tekanan darah tinggi dan mempersulit kerja jantung. ACE inhibitor dapat membantu mengendurkan pembuluh darah. Oleh karena itu, penghambatan ACE telah menjadi target penting untuk hipertensi (Ridho, 2015).

ACEI adalah pilihan pengobatan lini pertama bagi sebagian besar pasien hipertensi. ACE meningkatkan produksi angiotensin II, yang berperan penting dalam mengatur tekanan darah. ACE didistribusikan di banyak jaringan dan di banyak tipe sel yang berbeda, dan tempat utamanya adalah di sel endotel. Oleh karena itu, tempat utama produksi angiotensin II adalah pembuluh darah. ACE memblokir ACE dan dengan demikian mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat merangsang sekresi aldosteron, yang meningkatkan penyerapan natrium dan air dengan hilangnya kalium. Dengan memblokir ACE, vasodilatasi dan aldosteron berkurang (DiPiro *et al.*, 2020).

Kaptopril adalah obat yang umum digunakan dalam kelas ACE-I. Dalam hal farmakologi, kaptopril berfungsi dengan cara memblokir enzim Angiotensin Converting Enzyme secara kompetitif, yang bertanggung jawab untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, vasokonstriktor kuat yang meningkatkan sekresi aldosteron. Dengan mengurangi retensi perifer, ACE-I mengurangi tekanan darah. Frekuensi denyut jantung dan curah jantung tidak banyak berubah.

2.4 Penambatan Molekul

Penambatan molekuler adalah studi tentang bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat berikatan dengan kata lain, untuk memecahkan masalah dalam tiga dimensi. penambatan molekuler adalah alat untuk biologi molekuler struktural dan pengembangan obat berbasis struktur. Tujuan dari penambatan ligan-protein adalah untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekular, menemukan kemungkinan mode ikatan dan memprediksi afinitas pengikatan (Prasetio *et al.*, 2021).

Langkah pertama dalam penambatan molekuler adalah menggunakan perangkat lunak Autodock untuk memvalidasi teknik ini. Mencari tahu apakah parameter yang akan digunakan sudah dalam keadaan valid adalah tujuan validasi. Redocking antara ligan alami dan protein digunakan untuk memvalidasi pendekatan docking dengan menetapkan validitas parameter yang akan digunakan untuk menambatkan senyawa uji.

Interpretasi hasil dari validasi dilakukan dengan melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD adalah penyimpangan dari tempat pengikatan ligan asli ke protein setelah merapat dengan tempat pengikatan ligan asli yang sebenarnya. Jika nilai RMSD kurang dari 2Å, metode docking dianggap valid, yang mengindikasikan bahwa metode tersebut menghasilkan deviasi yang relatif kecil. Jika nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 2Å, metode docking dianggap valid; hal ini menunjukkan bahwa deviasi yang dihasilkan oleh metode tersebut tidak signifikan (Rastini *et al.*, 2019).

2.4.1 Optimasi Geometri

Menentukan optimasi geometri merupakan tahapan awal dari studi komputasi. Optimasi geometri bertujuan untuk mendapatkan struktur molekul tiga dimensi dengan energi minimum (Mulyati, 2016).

Pada kimia komputasi ada dua pendekatan yaitu Mekanika Molekuler (MM) dan Mekanika Kuantum (MK). Mekanika molekuler adalah metode empiris untuk mengekspresikan energi potensial molekul sebagai fungsi dari variabel geometris. Sedangkan, Mekanika Kuantum (MK) digunakan untuk menyelidiki terkait partikel-partikel berukuran mikro seperti elektron, inti atom dan molekul yang sifatnya tidak dapat dijelaskan dengan Mekanika Molekuler (Male *et al.*, 2015).

2.4.2 Parameter Sifat Fisikokimia

Karakteristik fisik dan kimia suatu senyawa dapat tercermin dalam sifat fisikokimianya. Aturan Lipinski lima menentukan beberapa parameter yang berkaitan dengan sifat fisikokimia, seperti berat molekul yang tidak melebihi 500 g/mol, nilai lipofilisitas yang tidak melebihi 5, donor ikatan hidrogen yang tidak

melebihi 5, donor ikatan akseptor yang tidak melebihi 10, dan nilai refraktivitas molar (MR) yang berada di antara 40 dan 130 (Fitriyani *et al.*, 2022).

