

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Hipertensi

#### 2.1.1. Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu kondisi kronis ditandai dengan peningkatan tekanan darah di dinding arteri, dimana jantung bekerja lebih keras dan mengedarkan darah ke seluruh tubuh. Hal ini menyebabkan penyakit degeneratif, merusak pembuluh darah, menyumbat aliran darah, dan menyebabkan kematian (Yanita, 2017).

Jika hasil tes tekanan darah melebihi dari 140/90 mmHg pada keadaan istirahat, dengan dua kali pemeriksaan dengan selang waktu tiap pemeriksaan selama lima menit maka orang tersebut menderita hipertensi. Artinya pembacaan diatas 140 menunjukkan tekanan darah sistolik, dan pembacaan diatas 90 menunjukkan tekanan darah diastolik. Saat istirahat, tekanan darah sistolik dan diastolik dapat dikatakan normal jika nilai sistolik berada pada rentang nilai 100-140 mmHg dan nilai diastolik berada pada rentang 60-90 mmHg (Yanita, 2017).

#### 2.1.2. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan pada dua tekanan darah yang lebih tinggi sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Klasifikasi Hipertensi pada usia  $\geq 18$  tahun

Klasifikasi	Tekanan Darah (mmHg)	
	Sistolik	Diastolik
Normal	<120	dan < 80
Pre-hipertensi	120-129	dan 80-90
Hipertensi, tahap 1	130-139	atau 80-90
Hipertensi, tahap 2	$\geq 140$	atau $\geq 90$

Sumber : (DiPiro, J. T., *et al.* 2020)

Klasifikasi hipertensi dapat dibagi menjadi:

1. Hipertensi esensial /hipertensi primer dapat didefinisikan sebagai hipertensi yang dipengaruhi oleh genetik dengan mempengaruhi keseimbangan natrium dan belum diketahui penyebab pastinya. Seringkali hipertensi primer dikaitkan dengan gaya hidup yang tidak sehat.
2. Hipertensi non esensial/hipertensi sekunder seringkali terjadi akibat penyakit lain, antara lain penyakit ginjal, penggunaan obat-obatan tertentu, dan kelainan hormonal.

### 2.1.3. Terapi non-Farmakologi Hipertensi

Terapi non-farmakologi terhadap pasien hipertensi dapat dilakukan dengan memperbaiki gaya hidup, antara lain :

1. Batasi mengkonsumsi garam dan makanan olahan.
2. Hindari makanan berlemak.
3. Mengkonsumsi makanan tinggi serat.
4. Mengkonsumsi makanan yang mengandung kalsium, kalium, magnesium, dan isoflavin.
5. Menghindari mengonsumsi minuman yang mengandung alkohol dan kafein.
6. Rutin berolahraga.
7. Berhenti merokok (Yanita, 2017).

### 2.1.4. Terapi Farmakologi Hipertensi

Beberapa jenis golongan obat hipertensi yang biasa digunakan, yaitu :

1. *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* inhibitor, bekerja memblokir angiotensin II hingga terjadi penyempitan pembuluh darah. Contoh obatnya yaitu kaptopril dan ramipril (Yanita, 2017)
2. *Beta Blocker*, golongan obat ini menurunkan kontraksi jantung yang dapat memperlambat detak jantung, mengurangi pelepasan renin di plasma dan mengakibatkan darah yang terpompa lebih sedikit. Contoh obatnya yaitu atenolol, timolol dan bisoprolol (Yanita, 2017).
3. *Calcium Channel Blocker (CCB)*, bekerja dengan cara memblokir laju kalsium melalui otot jantung sehingga aliran darah lancar. Contoh obatnya antara lain nifedipin (Yanita, 2017)
4. Diuretik, golongan obat ini membantu ginjal membuang kelebihan cairan serta garam dalam tubuh dengan pengeluarannya melalui urine. Contoh obatnya antara lain *chlortalidone* dan *hydrochlorothiazide* (Yanita, 2017).
5. Vasodilator, digunakan untuk meregangkan otot-otot pembuluh darah dan mencegah penyempitan pembuluh darah, yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah. Contoh obatnya antara lain prazosin dan hidralazin (Yanita, 2017).

