

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst)

#### 1. Klasifikasi Tanaman Matoa

Sistem taxonomy tanaman Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst) menurut (Royal Botanic Gardens. n.d.). dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	Plantae
Phylum	Streptophyta
Class	Equisetopsida
Subclass	Magnoliidae
Order	Sapindales
Family	Sapindaceae
Genus	Pometia
Species	<i>Pometia pinnata</i>



**Gambar 1. Tanaman Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst)**

#### 2. Kandungan Kimia dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Matoa

Flavonoid senyawa ini berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Tanin memiliki aktivitas antimikroba dan antiinflamasi. Saponin berfungsi sebagai antimikroba dan memiliki potensi untuk menurunkan kolesterol. Alkaloid bersifat bioaktif dengan manfaat potensial seperti analgesik dan antikanker. Sterol dan Triterpenoid berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi dan antikanker (Irawan *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Purwidyaningrum *et al.*,2017) ekstrak dan fraksi dari daun matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forst. & G. Forst) ditemukan efek menurunkan tekanan darah dari tikus yang diinduksi NaCl-prednisolone untuk mensimulasikan efek hipertensi, akan tetapi efek yang ditemukan tidak linear atau berbanding lurus dengan dosis yang diberikan dan tidak mengurangi produksi kolagen pada miokardium jantung. Pada tikus yang diinduksi NaCl-prednisolone terjadi peningkatan kolagen pada miokardium jantung berdasarkan pengamatan secara histologis yang dilakukan, dimana otot jantung kelompok tikus yang diinduksi hipertensi rusak dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol dengan serat otot masih baik. Oleh karena itu ekstrak dan fraksi dari daun matoa di prediksi mampu menurunkan tekanan darah akan tetapi tidak dapat memperbaiki kerusakan otot jantung yang disebabkan oleh hipertensi.

Pada penelitian yang telah dilakukan (Elisa *et al.*,2020) senyawa kimia yang ditemukan dalam tanaman matoa adalah flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid, saponin, dan tanin. Senyawa flavonoid (*Quercetin-3-O-rhamnoside*) yang diduga dapat memberikan efek penurunan tekanan darah pada tikus yang diinduksi dengan angiotensin II. Berdasarkan penelitian dosis terapi yang paling efektif untuk ekstrak daun matoa dalam menurunkan tekanan darah adalah 300mg/kgBB tikus.

Senyawa bioaktif seperti *quercetin-3-O-rhamnoside* dan *kaempferol-3-O-rhamnoside* diketahui memiliki efek antihipertensi dengan cara menurunkan aliran darah pada tikus yang diinduksi angiotensin II. *Quercetin-3-O-rhamnoside* dan *kaempferol-3-O-rhamnoside* adalah senyawa bioaktif dengan potensi efek antihipertensi, terutama karena sifat antioksidan dan anti-inflamasinya. Flavonoid ini dapat mengarahkan aksi antihipertensinya melalui beberapa mekanisme, seperti penghambatan (*inhibition*) dari *angiotensin-converting enzyme (ACE)*, yang meningkatkan vasodilatasi (Dabeel & Marra,2019).

Terdapat 20 senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun matoa, yaitu: Apigenin 7-O-diglucuronide, benzena, pigallocatechin, asam gallic, asam jasmoton, kaempferol, kampferol-3-O-glukosida (astragalin), kaempferol-3-O-rhamnoside (afzelin), nikotiflorin, p-coumaroyl asam glikolat, fenol, p-hidroksibenzaldehida, quercetin, quercetin-3-O-glucoside (isoquercetin), quercetin-3-O-

rhamnoside (quercitrin), quercetin-3-O-glucosyl-(1→4)-rhamnoside (rutin), asam syringic, tanin, asam vanilat, vanillin (Wahyuni *et al.*, 2024).

Berdasarkan hasil penelitian dan diskusi yang telah dilakukan oleh (Rohmawati & Sutoyo, 2018), dapat disimpulkan bahwa isolat Dari ekstrak diklorometana kulit batang Matoa adalah senyawa steroid, yaitu stigmasterol. Hal ini menunjukkan aktivitas yang sangat beracun dalam tes BSLT menggunakan larva *Artemia salina* dengan nilai LC50 sebesar 41.334 µg/mL. Dengan demikian isolat memiliki potensi sebagai agen antikanker.

## B. Hipertensi

### 1. Defini Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri (TD) yang terus-menerus meningkat di atas normal yaitu, tekanan darah diastolik (TDD) <80 mm Hg dan tekanan darah sistolik (TDS) <120 mm Hg. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa bisa dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa (Dipiro *et al.*, 2023).**

Klasifikasi	TDS (mmHg)	Keterangan	TDD (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Tinggi /ter-elevasi	120-129	Atau	<80
Hipertensi stage 1	130-139	Atau	80-89
Hipertensi stage 2	≥ 140	Atau	≥ 90

Hipertensi sistolik terisolasi adalah tekanan darah diastolik (TDD) <80 mm Hg dan tekanan darah sistolik (TDD) ≥130 mm Hg. Krisis hipertensi adalah kondisi saat tekanan darah/Blood Pressure (TD >180/120 mm Hg) dikategorikan sebagai keadaan darurat hipertensi dimana terjadi peningkatan tekanan darah ekstrem dengan kerusakan organ akhir akut atau berkembang atau urgensi hipertensi yaitu suatu kondisi peningkatan tekanan darah ekstream tanpa cedera organ akhir akut atau berkembang (Dipiro *et al.*, 2023).

### 2. Prevalensi Hipertensi

Menurut laporan terbaru dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2023 1 dari 3 orang dewasa di dunia memiliki hipertensi, dengan jumlah total penderita mencapai sekitar 1,3 miliar orang. Lebih dari 75% penderita hipertensi tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Hampir setengah dari penderita hipertensi tidak menyadari bahwa mereka memiliki kondisi ini, dan hanya sekitar 21% penderita yang memiliki tekanan darah tinggi mampu untuk

mengontrol tekanan darah mereka. Hipertensi merupakan penyebab utama stroke, serangan jantung, dan gagal ginjal secara global. Laporan WHO juga mencatat bahwa angka ini meningkat dua kali lipat sejak tahun 1990 karena pertumbuhan populasi dan demografi masyarakat yang menua. Berdasarkan riset yang dilakukan oleh departemen kesehatan Indonesia Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah penyebab kematian nomor satu di dunia, dengan 90-95% kasus didominasi oleh hipertensi esensial yaitu tekanan darah tinggi yang penyebabnya tidak diketahui secara pasti. Di Negara Republik Indonesia sendiri, menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 dan studi kohor penyakit tidak menular (PTM) 2011-2021, hipertensi merupakan faktor risiko tertinggi penyebab kematian keempat dengan persentase 10,2%.