2.4.3 Validasi Penambatan Molekul

Metode docking molekuler divalidasi dengan melakukan redocking protein target dengan ligan alami. Nilai RMSD adalah parameter yang terlihat. Jika nilai RMSD kurang dari 2Å, validasi metode penambatan molekuler dianggap valid (Fitriyani *et al.*, 2022).

Jumlah variasi kontak permukaan ligan dalam struktur sebelum dan sesudah pengikatan ditunjukkan oleh parameter RMSD. Jika nilai RMSD kurang dari 2Å, pendekatan penambatan molekuler dianggap sah. Hal ini menyiratkan bahwa parameter docking yang digunakan juga valid, memungkinkan untuk docking molekuler senyawa uji. (Nursanti *et al.*, 2022).

2.5 Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul adalah suatu metode yang dapat digunakan untuk melakukan prediksi terhadap sifat-sifat statik maupun dinamik dari interaksi di tingkat atom maupun molekul. Metode simulasi dinamika molekul ini merupakan sesuatu yang tidak terhindarkan dalam penelitian, baik untuk ilmu murni maupun rekayasa. Secara prinsip, simulasi dinamika molekul ini didasarkan pada pendekatan mekanika klasik, yaitu memperlakukan atom-atom atau molekul-molekul sebagai suatu titik massa dalam batas-batas tertentu masih dapat digunakan (Dipojono, 2001).

Dalam dinamika molekul, gaya antar atom dan energi potensial yang terkait didefinisikan dengan menggunakan medan gaya mekanika molekuler. Sedangkan, gerakan atom diekstraksi dengan mengintegrasikan persamaan gerak Newton. Persamaan gerak ($F = ma$) dapat digunakan untuk menghitung gaya sesaat yang bekerja pada suatu sistem. Dalam model medan gaya, hal yang sama juga dapat dinyatakan sebagai gradien negatif energi potensial ($F = -\Delta V(r)$). Oleh sebab itu, turunan energi potensial sistem simulasi memiliki hubungan dengan bagaimana posisi suatu benda berubah dari waktu ke waktu (Bitencourt-Ferreira *et al.*, 2019)

2.5.1 Tahapan Simulasi Dinamika Molekul

Pengembangan topologi dan koordinat menggunakan program Amber Tools, serta file enzim-ligan dari temuan penambatan, merupakan file input yang diperlukan untuk simulasi dinamika molekuler. (Zubair *et al.*, 2020). proses ini melewati beberapa langkah, yaitu:

1. Mempersiapkan berkas masukkan hasil reseptor dan ligan terbaik dari proses penambatan molekul (memiliki nilai energi bebas ikatan, konstanta inhibisi dan interaksi yang paling baik), topologi dan koordinat menggunakan program AmberTools (Zubair *et al.*, 2020).
2. Solvasi dilakukan dengan cara melarutkan sistem ligan-protein dalam model air (Muttaqin *et al.*, 2019). Tujuannya adalah mengkondisikan ligan-enzim agar sesuai dengan kondisi fisiologis tubuh manusia, karena 70% tubuh manusia mengandung air. Model air yang digunakan dalam simulasi dinamika molekul terbagi menjadi:

- a. Transferable Intermolecular Potential (TIP)

Pada tahun 1981 oleh Jorgenser merupakan pertama kali dikembangkan model N-point 'TIPn'. Model ini terdiri dari 3 jenis, yaitu:

- Model TIP3P

Model TIP3P merupakan model dengan 3 titik berdasarkan geometri molekul air dalam fase gas. Model TIP3P ini sering digunakan dalam simulasi dinamika molekul karena sederhana namun efektif dalam komputasi.

