

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hipertensi

##### 2.1.1 Definisi Hipertensi

Menurut Naish jeannette (2014) Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, adalah kondisi medis kronis yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah secara persisten di dalam arteri (FRW, 2018) Orang disebut hipertensi jika tekanan darahnya lebih dari 140/90 mmHg saat istirahat, setelah diperiksa dua kali dengan jeda lima menit. Angka atas (sistolik) adalah tekanan saat jantung memompa darah, dan angka bawah (diastolik) adalah tekanan saat jantung beristirahat. Tekanan sistolik normal adalah 100-140 mmHg, dan diastolik normal adalah 60-90 mmHg (Yanita, 2022).

##### 2.1.2 Klasifikasi Hipertensi

**Tabel 1.** Klasifikasi Tekanan Darah Klinik Klasifikasi ESH-ESC

Kategori	TD Sistolik		TD Diastolik
Optimal	<120	Dan	<80
Normal	120-129	Dan/atau	80-84
Normal Tinggi	130-139	Dan/atau	85-89
Hipertensi Tingkat 1	140-159	Dan/atau	90-99
Hipertensi Tingkat 2	160-179	Dan/atau	100-109
Hipertensi Tingkat 3	>180	Dan/atau	>110
Hipertensi Sistolik Terisolasi	>140	Dan	<90

Sumber : (Committee, 2003)

##### Klasifikasi Berdasarkan Penyebab

1. Hipertensi Primer (Esensial) Merupakan jenis yang paling umum (90-95%) dan tidak memiliki penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi. Faktor risiko meliputi usia, genetik, dan gaya hidup.
2. Hipertensi Sekunder Disebabkan oleh kondisi medis lain seperti penyakit ginjal, stenosis arteri renalis, aldosteronisme primer, feokromositoma, atau sindrom Cushing. Hipertensi ini sering terjadi secara mendadak dan lebih sulit dikontrol.

### **2.1.3 Terapi non-Farmakologi**

Berikut adalah penatalaksanaan non-farmakologi untuk hipertensi:

1. Pengaturan Pola Makan.
2. Olahraga Teratur
3. Pengelolaan Berat Badan
4. Berhenti Merokok
5. Pengurangan Konsumsi Alkohol
6. Pengelolaan Stres ((FRW, 2018)

### **2.1.4 Terapi Farmakologi Hipertensi**

Pengobatan hipertensi dengan obat-obatan sering diperlukan, yang mencakup beberapa kelas obat. Diuretik, seperti thiazide, adalah pilihan pertama karena dapat mengurangi volume darah dengan meningkatkan ekskresi natrium dan air. Diuretik thiazide seperti hidroklorotiazid dan chlorthalidone efektif, tetapi dosisnya perlu diawasi untuk menghindari efek samping seperti hipokalemia atau hiperglikemia. Selain diuretik, ACE inhibitors dan ARBs juga banyak digunakan. ACE inhibitors, seperti lisinopril, menghambat pembentukan angiotensin II, yang membantu menurunkan tekanan darah, sementara ARBs, seperti losartan, memblokir efek angiotensin II dengan efek samping yang lebih sedikit, seperti batuk atau angioedema. Calcium Channel Blockers (CCBs), seperti amlodipine, mencegah masuknya kalsium ke dalam pembuluh darah, yang menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Namun, beberapa pasien mungkin mengalami edema pada kaki. Beta-blockers, seperti metoprolol, mengurangi detak jantung dan kontraktilitas jantung untuk menurunkan tekanan darah, sementara alpha-blockers, seperti doxazosin, merelaksasi pembuluh darah. Direct renin inhibitors, seperti aliskiren, menghambat renin yang mengawali pembentukan angiotensin II, dan digunakan untuk menurunkan tekanan darah pada pasien tertentu (DiPiro et al., 2023).

## **2.2 Reseptor**

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dengan kode PDB 2X91, merupakan enzim yang berfungsi untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, merupakan suatu vasokonstriktor yang memacu sekresi aldosteron.

Sekresi aldosteron dapat menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler. Penurunan tekanan darah terjadi akibat dari penghambatan pada enzim ACE yang menghasilkan efek vasodilatasi, dan menurunkan resistensi vaskuler karena terjadi penurunan sekresi aldosterone, dapat juga menurunkan volume darah sehingga beban akhir jantung (afterload) menurun juga (Nugroho, 2012)

## 2.3 Daun Senggani (*Melastoma malabathricum* L)

### 2.3.1 Klasifikasi dan Morfologi Daun Senggani



**Gambar 1.** Daun Senggani (*Melastoma malabathricum* L)

Sumber: (Dalimartha, 1999)

#### Klasifikasi Tanaman (Dalimartha, 1999)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospremae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Myrtales
Genus	: <i>Melastoma</i>
Famili	: Apiaceae
Spesies	: <i>Melastoma Malabathricum</i> L.