Hal-hal yang mendasari peningkatan kondisi kehidupan yang signifikan ditambah dengan gaya hidup masyarakat global yang selalu berubah adalah peningkatan prevalensi kejadian kardiovaskular. Ini terutama berlaku untuk hipertensi, kondisi asimtomatik yang ditandai dengan peningkatan volume darah, vasokonstriksi berkelanjutan, dan resistensi pembuluh darah, yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah. Perkiraan saat ini Prevalensi hipertensi adalah sekitar 1,13 miliar di seluruh dunia, dan peningkatan eksponensial dalam beban pribadi, sosial, dan keuangan adalah diharapkan seiring dengan menua populasi secara global. Selain menyebabkan kematian sekitar 8,5 juta orang dengan stroke, iskemik penyakit jantung, penyakit pembuluh darah dan ginjal, hipertensi juga memicu kondisi patologis lainnya termasuk aterosclerosis dan demensia multiinfark. Selain itu, mempercepat degenerasi dinding pembuluh darah yang mengakibatkan diseksi aorta dan pendarahan pembuluh darah (Adua,2022).

### **3. Representasi Klinis Hipertensi**

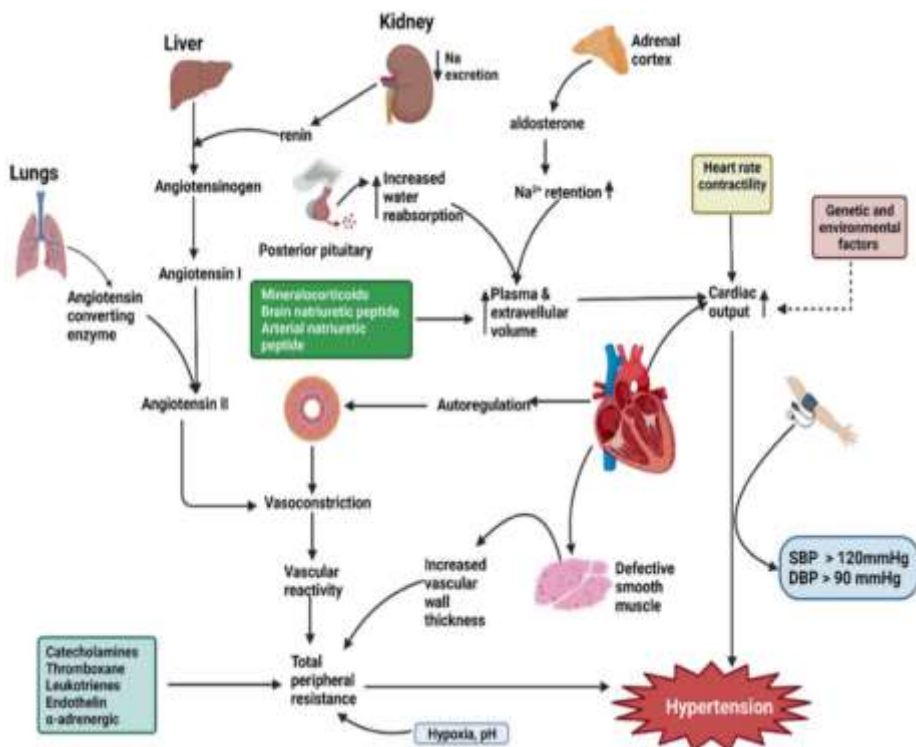
Pasien dengan hipertensi primer tanpa komplikasi biasanya tanpa gejala Awalnya. Pasien dengan hipertensi sekunder mungkin memiliki gejala yang mendasarinya contohnya gangguan: Feochromocytoma (sakit kepala, berkeringat, takikardia, jantung berdebar-debar, ortostatik,dan Hipotensi); Aldosteronisme primer (gejala hipokalemik kram otot dan Kelemahan), Sindrom Cushing (wajah bulan, punuk kerbau, hirsutisme, penambahan berat badan, poliuria, edema, ketidakteraturan menstruasi, jerawat, dan kelemahan otot) (Dipiro *et al.*,2023).

#### 4. Patofisiologi Hipertensi

Penyakit hipertensi dapat diakibatkan oleh etiologi yang tidak diketahui (primer atau hipertensi esensial) atau dari penyebab tertentu (hipertensi sekunder). hipertensi sekunder (<10% kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis (PGK) atau penyakit renovaskular. Kondisi lainnya adalah sindrom Cushing, koarktasi aorta, apnea tidur obstruktif, hiperparatiroidisme, pheochromocytoma, aldosteronisme primer, dan hipertiroidisme. Hipertensi juga dapat disebabkan oleh obat-obatan tertentu, contoh obat yang mungkin peningkatan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, antiinflamasi nonsteroid obat-obatan (NSAID), amfetamin, siklosporin, tacrolimus, eritropoietin, dan Venlafaxine. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi primer meliputi: Kelainan humoral yang melibatkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon natriuretik, dan hiperinsulinemia; Gangguan pada sistem saraf pusat (SSP), serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor; Kelainan pada proses autoregulasi ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan penyempitan arteriolar; Kekurangan sintesis zat vasodilatasi dalam endotel vaskular (prostacyclin, bradykinin, oksida nitrat) atau zat vasokonstriksi berlebih (angiotensin II, endotel I); Asupan natrium tinggi atau kekurangan kalsium makanan. Penyebab utama kematian akibat hipertensi termasuk kejadian serebrovaskular, kejadian kardiovaskular (CV), dan gagal ginjal. Probabilitas kematian dini berkorelasi dengan tingkat keparahan Elevasi tekanan darah (Dipiro *et al.*,2023).