## 2.2. Reseptor *Alpha-2 Adrenergic*

*Alpha-2 Adrenergic* terdapat di terminal presinaptik. Aktivasi adenilat siklase dapat terhambat akibat aktifitas dari adreno reseptor, hal tersebut dapat menurunkan pemasukan ion kalsium ke dalam terminal neuronal, sehingga dapat membatasi penambahan eksositosis dari penyimpanan yang mengandung norepinefrin. Pelepasan norepinefrin lebih lanjut dari

neuron terjadi penghambatan akibat reseptor  $\alpha_2$  menciptakan loop negatif. Sebagai tambahan, otot polos vaskular mengandung postsinaptik reseptor  $\alpha_2$  yang menciptakan vasokonstriksi. Sedangkan apabila  $\alpha_2$  postsinaptik distimulasi dapat menyebabkan penurunan aliran dari sinaptik, sehingga menyebabkan vasodilatasi perifer dan menurunkan tekanan darah.

Terdapat tiga kelas utama  $\alpha_2$  yaitu feniletilat, imidazolin, dan *oxaloazepine  $\alpha$ -methyl* DOPA diganti dalam neuron nonadrenergik menjadi  $\alpha$ -metil norepinefrin, yang merupakan agonis  $\alpha_2$  kuat dan merangsang reseptor  $\alpha_2$  postsinaptik batang otak. Klonidin bertindak sebagai agonis  $\alpha_2$  presinaptik pada reseptor di batang otak sehingga menyebabkan penurunan aliran simpatis. (Chisholm-Burns, *et al.*, 2016).

## 2.3. Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urb)

### 2.3.1. Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Pegagan



Gambar 2. 1 Tanaman Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Sumber : Plantamor, 2021

Klasifikasi tanaman (Susetyarini, dkk., 2020)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Apiales
Genus	: Centella
Famili	: Apiaceae
Spesies	: <i>Centella asiatica</i> (L) Urban

Secara morfologi pegagan memiliki daun yang berwarna hijau tua, tepi daun bergerigi, ujung daun membulat, susunan tulang daunnya menjari, dan daging daunnya perkamen atau

perkamenteus. Daun pegagan memiliki tangkai yang panjang (10-15 cm). Tekstur tangkai pegagan tidak berkayu, berwarna hijau pada bagian dekat helai daun dan kemerahan pada pangkal tangkai. Sistem perakaran tanaman pegagan yaitu tunggang (Susetyarini, dkk., 2020).

### **2.3.2. Nama Daerah Tanaman Pegagan**

Setiap daerah memiliki penamaan berbeda terkait tanaman pegagan antara lain Antanan (Jawa Barat), Ttaiduh (Bali), Kaki kuda (Sumatera), Pegagan (Jakarta dan Aceh), Dogauke atau Sandanan atau Gogauke (Papua), Pegago (Minangkabau), Gagan-gagan atau Panigowang (Jawa), Kalotidi manora (Maluku), Tikusan (Madura) dan Bebile (Lombok). selain itu, penamaan berbeda di berbagai negara antara lain, Brahma nutu atau *Indian Hydrocotyle* (India), Takip-kohot (Filipina), Ji xue cao (Tiongkok), Kori-kori (Halmahera), Gotu kola (Sri Lanka), *India Penny Wort* (Inggris), Bevilaque atau Hydrocote d'asie atau *Cotyiole asitique* (Perancis)(Sutardi, 2016).