Daun Senggani merupakan perdu dengan tinggi berkisar antara 0,5 hingga 4 meter, yang memiliki banyak cabang, sisik, dan rambut. Daunnya berbentuk tunggal, berwarna hijau, dan bertangkai. Letak daun ini bersilang berhadapan

dengan panjang 2-20 cm dan lebar 0,75-8,5 cm. Helai daunnya berbentuk bulat telur memanjang hingga lonjong, dengan ujung yang runcing dan pangkal yang membulat. Tepi daun rata, sementara permukaan atas daun terasa kasar karena terdapat rambut pendek yang jarang dan kaku. Daun ini juga memiliki tiga tulang daun utama yang melengkung. (Dalimartha, 1999) Golongan senyawa kimia yang terkandung dalam daun senggani yaitu flavonoid, tanin, saponin (Dalimartha, 1999)

#### **2.4 Computer-Aided Drug Design (CADD)**

CADD adalah pendekatan berbasis komputasi yang digunakan untuk mendukung proses penemuan dan pengembangan obat dengan memanfaatkan teknologi komputer. Metode ini memanfaatkan data biologis, kimia, dan farmakologi untuk mensimulasikan dan memprediksi bagaimana suatu senyawa kimia berinteraksi dengan target biologis tertentu, seperti protein atau DNA. CADD tidak hanya membantu dalam mengidentifikasi molekul yang berpotensi menjadi obat, tetapi juga memungkinkan optimasi molekul untuk meningkatkan afinitas, selektivitas, dan sifat farmakokinetik. Dalam penelitian farmasi modern, CADD sering diterapkan untuk mempercepat proses pengembangan obat dengan mengurangi kebutuhan eksperimen laboratorium yang memakan waktu dan biaya. (Niazi & Mariam, 2024)

CADD dapat dibagi menjadi dua kategori utama:

1. **Structure-Based Drug Design (SBDD)**
  - a. Menggunakan informasi struktur 3D target biologis, yang diperoleh dari kristalografi sinar-X, NMR, atau model molekul.
  - b. Metode ini bertujuan untuk memahami interaksi antara target dan molekul kecil (ligan), misalnya melalui molecular docking dan simulasi dinamika molekuler.
2. **Ligand-Based Drug Design (LBDD)**
  - a. Digunakan ketika struktur target biologis tidak tersedia.
  - b. Pendekatan ini memanfaatkan data dari senyawa kimia yang telah diketahui aktivitas biologisnya, seperti Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) dan farmakofor modeling. (Niazi & Mariam, 2024)

## 2.5 Optimasi Geometri

Optimasi geometri adalah salah satu proses fundamental dalam kimia komputasi yang bertujuan menentukan susunan atom dalam molekul pada kondisi energi minimum, yang sering disebut *ground state geometry*. Proses ini melibatkan penelusuran permukaan energi potensial (*Potential Energy Surface*, PES) untuk menemukan konfigurasi stabil, di mana gaya total pada setiap atom mendekati nol. Pendekatan ini penting untuk mempelajari sifat fisik dan kimia molekul, termasuk panjang ikatan, sudut ikatan, serta energi ikatan (Yang et al., 2021). Metode yang digunakan untuk optimasi geometri dapat dikelompokkan menjadi mekanika molekul (MM) dan mekanika kuantum (QM). Mekanika molekul mengandalkan hukum fisika klasik untuk memodelkan interaksi antar atom tanpa mempertimbangkan elektron secara eksplisit. Sebaliknya, mekanika kuantum, seperti Density Functional Theory (DFT) atau metode *ab initio* Hartree-Fock, menghitung energi molekul dengan mempertimbangkan struktur elektron. Dalam praktiknya, algoritma seperti *gradient descent* dan *quasi-Newton* digunakan untuk mempercepat proses mencapai kondisi minimum energi (Yang et al., 2021).

## 2.6 Parameter Sifat Fisiko Kimia

Parameter sifat fisiko-kimia menggambarkan karakteristik suatu senyawa dari segi sifat fisik dan kimianya. Beberapa parameter penting yang membantu menjelaskan sifat-sifat senyawa tersebut meliputi berat molekul (BM), koefisienpartisi, refraktivitas molar (MR), serta perbedaan energi antara HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) dan LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) (Suhasini et al., 2015).