Tekanan darah adalah produk dari curah jantung dan perifer resistensi pembuluh darah. Resistensi perifer dapat dipengaruhi oleh faktor lokal seperti pH, hipoksia, dan faktor humoral (angiotensin II, katekolamin, tromboksa dll) sedangkan curah jantung dipengaruhi oleh volume darah, atrium dan peptida natriuretik otak dan jantung faktor (detak jantung dan kontraktilitas). Sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah sistemik, renin diproduksi dari sel-sel juxtaglomerular ginjal, yang merangsang aktivasi angiotensinogen di hati menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin dari paru-paru. Angiotensin II menyempitkan pembuluh darah dan meningkatkan pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal, yang kemudian memicu reabsorpsi natrium. Hormon antidiuretik dari kelenjar hipofisis juga dilepaskan untuk menyebabkan

reabsorpsi air. Jika keduanya digabungkan, maka akan menyebabkan peningkatan volume darah dan tekanan darah (Adua,2022). untuk lebih jelas patofisiologi hipertensi dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini.



Gambar 2. Patofisiologi Hipertensi (Adua,2022)

## 5. Diagnosis dan Pengobatan Hipertensi

Peningkatan tekanan darah saat pengujian tensi mungkin satu-satunya tanda hipertensi primer pada pemeriksaan fisik. Diagnosis harus didasarkan pada rata-rata dua atau lebih pembacaan yang diambil pada masing-masing dua atau lebih pertemuan klinis. Tanda-tanda kerusakan organ tahap akhir terjadi terutama di mata, otak, jantung, ginjal, dan pembuluh darah perifer. Pemeriksaan funduskopik dapat mengungkapkan penyempitan arteriolar, penyempitan arteriolar fokal, keributan arteriovenosa, perdarahan retina dan eksudat, dan edema diskus. Adanya papilledema biasanya mengindikasikan keadaan darurat hipertensi yang membutuhkan penanganan cepat dan segera. Pemeriksaan kardiopulmoner dapat mengungkapkan detak jantung atau ritme yang tidak normal, hipertrofi ventrikel kiri, penyakit arteri koroner, atau gagal jantung. Pemeriksaan vaskular perifer dapat mengungkapkan memar aorta atau perut, membengkak vena, denyut perifer berkurang atau tidak ada, atau edema ekstremitas bawah. Pasien

dengan stenosis arteri ginjal mungkin memiliki membran sistolik-diastolik perut. Hipokalemia dasar mungkin menunjukkan hipertensi yang diinduksi mineralokortikoid. Protein sel darah, dan gips dalam urin dapat mengindikasikan penyakit renovaskular. Tes laboratorium Nitrogen contohnya adalah urea darah, kreatinin serum dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR, menggunakan persamaan kreatinin CKD-EPI), panel lipid puasa, glukosa darah puasa, elektrolit serum (natrium, kalium, kalsium), asam urat, hemoglobin dan hematokrit, dan titik rasio albumin-ke-kreatinin urin. Sebuah Elektrokardiogram 12-timbal (EKG) juga harus diperoleh. Tes laboratorium untuk mendiagnosis hipertensi sekunder contohnya adalah hipokalemia dasar mungkin menunjukkan hipertensi yang diinduksi mineralokortikoid. Protein, sel darah merah, dan gips dalam urin dapat mengindikasikan penyakit renovaskular (Dipiro *et al.*,2023).

Tujuan utama secara keseluruhan dari pengobatan hipertensi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari CV Peristiwa. Pedoman ACC/AHA 2017 merekomendasikan BP tujuan <130/80 mm Hg Untuk sebagian besar pasien, termasuk mereka yang memiliki clinical arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), diabetes, atau PGK. Untuk pasien rawat jalan yang lebih tua dan tinggal di komunitas, sasaran adalah SBP <130 mm Hg. Untuk pasien yang lebih tua yang dilembagakan dan mereka yang memiliki beban penyakit atau harapan hidup terbatas, pertimbangkan tujuan SBP yang longgar sebesar <150 mm Hg (atau <140 mm Hg jika ditoleransi). Pemilihan obat awal tergantung pada tingkat peningkatan tekanan darah dan adanya indikasi yang menarik untuk obat tertentu. Gunakan obat lini pertama tunggal sebagai terapi awal pada sebagian besar pasien dengan yang baru didiagnosis hipertensi stadium 1. Mulai terapi obat kombinasi (sebaiknya dengan dua lini pertama obat) sebagai rejimen awal pada pasien dengan hipertensi stadium 2 yang baru didiagnosis. Empat pilihan lini pertama adalah penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEi), penghambat reseptor angiotensin II (ARB), penghambat saluran kalsium (CCB), dan diuretik thiazide.  $\beta$ -Blocker harus dicadangkan untuk mengobati indikasi tertentu yang jelas atau dikombinasikan dengan agen antihipertensi lini pertama untuk pasien tanpa indikasi. Kelas obat antihipertensi lainnya ( $\alpha$ 1 blocker, reseptor mineralokortikoid antagonis [MRA],  $\alpha$ 2 sentral agonis, inhibitor adrenergik, dan arteri langsung vasodilator) dapat digunakan untuk