- Model TIP4P

Model TIP4P merupakan model dengan 4 titik. Untuk meniru pasangan air yang molekulnya sendiri, maka muatan tunggal pada HOH digantikan oleh dua muatan negatif yang terletak pada posisi pasangan elektron bebas. Model ini diusulkan oleh Bernal dan Fowler pada tahun 1933.

- Model TIP5P

Model TIP5P merupakan model dengan 5 titik yang menempatkan muatan negatif pada atom yang mewakili pasangan elektron 32 oksigen dengan geometri seperti tetrahedral. Model ini diusulkan pada tahun 1971 dengan nama model BNS oleh BenNaim dan Stillinger.

- b. Single Point Charge (SPC) Model SPC merupakan model yang terdiri dari tiga titik muatan yang ditempatkan pada inti yang biasanya terpusat pada atom oksigen. Model SPC didasarkan pada ikatan OH dengan panjang ikatan 1 Å dan sudut HOH 109,5 yang meniru bentuk tetrahedral dari molekul air dan es (Onufriev, 2017).
3. Netralisasi dilakukan dengan menambahkan ion natrium dan klorida yang bertujuan agar sistem menjadi netral (Muttaqin *et al.*, 2019)
4. Minimisasi energi menggunakan berkas topologi serta koordinat ligan, protein target juga kompleks ligan-protein target. Terdiri dari tiga langkah, langkah pertama adalah langkah untuk mengurangi molekul air. Langkah kedua adalah langkah untuk mengurangi jumlah ligan terhadap protein dan langkah ketiga adalah pada semua sistem yang tidak diberi tahanan supaya minimisasinya maksimal.
5. Pemanasan topologi dilakukan dengan 3 tahap hingga suhu mencapai 310°K. Tahap pertama pemanasan temperatur dari 0°K - 100°K, tahap kedua dilakukan dari suhu 100°K - 200°K dan tahap ketiga yaitu pemanasan temperatur dari 200°K – 310°K. Dilakukan secara bertahap dengan 3 langkah supaya target terhindar dari kerusakan yang diakibatkan pemanasan dengan suhu tinggi.
6. Ekuilibrasi dilakukan untuk semua sistem ligan-enzim dan molekul air yang terdapat pada tekanan dan suhu yang konstan (M. Zubair *et al.*, 2020)
7. Produksi dilakukan dengan menjalankan simulasi dinamika molekul selama 100 ns
8. Berkas trajektori yang dihasilkan dari simulasi dinamika molekul dilakukan evaluasi dengan menggunakan aplikasi VMD, agar selama simulasi dapat memberikan informasi sifat dan karakteristik molekul peptida dalam bentuk animasi. Molekul peptida pada tahap sebelumnya dimodelkan dalam bentuk visualisasi dari berkas trajektori.

9. Hasil simulasi dinamika molekul menggunakan parameter, RMSD, RMSF, ikatan hidrogen dan MMGBSA (M. Zubair *et al.*, 2020)

2.5.2 Parameter Dinamika Molekul

Hasil simulasi dipastikan dengan menginterpretasikan data setelah simulasi dinamika molekul.

1. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur dari konformasi ligan struktur kristalografi dengan konformasi ligan hasil penambatan ulang, dikatakan valid jika memiliki nilai $\leq 2 \text{ \AA}$ untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur dari konformasi ligan struktur kristalografi dengan konformasi ligan hasil penambatan ulang (Prasetiawati *et al.*, 2023).
2. RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) atau akar kuadrat rata-rata fluktuasi adalah ukuran dari deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu penyusun protein yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Mardiana & Ruswanto, n.d.).
3. MMGBSA (*Molecular Mechanics – Generalized Born Surface Area*) merupakan metode aksesibilitas pelarut untuk memperoleh energi bebas dari informasi struktural yang menghindari kompleksitas komputasi simulasi energi bebas. Pendekatan MMGBSA adalah parameter dalam perkiraan aditivitas, di mana perubahan energi bebas bersih diperlakukan sebagai jumlah komponen energi individu yang komprehensif, masing-masing dengan dasar fisik. Pada metode simulasi dinamika molekul untuk memperkirakan energi bebas ikatan, dan konstanta inhibisi (Ylilauri & Pentikainen, 2013).