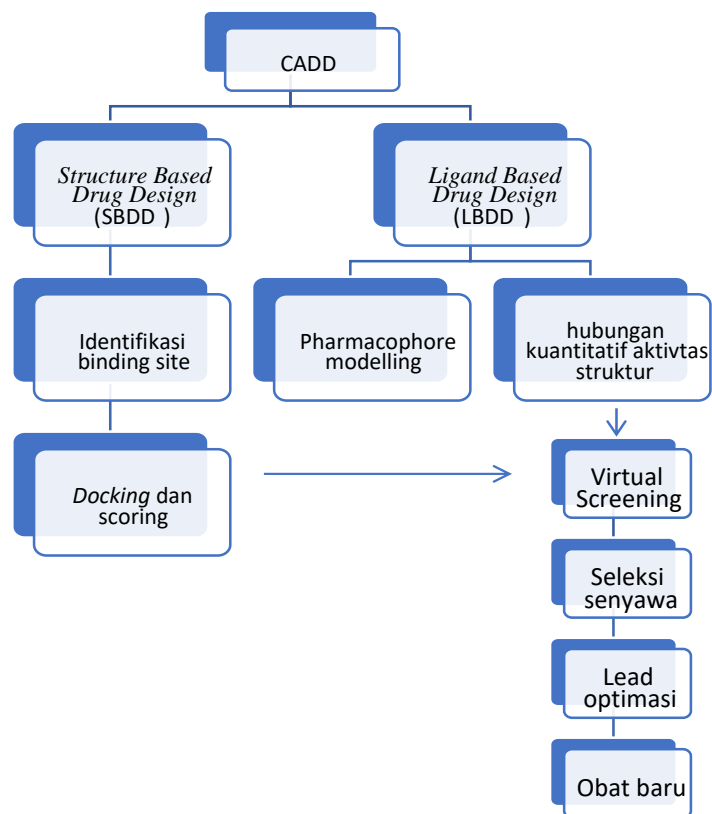
### **2.3.3. Kandungan Senyawa Tanaman Pegagan**

Kandungan senyawa yang terdapat pada tanaman pegagan antara lain *madecassoside*, *asiaticoside*, *isothan khunside*, *brahmic acid*, *centelloside*, *thankuniside*, *carotenoids*, *meso-inositol*, *brahminoside*, *hydrocotylin*, *vellarine*, *madasiatic acid*, *brahmoside*, saponin, dan tanin. Selain itu, kandungan lain dari pegagan yaitu mineral diantaranya magnesium, kalium, kalsium, natrium dan zat besi (Yanita, 2017).

### **2.3.4. Kegunaan Tanaman Pegagan**

Tanaman pegagan dimanfaatkan sebagai obat tradisional antara lain untuk memperlancar peredaran darah, menurunkan demam, membersihkan darah, meningkatkan daya ingat, menurunkan gejala depresi, menghambat terjadinya keloid, menghentikan pendarahan, diuretik, antibakteri, antipasma, antiinflamasi, antialergi, dan stimulan (Yanita, 2017). Kandungan utama pegagan yaitu asam siatik yang diketahui bisa menurunkan tekanan darah arteri secara signifikan, diastolik, dan tekanan darah sistolik. Selain asam asiatik ada juga senyawa asiaticosida yang dapat meningkatkan fosforilasi eNOS, kadar NO, dan cGMP hal tersebut dapat menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah (Wang *et al.*, 2018).