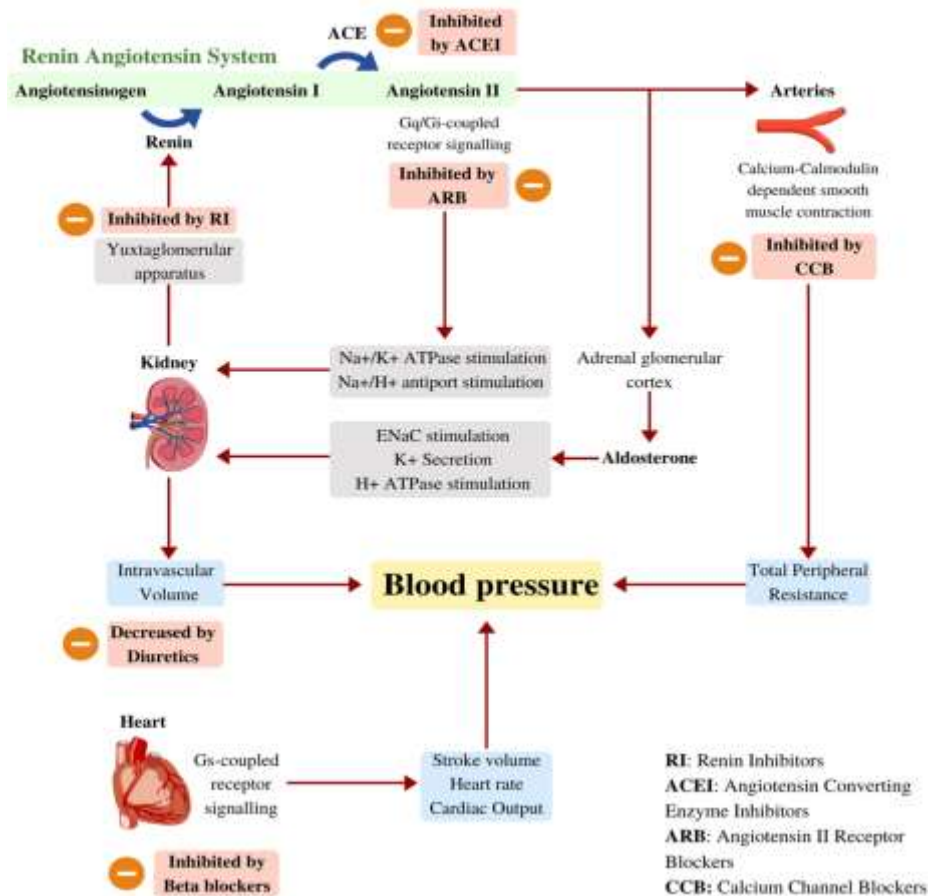
pasien tertentu setelah menerapkan agen lini pertama, pada umumnya dicadangkan untuk hipertensi resisten atau sebagai terapi tambahan dengan beberapa agen lini pertama lainnya. Namun, belum ada bukti pasti yang menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas pada hipertensi atau memiliki insiden insiden tinggi efek merugikan yang menghambat toleransi (Dipiro *et al.*,2023).

## **6. Mekanisme Anti-hipertensi**

Secara umum tekanan darah dapat ditentukan oleh perubahan curah jantung, resistensi perifer total, dan volume intravaskular. Seperti yang ditunjukkan pada gambar 3 Sistem Renin-Angiotensin adalah salah satu pengatur utama tekanan darah, ia bekerja dengan meningkatkan Angiotensin II, vasokonstriktor sistemik yang kuat dan salah satu pengatur volume intravaskular utama. Angiotensin II bekerja dengan mengaktifkan reseptor Angiotensin II, yang merupakan G-Coupled. Angiotensin II bekerja sama dengan aldosteron untuk meningkatkan reabsorpsi natrium dan air, dan karenanya, mempertahankan volume intravaskular sesuai kebutuhan. Jantung sebagai pompa, adalah pengatur tekanan darah lainnya, yang memodulasi variabel penting seperti Volume Stroke dan Denyut Jantung, yang merupakan pengaruh penting untuk Curah Jantung. Beberapa obat dapat menurunkan tekanan darah dengan menghambat berbagai mekanisme fisiologis yang ditunjukkan pada gambar 3 dibawah ini. RI, Inhibitor Renin; ACE, Enzim pengubah angiotensin; ACEI, Inhibitor enzim pengubah angiotensin; CCB, Penghambat Saluran Kalsium (Carlos-Escalante *et al.*,2021).



## Antihypertensive drugs: General overview



**Gambar 3. Mekanisme obat Antihipertensi (Carlos-Escalante *et al.*,2021)**

Obat antihipertensi memiliki beberapa jenis berdasarkan mekanisme kerjanya, didapat dari (Dipiro *et al.*,2023) beberapa di antaranya adalah sebagai berikut.

**6.1 Diuretik.** Bekerja dengan meningkatkan pengeluaran urin. Secara akut, diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Pengurangan volume plasma dan volume stroke yang terkait dengan diuresis menurunkan curah jantung dan tekanan darah. Penurunan awal curah jantung menyebabkan peningkatan kompensasi dalam resistensi pembuluh darah perifer. Dengan terapi intens, volume cairan ekstraseluler dan volume plasma akan kembali ke dekat tingkat praperawatan yang, dan resistensi pembuluh darah perifer turun di bawa *baseline*. Berkurangnya resistensi pembuluh darah perifer bertanggung jawab atas efek hipotensi yang persisten. Diuretik dibagi menjadi beberapa jenis seperti berikut.

**6.1.1 Thiazide diuretics**, mengurangi volume plasma dengan meningkatkan ekskresi natrium dan air melalui ginjal. Thiazides adalah jenis diuretik yang sering digunakan dan merupakan pilihan lini pertama bagi sebagian besar pasien dengan hipertensi. Chlorthalidone (mirip tiazida) lebih disukai daripada hidroklorotiazida, terutama pada hipertensi resisten, karena lebih kuat pada basis miligram-per-miligram. Thiazida juga memobilisasi natrium dan air dari dinding arteriolar, yang dapat berkontribusi pada penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan penurunan TD. Contoh obatnya adalah Chlorthalidone (Thalitone), Hydrochlorothiazide (Microzide), Indapamide (Lozol) & Metolazone (Zaroxolyn).

**6.1.2 Loop diuretics**, menghambat reabsorpsi natrium di bagian loop Henle dan akan lebih efektif pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Diuretik loop lebih ampuh untuk menginduksi diuresis tetapi bukan antihipertensi yang ideal kecuali pengobatan edema juga diperlukan. Diuretik loop terkadang diperlukan lebih dari tiazida pada pasien dengan PGK berat ketika  $eGFR < 30 \text{ mL/menit/1,73m}^2$ , terutama ketika ada edema. Contoh obatnya adalah Bumetanide (Bumex), Furosemide (Lasix), & Torsemide (Demadex).

**6.1.3 Potassium-sparing diuretics**, menghambat aksi aldosteron, mengurangi retensi natrium, dan menghemat kalium). Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri dan tidak meningkatkan efek antihipertensi bila dikombinasikan dengan tiazida atau loop diuretik. Penggunaan utamanya adalah dikombinasikan dengan diuretik lain untuk menangkalkan sifat pemborosan kalium. Contoh obatnya adalah Amiloride (Midamor), Amiloride/ Hydrochlorothiazide (Moduretic, Triamterene (Dyrenium), & Triamterene/ Hydrochlorothiazide (Dyazide, Maxide). *MRA/Mineralocorticoid receptor antagonist*, spironolactone (Aldactone, CaroSpir) dan eplerenone (Inspra) juga merupakan diuretik hemat kalium yang biasanya digunakan untuk mengobati hipertensi resisten karena peningkatan konsentrasi aldosteron lazim dalam pengaturan ini. Mereka juga digunakan sebagai agen tambahan pada pasien dengan HFrEF dengan atau tanpa hipertensi bersamaan.