## 2.7 Density Functional Theory (DFT)

Density Functional Theory (DFT) adalah metode dalam kimia komputasi yang digunakan untuk mempelajari struktur elektronik suatu sistem kuantum, seperti atom, molekul, atau material padat. DFT didasarkan pada gagasan bahwa semua sifat kuantum sistem dapat ditentukan hanya melalui distribusi kerapatan elektron (*electron density*), tanpa perlu menghitung fungsi gelombang lengkap seperti dalam metode tradisional. Metode ini memberikan pendekatan efisien untuk

memecahkan masalah sistem banyak elektron dalam bidang kimia dan fisika kuantum. (Toulouse, 2019)

## 2.8 Penambatan Molekul

Molecular docking atau penambatan molekul adalah metode komputasional yang bertujuan untuk mengidentifikasi, memahami, dan memprediksi interaksi antara molekul obat sebagai ligan dan reseptor. Proses ini mencari ligan dengan kecocokan geometris dan energi yang optimal, serta memprediksi afinitas ikatan. Teknik penambatan molekuler yang akurat menawarkan keunggulan dalam menghemat waktu, energi, dan biaya dibandingkan pendekatan konvensional. Dengan molecular docking, aktivitas suatu senyawa dapat dipelajari tanpa perlu melalui proses sintesis senyawa terlebih dahulu (Suhud, 2015). Selama fase validasi molecular docking, salah satu indikator yang dianalisis adalah Root Mean Square Deviation (RMSD). Jika nilai RMSD kurang dari 2,0 Å, posisi ligan hasil docking dianggap mendekati posisi ligan dari data kristalografi, menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan menghasilkan deviasi minimal. Konformasi RMSD digunakan untuk mengevaluasi kesamaan posisi dalam struktur 3D. RMSD berfungsi sebagai ukuran kuantitatif kesamaan antara dua atau lebih molekul. Dalam molecular docking, RMSD berguna untuk menilai bagaimana ligan berinteraksi dengan reseptor melalui hasil penambatan ulang. Semakin rendah nilai RMSD, semakin mendekati model struktur yang dihasilkan dengan struktur aslinya (Apriali et al., 2022). Validasi metode molecular docking dilakukan untuk memastikan bahwa proses penambatan berjalan dengan akurat dan ukuran grid box yang digunakan telah sesuai (Thahara et al., 2022).

## 2.9 Validasi *Molecular Docking*

Validasi dalam *molecular docking* adalah proses untuk memastikan bahwa metode dan parameter yang digunakan dalam simulasi penambatan molekul dapat memprediksi interaksi antara ligan dan protein target dengan akurat. Proses ini umumnya dilakukan dengan cara mendocking ulang ligan asli (native ligand) ke protein targetnya dan membandingkan hasilnya dengan posisi ligan dalam struktur kristal asli. Keakuratan metode docking dievaluasi menggunakan parameter seperti Root Mean Square Deviation (RMSD), yang mengukur perbedaan posisi antara

ligan yang didocking ulang dan ligan asli. Nilai RMSD yang rendah menunjukkan bahwa metode docking dapat memprediksi interaksi dengan baik.(Aulifa et al., 2024)

### 2.10 AutoDock

AutoDock adalah perangkat lunak yang digunakan untuk melakukan *molecular docking* atau penambatan molekul. Program ini dirancang untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan protein atau makromolekul lainnya, dengan tujuan untuk memahami bagaimana molekul tersebut mengikat situs aktif pada protein target. AutoDock banyak digunakan dalam desain obat dan penelitian biologi molekuler untuk memperkirakan orientasi dan konformasi optimal ligan dalam situs pengikatan protein serta menghitung energi pengikatan yang mencerminkan kekuatan interaksi tersebut. AutoDock menggunakan berbagai algoritma pencarian, seperti algoritma genetik, simulasi Monte Carlo, dan pencarian grid untuk menentukan orientasi dan konformasi terbaik dari ligan yang berikatan dengan protein target. Salah satu keunggulan utama AutoDock adalah kemampuannya dalam melakukan *blind docking*, yaitu kemampuan untuk menempatkan ligan secara otomatis pada protein target tanpa memerlukan informasi sebelumnya mengenai lokasi ikatan.(Trott & Olson, 2010)