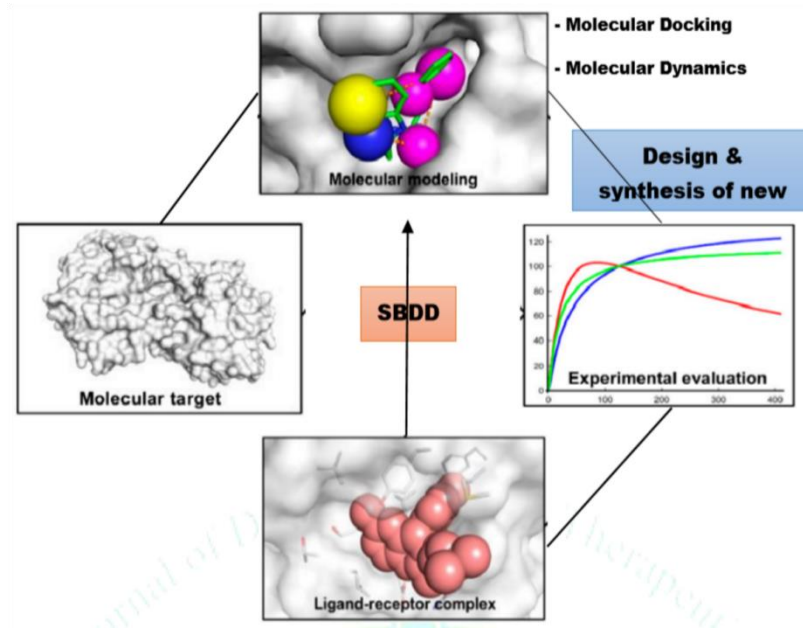
## 2.4. Computer Aided Drug Design (CADD)



Gambar 2. 2 Representasi Umum Alur Kerja Untuk CADD

Sumber : (Surabhi, S., & Singh, 2018)

Metode CADD dapat digunakan dalam pengembangan dan penemuan obat baru yang umumnya bisa membutuhkan waktu yang banyak, biaya serta faktor resiko yang ditanggung. Evaluasi pendekatan CADD sebagai metode yang menjanjikan tergantung dengan kebutuhannya, diantara semua desain obat berbasis struktur dan pendekatan desain obat berbasis ligan dikenal sebagai teknik yang sangat efisien dan kuat dalam penemuan pengembangan obat. (Surabhi, S., & Singh, 2018).

Gambar 2. 3 *Layout SBDD*Sumber : (Ferreira *et al.*, 2015)

SBDD mengetahui struktur protein target dan interaksi atau afinitas dari senyawa diuji setelah proses *docking* akan dihitung, sehingga akan menunjukkan interaksi yang lebih baik dengan protein target. SBDD setelah beberapa siklus akan dioptimalkan untuk mencapai uji klinis sebelum *lead* (Gambar 2.3) (Imam & Gilani, 2017). Struktur 3D protein target tidak dapat diketahui dalam LBDD sedangkan ligan yang mengikat target diketahui. Ligan digunakan dalam merancang model atau molekul farmakopora yang struktural yang diperlukan untuk mengikat situs aktif target. LBDD menyatakan bahwa senyawa yang memiliki struktur yang sama, interaksi biologis dapat terjadi dan aksi yang sama (Macalino, *et al.*, 2015).

## 2.5. Optimasi Geometri

Energi terendah suatu molekul dapat ditentukan dengan melakukan optimasi geometri. Struktur dapat dikatakan stabil apabila memiliki energi terendah. Selanjutnya dilakukan proses *docking* dan simulasi *molecular dynamic* apabila senyawa yang dioptimasi berhasil. Metode optimasi dapat terbagi menjadi dua yaitu metode mekanika kuantum (MK) atau mekanika molekul (MM). Metode MM bertujuan untuk memprediksi energi yang terkait dari suatu molekul dengan pose tertentu. Metode MK membahas jika suatu molekul senyawa terdiri dari inti atom dan elektron. Metode MK memiliki akurasi yang tinggi serta dapat memprediksi energi HOMO-LUMO (Tomberg, 2009).