**6.2 Penghambat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)**. Jalur Renin-Angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymases adalah jalur yang membentuk Angiotensin II, sehingga memberikan efek

vasokonstriktor dan pelepasan aldosteron. Obat-obat RAAS bekerja dengan menghambat reseptor Renin, ACE, angiotensin II dan enzim alternatif lain sehingga mencegah efek vasokonstriktor dan pelepasan aldosteron.

#### **6.2.1 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi).**

Menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menurunkan vasokonstriksi dan sekresi aldosteron. Inhibitor ACE memblokir konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, vasokonstriktor dan stimulator sekresi aldosteron yang kuat. Inhibitor ACE juga memblokir degradasi bradykinin dan merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya (prostaglandin E2 dan prostacyclin). Inhibitor ACE menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi kalium serum. Hiperkalemia terjadi terutama pada pasien dengan PGK atau mereka yang juga mengonsumsi suplemen kalium, diuretik hemat kalium, MRA, ARB, atau direct renin Inhibitor. Dosis awal harus rendah dengan titrasi dosis lambat. Hipotensi akut dapat terjadi pada awal terapi, terutama pada pasien yang natrium atau volume habis, pada eksaserbasi HF, sangat tua, atau pada vasodilator atau diuretik bersamaan. Dosis awal pada pasien tersebut harus setengah dari dosis normal diikuti dengan dosis titrasi lambat. Contoh obatnya adalah enalapril (Lotensin), Captopril (Capoten), Enalapril (Vasotec), Fosinopril (Monopril), Lisinopril (Prinivil, Zestril), Moexipril (Univasc), Perindopril (Aceon), Quinapril (Accupril), Ramipril (Altace), & Trandolapril (Mavik).

**6.2.2 Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs),** bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II, mencegah efek vasokonstriktor dan pelepasan aldosteron. Angiotensin II dihasilkan oleh jalur renin-angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymases. Inhibitor ACE hanya memblokir jalur renin-angiotensin, sedangkan ARB menghambat angiotensin II yang dihasilkan oleh salah satu jalur. ARB secara langsung memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 yang memediasi efek angiotensin II. Contoh obatnya adalah Azilsartan (Edarbi), Candesartan (Atacand), Eprosartan (Teveten), Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Telmisartan (Micardis), Olmesartan (Benicar), & Valsartan (Diovan).

**6.2.3 Direct Renin Inhibitors,** bekerja dengan menghambat aktivitas renin, sehingga menurunkan pembentukan angiotensin I.

Contoh obatnya adalah Aliskiren (Tekturna). Aliskiren memblokir RAAS pada titik aktivasinya, menghasilkan berkurangnya plasma aktivitas renin dan BP. Ini tidak boleh digunakan dengan ACE inhibitor atau ARB karena risiko efek samping yang lebih tinggi tanpa memberikan pengurangan tambahan pada CV Peristiwa. Perannya dalam pengelolaan hipertensi terbatas.

**6.3 Calcium Channel Blockers (CCB).** Menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan memblokir sensitif tegangan saluran kalsium, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan TD yang sesuai. Dapat menyebabkan aktivasi simpatik refleks, dan semua agen (kecuali amlodipine dan felodipine) mungkin memiliki efek inotropik negatif. CCB dihydropyridine dan nondihydropyridine adalah antihipertensi lini pertama terapi dan juga digunakan sebagai tambahan atau sebagai pengganti agen lini pertama lainnya untuk indikasi yang menarik dari penyakit jantung iskemik. CCB dibagi menjadi dua jenis yaitu.

**6.3.1 Dihydropyridines.** Menyebabkan peningkatan refleks yang mengakibatkan dimediasi baroreseptor dalam detak jantung karena efek vasodilatasi perifer yang kuat. Dihydropyridine tidak mengurangi konduksi kelenjar AV dan tidak efektif untuk mengobati supraventrikular takiaritmia. Contoh obatnya adalah Amlodipine (Norvasc), Felodipine (Plendil), Nifedipine longacting (Afeditab CR Adalat CC, Nifediac CC, Nifedical XL, Procardia XL) & Nisoldipine (Sular).

**6.3.2 Non-dihydropyridines.** Memiliki efek pada kontraksi miokardium dan konduksi listrik jantung, sehingga mengurangi frekuensi denyut jantung. Contoh obatnya adalah Diltiazem sustained release (Cardizem CD, Cartia XT, Dilacor XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT), Diltiazem extended release (Cardizem LA, Matzim LA), Verapamil sustained release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan), & Verapamil chronotherapeutic oral drug absorption system (Verelan PM). Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan kelainan konduksi jantung seperti bradikardia, blok AV, dan HF. Keduanya dapat menyebabkan edema perifer dan hipotensi. Verapamil menyebabkan sembelit pada sekitar 7% pasien. Verapamil menurunkan detak jantung, memperlambat konduksi nodal atrioventrikular (AV), dan menghasilkan efek inotropik negatif yang dapat memicu HF (*Hear*

*Failure*) pada pasien dengan cadangan jantung ambang. Diltiazem menurunkan konduksi AV dan detak jantung menjadi lebih rendah sejauh dari verapamil.

**6.4 Beta-Adrenergic Blockers (Beta Blockers).** Bekerja dengan memblock reseptor Beta-Adrenergic.  $\beta$ -Blocker adalah agen lini pertama yang tepat bila digunakan untuk mengobati spesifik yang menarik indikasi atau ketika penghambat ACE, ARB, CCB, atau tiazida tidak dapat digunakan.  $\beta$ -Blocker juga memiliki peran penting sebagai terapi tambahan untuk agen lini pertama pada pasien dengan hipertensi tetapi tidak ada indikasi yang meyakinkan. Bukti menunjukkan bahwa  $\beta$ -blocker mungkin tidak mengurangi kejadian CV serta penghambat ACE, ARB, CCB, atau tiazida ketika digunakan sebagai obat awal pada pasien yang tidak memiliki indikasi yang kuat untuk  $\beta$ -blocker. Mekanisme hipotensi  $\beta$ -blocker mungkin melibatkan penurunan curah jantung melalui efek jantung kronotropik dan inotropik negatif dan penghambatan pelepasan renin dari ginjal. Penghentian terapi  $\beta$ -blocker secara tiba-tiba dapat menyebabkan iskemia jantung (angina, dada nyeri), peristiwa CV, atau bahkan kematian pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Pada pasien tanpa penyakit jantung, penghentian  $\beta$ -blocker secara tiba-tiba dapat dikaitkan dengan takikardia, berkeringat, dan malaise umum selain peningkatan TD. Oleh karena itu, dosis harus selalu dikurangi secara bertahap selama 1-2 minggu sebelum penghentian. Obat  $\beta$ -blocker dibagi menjadi tiga jenis seperti berikut.