### 2.11 Molecular Dynamika (MD)

Simulasi dinamika molekuler (*molecular dynamics simulation*) adalah metode komputerisasi yang digunakan untuk mempelajari perilaku atom dan molekul dalam sistem tertentu. Metode ini didasarkan pada hukum mekanika klasik untuk memprediksi bagaimana partikel bergerak dan berinteraksi satu sama lain dalam periode waktu tertentu. Dinamika molekuler telah menjadi alat yang sangat penting dalam berbagai bidang ilmu, seperti kimia, fisika, biologi, dan ilmu material. Dinamika molekuler bekerja dengan memecahkan persamaan gerak Newton untuk setiap partikel dalam sistem:  $F = ma$ , di mana  $F$  adalah gaya,  $m$  adalah massa partikel, dan  $a$  adalah percepatan. Gaya yang bertindak pada setiap partikel dihitung berdasarkan potensial energi dari sistem, yang mencakup kontribusi dari berbagai interaksi antar atom seperti interaksi kovalen (termasuk regangan ikatan, sudut, dan

torsi) dan interaksi non-kovalen (seperti gaya van der Waals dan interaksi elektrostatik)(Hansson et al., 2002)

### 2.11.1 Tahapan Molekuler Dinamik

Tahapan molecular dynamic antara lain:

1. Persiapan file reseptor dan ligan, ligan yang digunakan yaitu senyawa gugus terbaik yang diperoleh dari hasil docking senyawa uji (Shi 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 (Shi et al., 2020)
3. Solvasi, berperan dalam mendeskripsikan elektrostatis stabilitas lingkungan air, dan juga interaksi antar makromolekul. Model air digunakan supaya ligan-reseptor dilarutkan dalam suatu model air ujuannya mengkondisikan sesuai dengan fisiologi manusia, yang kandungan terbesarnya adalah air (Shi et al., 2020)
4. Netralisasi, dilakukan supaya sistem menjadi keadaan netral karena muatan listrik yang ditimbulkan oleh air dapat menimbulkan gangguan terhadap sistem dengan penambahan ion seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Cl}^-$ .
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
6. Ekuilibrisasi, 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
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.



### 2.11.2 Parameter simulasi Molecular Dynamic

Setelah simulasi molecular dynamic dilakukan Interpretasi hasil untuk mengetahui hasil dari simulasi tersebut.

1. Root Mean Square Deviation (RMSD):

RMSD digunakan untuk memprediksi stabilitas struktur protein berdasarkan deviasi yang diamati selama simulasi. Nilai RMSD berperan dalam menganalisis proses pelipatan protein serta menentukan tingkat konvergensi sistem. Variasi yang terjadi selama simulasi biasanya divisualisasikan dalam bentuk grafik RMSD. Jika nilai RMSD stabil, hal ini menunjukkan bahwa struktur protein mencapai kestabilan (Sneha & Doss, 2016).

2. Root Mean Square Fluctuation (RMSF):

RMSF mengukur fluktuasi atom pada residu asam amino dalam makromolekul. Parameter ini menunjukkan tingkat fleksibilitas residu selama simulasi berlangsung. Grafik RMSF digunakan untuk memetakan fluktuasi di setiap residu, di mana residu dengan nilai RMSF tinggi menunjukkan fleksibilitas lebih besar, sementara nilai rendah menunjukkan bagian yang lebih kaku dari struktur protein (Sneha & Doss, 2016).

3. Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area (MMGBSA):

MMGBSA adalah metode yang digunakan untuk menghitung energi bebas sistem berdasarkan informasi struktural, dengan menghindari kerumitan perhitungan energi bebas secara penuh. Pendekatan ini mengestimasi energi afinitas melalui kombinasi komponen energi individu, seperti energi mekanika molekuler, energi polar dengan pendekatan Generalized Born, serta energi non-polar yang berkaitan dengan luas permukaan terlarut. Metode MMGBSA sering digunakan untuk mengevaluasi stabilitas kompleks molekul (Sneha & Doss, 2016).

### 2.11.3 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. Amber Tools merupakan sekumpulan program untuk simulasi dan analisis biomolekuler (Shi et al., 2020).

### **2.12 Lipinski rule of five (RO5)**

Lipinski rules of five adalah suatu aturan yang ditemukan oleh Lipinski yang membantu untuk membedakan senyawa-senyawa obat dan bukan obat dari struktur senyawa. Teori ini memprediksi probabilitas keberhasilan atau kegagalan yang tinggi dari senyawa obat karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih dari aturan tersebut (Al Karim, 2018). Menurut hukum ini, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai log P kurang dari 5, nilai Hydrogen Bond Donors (HBD) tidak lebih dari 5, dan nilai Hydrogen Bond Acceptors (HBA) tidak lebih dari 10