### 2.5.1. Parameter sifat fisikokimia

Dalam merancang senyawa obat diperlukan parameter sifat fisikokimia yang dapat mempengaruhi aksi dari suatu senyawa. Parameter sifat fisikokimia mempengaruhi aksi suatu senyawa antara lain:

1. Bobot molekul (BM). Syarat nilai BM dalam aturan Lipinski yaitu  $< 500\text{g/mol}$ . Nilai BM  $< 500\text{g/mol}$  menunjukkan bahwa ukuran molekul yang relatif kecil sehingga memudahkan senyawa obat menembus membran biologis (Lipinski *et al.*, 2012).
2. Koefisien partisi (LogP). LogP merupakan parameter yang menunjukkan hidrofobisitas dan lipofilisitas suatu senyawa dan kondisi suatu senyawa larut dalam lemak atau menembus lapisan membran biologis. Jika nilai LogP semakin negatif maka senyawa tersebut bersifat hidrofilik, namun jika bernilai positif maka senyawa tersebut bersifat hidrofobik. Persyaratan untuk nilai LogP berdasarkan aturan Lipinski adalah  $< 5$  (Lipinski *et al.*, 2012).
3. HOMO-LUMO. Cara molekul berinteraksi dengan senyawa lain ditentukan dengan orbital ini. HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) merupakan orbital yang bertindak sebagai donor elektron sedangkan LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) merupakan orbital yang bertindak sebagai akseptor elektron. Gap energi antara HOMO-LUMO merupakan parameter kritis dalam menentukan transport elektron molekul (Suhasini *et al.*, 2015).

### 2.5.2. Density Functional Theory (DFT)

Perhitungan struktur elektron secara mekanika kuantum dilakukan menggunakan metode DFT. Persamaan Scrodinger dapat diselesaikan dengan sederhana menggunakan metode DFT dengan cara mengandalkan densitas elektron sebagai besaran dasarnya. Metode DFT bermanfaat sebagai perhitungan molekul secara komputasi. Energi keadaan atom yang paling stabil disebut dengan energi keadaan dasar. Artinya perlu diketahui terlebih dahulu energi keadaan dasar atom penyusunnya sebelum melakukan desain material (Sholl, D. S., & Steckel, 2009).

### 2.6. Docking

*Docking* termasuk kedalam SBDD dengan tujuan untuk memprediksi mode pengikatan dominan dari ligan dengan protein target dengan akurasi yang tinggi dari struktur 3D. Skrining virtual dapat dilakukan dengan metode *docking*, yang sangat berharga dalam pengoptimalan,

memberi peringkat pada hasil dan mengusulkan hipotesis struktural tentang bagaimana ligan menghambat target. Makromolekul dan molekul kecil biasanya digunakan dalam *docking molecular* (Ruvinsky, A. M., & Kozintsev, 2006).

Interpretasi hasil *docking* dilakukan dengan melihat konstanta inhibisi ( $K_i$ ) serta energi bebas ( $\Delta G$ ), yang secara tidak langsung berkaitan dengan afinitas pengikatan (Syahputra, dkk., 2014). Senyawa yang dapat dikatakan memiliki afinitas yang baik dilihat dari nilai  $\Delta G$  negatif. Nilai  $K_i$  digunakan untuk mengetahui banyaknya ligan yang menginhibisi suatu protein target. Semakin kecil nilai  $K_i$  maka hasilnya akan semakin baik (Fadilah *et al.*, 2018).

### 2.6.1. Validasi *Docking*

Tujuan Validasi *docking* yaitu untuk mendapatkan pengaturan metode yang valid. Penambatan ulang ligan alami terhadap protein target dilakukan untuk memvalidasi metode *docking* menggunakan aplikasi *AutoDock*. Pengaturan Gridbox dilakukan untuk konformasi dan tempat ligan berinteraksi. Hasil validasi bisa disebut valid jika nilai RMSD  $< 2\text{\AA}$ . Selanjutnya pengaturan Gridbox tersebut digunakan dalam metode *docking* senyawa uji (Camacho, *et al.*, 2016).