**6.4.1 Cardiosselective.** Berfungsi untuk secara selektif menghambat reseptor  $\beta_1$  adrenergik. Contoh obatnya adalah Atenolol (Tenormin), Betaxolol (Kerlone), Bisoprolol (Zebeta), Metoprolol tartrate (Lopressor), Metoprolol succinate extended release (Toprol XL), & Nebivolol (Bystolic). Atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, dan nebivolol bersifat kardioselektif pada dosis rendah dan mengikat lebih kuat pada  $\beta_1$ -reseptor daripada  $\beta_2$ -Reseptor. Akibatnya, mereka cenderung tidak memicu bronkospisme dan vasokonstriksi dan lebih aman daripada  $\beta$ -blocker nonselektif pada pasien dengan asma atau diabetes yang memiliki indikasi untuk  $\beta$ -blocker. Kardioselektivitas adalah fenomena yang bergantung pada dosis, dan efeknya hilang pada dosis yang lebih tinggi.

**6.4.2 Non-selektif.** Bekerja dengan menghambat reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$  adrenergik. Memblokir  $\beta_2$ -reseptor pada otot polos arteriolar dapat

menyebabkan ekstremitas dingin dan memperburuk klaudikasi intermiten atau fenomena Raynaud karena penurunan aliran darah perifer. Peningkatan lipid serum dan glukosa tampaknya bersifat sementara dan tidak memiliki signifikansi klinis.. Contoh obatnya adalah Nadolol (Corgard), Propranolol (Inderal), Propranolol long acting (Inderal LA, Inderal XL, InnoPran XL), & Timolol (Blocadren).

**6.4.3 Campuran  $\alpha$ - and  $\beta$ -blockers.** Merupakan campuran dari obat  $\alpha$ - and  $\beta$ -blockers. Contoh obatnya adalah Carvedilol (Coreg), Carvedilol phosphate (Coreg CR), & Labetalol (Normodyne, Trandate).

**6.5 Vasodilator Langsung (*Direct Arterial Vasodilators*).** Mengendurkan otot polos arteri menyebabkan penurunan resistensi perifer biasanya digunakan dalam kasus hipertensi berat atau keadaan darurat. Contoh obatnya adalah Minoxidil (Loniten) & Hydralazine (Apresoline). Hydralazine dan minoxidil secara langsung mengendurkan otot polos arteriolar, menghasilkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Aktivasi kompensasi refleks baroreseptor meningkatkan aliran keluar simpatik, sehingga meningkatkan detak jantung, curah jantung, dan pelepasan renin. Akibatnya, efektivitas hipotensi vasodilator langsung berkurang seiring waktu kecuali pasien juga mengonsumsi diuretik dan  $\beta$ -blocker. Penggunaan bersamaan dengan diuretik akan meminimalkan efek samping retensi natrium dan air. Vasodilator langsung dapat memicu angina pada pasien dengan *SIHD* (*Stable Ischemic Heart Disease*), sehingga tidak bisa digunakan kecuali baroreseptor mekanisme refleks diblokir dengan  $\beta$ -blocker. CCB nondihidropiridin dapat digunakan sebagai alternatif  $\beta$ -blocker pada pasien dengan kontraindikasi terhadap  $\beta$ -blocker.

**6.6  $\alpha_1$  receptor blockers.** Menghambat reseptor  $\alpha_1$  di pembuluh darah, menyebabkan vasodilatasi. Contoh obatnya adalah Doxazosin (Cardura), Prazosin (Minipress), & Terazosin (Hytrin). Prazosin, terazosin, dan doxazosin adalah selektif  $\alpha_1$  penghambat reseptor yang menghambat penyerapan katekolamin pada sel-sel otot polos pembuluh darah perifer, menghasilkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Obat ini memblokir  $\alpha_1$  postsinaptik-reseptor adrenergik pada kapsul prostat, menyebabkan relaksasi dan penurunan resistensi terhadap aliran keluar urin. Meskipun mereka bisa memberikan manfaat simptomatik pada pria dengan hiperplasia prostat

jinak, mereka harus digunakan untuk menurunkan TD hanya dalam kombinasi dengan agen antihipertensi lini pertama.

**6.7 Central  $\alpha_2$  –Agonists.** Merangsang reseptor  $\alpha_2$  di otak, yang mengurangi output simpatis ke jantung dan pembuluh darah sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Contoh obatnya adalah Clonidine (Catapres), Clonidine patch (Catapres-TTS), & Methyldopa (Aldomet). Clonidine, guanfacine, dan methyldopa menurunkan tekanan darah terutama dengan merangsang reseptor  $\alpha_2$ -adrenergik di otak, yang mengurangi aliran keluar simpatik dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi reseptor  $\alpha_2$  presinaptik secara perifer dapat berkontribusi pada berkurangnya nada simpatik. Akibatnya, mungkin akan terjadi penurunan detak jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor. Kloridin biasanya dicadangkan untuk hipertensi resisten, dan methyldopa terutama digunakan untuk hipertensi yang diinduksi kehamilan. Penghentian obat secara mendadak dapat menyebabkan hipertensi *rebound*, mungkin dari peningkatan kompensasi pelepasan norepinefrin yang mengikuti penghentian presinaptik. Stimulasi reseptor  $\alpha$ . Bentuk transdermal harus digunakan sebagai pengganti tablet ketika Terapi clonidine diperlukan.