Dalam mengukur kesamaan koordinat dalam struktur 3D dilakukan menggunakan studi konformasi RMSD. Untuk mempelajari konfigurasi vektor ligan ketika terikat pada makromolekul dalam metode *docking* RMSD dapat melihat tumpang tindih hasil penambatan ulang, jika nilai RMSD semakin rendah maka model struktur dengan struktur aslinya semakin baik (Syahputra, dkk., 2014). Keberhasilan metode *docking* umumnya dianggap berhasil jika  $< 2\text{\AA}$  (Ruvinsky, A. M., & Kozintsev, 2006).

### 2.6.2. *AutoDock*

*AutoDock* seringkali digunakan untuk memprediksi bagaimana ligan berinteraksi dengan struktur 3D yang diketahui. *AutoDock* terdiri dari dua program yaitu, *AutoDock* dari suatu ligan dan protein dengan posisi terikat, dan Autogrid dengan program perhitungan awal pada tempat penambatan molekul. Penambatan molekul dapat menjadi tempat untuk memvisualisasikan program autogrid, konformasi suatu ligan dan afinitas. Sehingga hasil pengikatan ligan dengan posisi kuat dari suatu protein target. *AutoDock* dapat digunakan untuk visualisasi grid afinitas. *AutoDock Tools* telah dikembangkan sehingga dapat membantu mengatur ikatan mana yang akan diperlakukan sebagai ligan dan menganalisis *docking* (Morris *et al.*, 2014).

## 2.7. *Molecular Dynamic (MD)*

MD dapat memprediksi bagaimana kestabilan interaksi senyawa dengan reseptor berdasarkan waktu tertentu. Simulasi MD dapat menangkap berbagai macam proses seperti pelipatan protein, perubahan konformasi, dan pengikatan ligan yang mengungkapkan posisi semua atom. Biomolekul akan merespon pada tingkat atom terhadap gangguan seperti mutasi, protonasi, fosforilasi dan penambahan atau pengurangan ligan akan diprediksi ketika simulasi MD. Simulasi MD sering digunakan dalam kombinasi dengan berbagai teknik biologi struktural eksperimental, termasuk resonansi magnetic nuklir (NMR), mikroskop cryoelektron (cryo-EM), transfer energi resonansi forster (FRET), kristalografi sinarX dan resonansi paramagnetik elektron (EPR) (Hollingsworth & Dror, 2018).

### 2.7.1. Tahapan Simulasi Dinamika Molekul

Tahapan *molecular dynamic* antara lain (D.A. Case, *et al.*, 2020).

1. Persiapan file reseptor dan ligan, ligan yang digunakan yaitu senyawa gugus terbaik yang diperoleh dari hasil *docking* senyawa uji. (D.A. Case, *et al.*, 2020).
2. Topologi dan koordinat, berkas yang dibuat yaitu reseptor, ligan, dan reseptor-ligan dalam kondisi vakum dan dalam pelarut air. Tingkatan topologi mewakili susunan atom dalam molekul, penempatannya tidak berubah dari awal hingga akhir simulasi, tetapi posisinya berubah. Langkah ini dilakukan agar susunan atom yang tetap dan tidak ada perubahan struktur atom-atom backbone residu maupun ligan (D.A. Case, *et al.*, 2020)
3. Solvasi, berperan dalam mendekripsikan elektrostatis stabilitas lingkungan air, dan juga interaksi antara makromolekul. Model air digunakan supaya ligan-reseptor dilarutkan dalam suatu model air tujuannya mengkondisikan sesuai dengan fisiologi manusia, yang kandungan terbesarnya adalah air (Sneha, P., & Priya Doss, 2015).
4. Netralisasi, dilakukan supaya sistem menjadi keadaan netral karena muatan listrik yang ditimbulkan oleh air dapat menimbulkan gangguan terhadap sistem dengan penambahan ion seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ .
5. Minimisasi energi dilakukan untuk mencegah kontak yang tidak perlu antar atom. Struktur yang diminimalkan sangat membantu sebagai perhitungan termodinamika rata-rata dan estimasi entropi untuk sejumlah besar struktur yang sulit dianalisis (D.A. Case, *et al.*, 2020).
6. Ekuilibrasi, dilakukan untuk menstabilkan volume, suhu dan tekanan pada sistem, sehingga sistem mencapai keadaan konstan sebelum menjalani simulasi *molecular docking*. Terdapat

empat parameter yang harus diamati yaitu temperatur, berat jenis, energi potensial dan RMSD (D.A. Case, *et al.*, 2020).