### C. Molekuler *Docking* dan Profil Farmakokinetika

#### 1. Molekuler *Docking*

*Docking* molekuler adalah alat utama dalam biologi molekuler struktural dan desain obat berbantuan komputer. Tujuan dari *docking* ligan-protein adalah untuk memprediksi mode pengikatan paling dominan antara ligan dengan protein dari struktur tiga dimensi yang diketahui. Metode *docking* yang berhasil akan mencari ruang dimensi tinggi secara efektif dan akan menggunakan fungsi penilaian yang akan memberi peringkat kepada kandidat senyawa yang *didocking* dengan akurat. *Docking* molekuler memiliki banyak macam aplikasi dan manfaat dalam penemuan obat, termasuk studi struktur-aktivitas, optimasi timbal, menemukan prospek potensial dengan penyaringan virtual, memberikan hipotesis yang mengikat untuk memfasilitasi prediksi untuk studi mutagenesis, membantu kristalografi sinar-X dalam pemasangan substrat dan inhibitor ke kepadatan elektron, studi mekanisme kimia, dan perpustakaan kombinatorial desain. *Docking* meliputi menemukan model pengikatan yang paling bagus dari ligan ke target yang diminati. Model pengikatan ligan sehubungan dengan

reseptor dapat secara unik ditentukan oleh variabel statusnya. Semua ini terdiri dari posisinya (terjemahan x-, y-, dan z), orientasi (sudut Euler, sudut sumbu, atau quaternion), dan, jika ligannya fleksibel, konformasinya (sudut torsi untuk setiap ikatan yang dapat diputar). Masing-masing tahap bagian variabel ini menggambarkan satu derajat kebebasan dalam ruang pencarian multidimensi, dan batas mereka menggambarkan sejauh mana pencarian. *Docking* dengan ligan tubuh kaku lebih cepat daripada ligan fleksibel, karena ukuran ruang pencarian jauh lebih kecil. Tetapi jika konformasi ligan tidak benar, maka akan ada kemungkinan yang lebih rendah untuk menemukan kecocokan komplementer (Morris & Lim-wilby, 2008).

Kemampuan suatu tanaman obat sebagai antihipertensi dapat dideteksi menggunakan studi *in silico* melalui *molecular docking*. Studi *in silico* bisa dipergunakan untuk memperkirakan sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik, dan toksisitas dari suatu senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman. *Molecular docking* merupakan salah satu prosedur yang bisa digunakan untuk memperkirakan hubungan dan afinitas antara salah satu ligan dengan suatu makromolekul (protein) dengan cara memposisikan pada tempat tertentu, pada struktur protein target (structure based) dengan bantuan komputasi. Kegunaan *molecular docking* adalah untuk mengetahui interaksi antara ligan atau senyawa dengan molekul target yang terdiri dari reseptor, protein, dan enzim. *Docking* ligan dan protein bertujuan untuk memahami dan memprediksi kemungkinan adanya ikatan molekul, afinitas dari suatu ikatan, dan interaksi obat dengan asam amino yang terdapat pada reseptor (Dewi *et al.*, 2023).

## 2. Farmakokinetika

Dalam dunia kefarmasian pemahaman mengenai farmakokinetik menjadi landasan yang sangat penting dalam pengembangan obat, pemilihan dosis yang tepat, serta pemahaman terhadap efek dan interaksi obat dalam tubuh manusia. Konsep dasar ilmu farmakokinetik, yang meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) obat dalam tubuh manusia (Salman *et al.*, 2024).

**2.1 Absorpsi.** Absorpsi obat adalah komponen penting dari farmakokinetik dan farmakologi obat. Absorpsi adalah suatu proses pelepasan zat aktif dari obat menuju aliran darah. Untuk mengembangkan obat yang aman dan efektif, penting untuk memahami



bagaimana cara obat diabsorpsi. Rute pemberian obat memainkan peran penting dalam absorpsi obat. Obat dapat diberikan melalui beberapa jalur seperti oral, intravena, subkutan, intramuskular, transdermal, inhalasi, dan rektal (Subramanian,2023). Terlepas dari rute pemberiannya, obat harus berada dalam bentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Dengan demikian, bentuk padat (seperti tablet) harus dapat hancur dan terdegradasi (Le,2022).

**2.2 Distribusi.** Distribusi obat adalah proses ketika obat ditransfer dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Beberapa faktor dalam tubuh manusia yang mempengaruhi distribusi obat dalam darah atau plasma adalah aliran darah, permeabilitas kapiler, dan ikatan protein. Jumlah obat yang ada dalam tubuh dan seberapa jauh obat itu didistribusikan juga mempengaruhi konsentrasi obat dalam darah atau plasma. Obat diserap ke dalam sirkulasi sistemik setelah diberikan dan kemudian tersebar di seluruh tubuh. Definisi "distribusi" mengacu pada pergerakan obat antara bagian intravaskular tubuh (misalnya, darah atau plasma) dan bagian ekstrasvaskular tubuh (misalnya, intraseluler dan ekstraseluler) (Mansoor dan Mahabadi,2023). Volume distribusi ( $V_d$ ) adalah parameter farmakokinetik dimana suatu obat memiliki kecenderungan untuk tetap berada dalam plasma atau didistribusikan kembali ke bagian jaringan lain. Volume distribusi adalah konstanta proporsionalitas yang menghubungkan jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi obat dalam plasma pada waktu tertentu. Dosis obat yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma tertentu karena obat dengan  $V_d$  yang tinggi cenderung meninggalkan plasma dan masuk ke area ekstrasvaskular tubuh.

**2.3 Metabolisme.** Kebanyakan obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami perubahan kimia oleh berbagai proses di dalam tubuh untuk menghasilkan senyawa yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Perubahan kimia ini terjadi kebanyakan pada hati dan dikenal sebagai biotransformasi atau metabolisme obat. Perubahan kimia yang dialami obat saat proses metabolisme harus dipahami agar dapat merencanakan intervensi farmakologis terhadap pasien (Susa *et al.*, 2024). Metabolisme terdiri dari anabolisme dan katabolisme, yaitu penumpukan dan pemecahan zat melalui konversi enzimatik dari satu zat kimia ke zat kimia lainnya di dalam tubuh. Beberapa obat bersifat sangat polar, karena terionisasi penuh pada nilai pH fisiologis. Obat-obat tersebut mengalami proses metabolisme yang sangat singkat, atau

bahkan sama sekali tidak mengalami metabolisme, dan langsung diekskresikan oleh ginjal. Namun, sebagian besar obat bersifat sangat lipofilik dan seringkali terikat pada protein plasma. Karena obat yang terikat pada protein tidak disaring di glomerulus ginjal dan obat bebas mudah berdifusi kembali dari tubulus ke dalam darah, sehingga masa kerja obat menjadi lama, jika pembuangannya hanya mengandalkan ekskresi ginjal saja. Oleh karena itu, obat harus dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar, yang lebih mudah diekskresikan oleh ginjal (Neal,2016).