7. Produksi, sebelum dilakukannya pengecekan terhadap temperatur, berat jenis, energi potensial dan RMSD. Parameter tersebut dilihat untuk menentukan apakah sistem telah siap untuk dilakukan proses produksi atau tidak (D.A. Case, *et al.*, 2020).

### 2.7.2. Parameter Simulasi *Molecular Dynamic*

Setelah simulasi *molecular dynamic* dilakukan interpretasi hasil untuk mengetahui hasil dari simulasi tersebut.

1. *Root Mean Square Deviation* (RMSD), merupakan prediksi stabilitas suatu protein dari hasil deviasi yang telah diamati. RMSD berperan dalam menjelaskan pelipatan protein sekaligus menentukan konvergensi. Kemungkinan variasi yang terjadi selama simulasi dijelaskan dari representasi grafis dari nilai RMSD (Sneha, P., & Priya Doss, 2015).
2. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), merupakan residu asam amino yang terdapat pada makromolekul kemudian diamati fluktuasinya, fluktuasi atom menjelaskan tingkat fleksibilitas suatu protein selama simulasi. RMSF bertujuan untuk melihat fluktuasi pada masing-masing residu yang menggambarkan fleksibilitas residu asam amino tersebut (Sneha, P., & Priya Doss, 2015).
3. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MMGBSA), dalam memperoleh energi bebas dari informasi struktural yang menghindari kompleksitas komputasi simulasi energi bebas dilakukan dengan metode akseibilitas pelarut. Pendekatan MMGBSA merupakan parameter estimasi afinitas, dimana perubahan energi bebas dibutuhkan sebagai jumlah komprehensif komponen energi individu masing-masing. (Ylilauri & Pentikäinen, 2013).

### 2.7.3. *Assisted Model Building with Energy Refinement* (AMBER)

AMBER merupakan program yang digunakan selama tahap simulasi MD, terutama pada biomolekul. Pada program AMBER terdapat *AmberTools 18* yang merupakan gabungan program yang berada dibawah lisensi GPL dan AMBER 18. AMBER 18 mewakili perubahan signifikan dari versi terbaru sebelumnya. *AmberTools* merupakan sekumpulan program untuk simulasi dan analisis biomolekuler (D.A. Case, *et al.*, 2020).

Informasi yang dibutuhkan oleh program simulasi (D.A. Case, *et al.*, 2020) :

1. Koordinat kartesius untuk setiap atom dalam sistem. Biasanya berasal dari kristalografi sinar-X, NMR spektroskopi, atau pembuatan model. Umumnya dalam format Protein Data Bank (PDB). Program *Leap* menyediakan platform untuk melaksanakan banyak tugas dalam permodelan.
2. Topologi, nama residu, muatan, jenis atom, konetivitas, dan nama atom. Informasi ini berasal dari databae yang ditemukan mengandung topologi untuk asam amino standar serta asam amino bermuatan N- dan C-, DNA, RNA, serta gula dan lemak. Informasi topologi untuk molekul lain (tidak ditemukan dalam standar database) disimpan dalam “file residu” yang dihasilkan pengguna, yang umumnya dibuat menggunakan *antechamber*.
3. Medan gaya, parameter untuk semua sudut, jenis atom, ikatan dan dihedral dalam sistem. Standar parameter untuk beberapa medan gaya ditemukan dalam database. Dapat digunakan untuk protein dan asam nukleat, atau dapat digunakan modifikasi pada medan gaya standar.