**2.4 Eksresi.** Adalah suatu proses keluarnya obat dan metabolitnya dari tubuh. Ekskresi obat pada umumnya adalah melalui ginjal. Tempat ekskresi obat lainnya adalah melalui paru-paru, empedu (bile), keringat, saliva, air mata, air susu, dan lain-lain. Beberapa obat dapat di ekskresi atau di eliminasi dengan beberapa cara (Currie, 2018). Ekskresi obat terutama melalui organ ginjal. Proses ekskresi obat melalui ginjal melalui filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus pasif, dan aktif sekresi tubular ginjal. Total ekskresi obat melalui urin bergantung pada keseimbangan ketiga proses diatas ( $\text{Total ekskresi} = \text{filtrasi glomerulus} + \text{sekresi tubulus} - \text{reabsorpsi}$ ) (Waller and Sampson,2018).

### **E. Metode Uji Menggunakan Molekuler *Docking***

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Dewi *et al.*,2023) terhadap senyawa alkaloid pada daun sirsak sebagai inhibitor ACE preparasi ligan terhadap senyawa alkaloid serta senyawa obat pembanding, yaitu captopril, dilakukan dengan pembuatan struktur 2D, 3D, dan juga kode *SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)* memakai software ChemDraw Ultra 15 dan ChemDraw 3D Pro 15. Setelah terbentuk struktur 2D dan 3D lalu akan dilakukan minimalisasi energi untuk mencari konformasi senyawa paling stabil. Protein reseptor diperoleh dengan cara mengunduh pada situs PDB dengan menggunakan kode yang telah ditentukan sebelumnya dalam format pdb. Selanjutnya protein reseptor dipreparasi menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker 6.0. Protein reseptor diperoleh dengan cara mengunduh pada situs PDB dengan menggunakan kode yang telah ditentukan sebelumnya dalam format pdb. Selanjutnya protein reseptor dipreparasi menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker 6.0. Validasi reseptor melalui *docking* ulang native ligan dengan reseptor target. Parameter validasi yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), sehingga reseptor yang

memiliki nilai  $RMSD \leq 2\text{\AA}$  dinyatakan valid dan dapat dilakukan proses *docking* senyawa uji. Validasi “*docking*” dilakukan dengan pengaturan kembali pada “*docking wizard*”. Pada penelitian yang dilakukan tahapan *docking* dimulai setelah pengaturan pada perangkat lunak telah serta jarak ikatannya. Tahapan *docking* dilakukan sebanyak 3 kali untuk melihat presisi dari pengujian yang dilakukan selesai. Analisis data dari hasil dilakukan sebanyak 3 kali untuk melihat presisi dari pengujian tersebut. Ligan dan reseptor yang telah disiapkan selanjutnya divalidasi menggunakan perangkat lunak Molegro virtual docker 6.0. Selanjutnya dilakukan *molecular docking* sebagai prediksi aktivitas antara reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan kodem PDB 2YDM.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Hasan & Herowati,2024) Protein ACE Inhibitor (PDB ID: 1O86) diidentifikasi melalui SuperPred, yang merupakan server web untuk prediksi target Senyawa. Makromolekul mengunduh struktur dari PDB (<https://www.rcsb.org>) dalam .pdb format. Struktur tiga dimensi senyawa sebagai ligan yang telah dibuat dengan VegaZZ di save dengan Format PDB, senyawa ligan dioptimalkan dengan AutoDock Tools. Persiapan protein dilakukan melalui AutoDock Tools dengan memisahkan molekul ligan lain, air, dan menambahkan atom hidrogen. *Docking* pada penelitian ini dilakukan menggunakan AutoDock 4.0 program dengan AutoDock Tools (ADT). Mengatur *docking* dengan format makromolekul yang ketat serta GA Run (200) dan Ukuran Populasi (150). Kemudian pilih *Output* submenu untuk Lamarckian GA (4.2). Hasil *Docking* semua ligan uji menghasilkan  $G_{\text{binding}}$  (kkal/mol) yang kemudian dianalisis dan divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer Biovia* untuk melihat bentuk atau model Jangkar yang terbentuk.

Berdasarkan peneltian yang dilakukan oleh (Romadhan *et al.*,2023) digunakan senyawa yang berasal dari *Myristica fragrans* sebanyak 23 senyawa. Ligan dipilih melalui penyaringan daring berdasarkan penelitian sebelumnya yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Target protein yang digunakan pada studi ini yaitu ACE dengan kodem PDB 4UFA yang diunduh dari situs PDB Selain itu, obat pembanding yang digunakan pada studi ini adalah captopril (Compound CID: 44093) yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Perangkat lunak Autodock dan

Discovery Studio digunakan untuk melakukan preparasi. Preparasi target protein dilakukan dengan menghilangkan molekul air, menambahkan atom hidrogen polar, dan menghilangkan struktur ligan alami. Setelah melakukan preparasi, file disimpan dalam format pdbqt. Sedangkan preparasi ligan dilakukan dengan membuat semua ikatan menjadi dapat diputar seluruhnya kemudian disimpan file dalam format pdbqt. Penambatan molekular dilakukan menggunakan perangkat lunak Autodock Vina. Situs target protein ditetapkan dengan bantuan parameter grid box. Afinitas pengikatan terbaik (nilai lebih negatif) dipilih dari serangkaian sembilan pose konformasi setelah dilakukannya penambatan. Ketiga senyawa yang menunjukkan hasil energi ikat terbaik dipilih untuk divisualisasikan interaksi molekulernya. Analisis visualisasi dilakukan untuk menilai situs pengikatan ligan dan mengamati ikatan kimia yang terbentuk antara ligan dan target protein. Analisis visualisasi dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio dan disajikan dalam bentuk 3D dan 2D nilai koordinat dan ukuran grid box.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Dinata *et al.*,2023) protein yang digunakan sebagai target adalah *Angiotensin II Type 1 Receptor* (AT1). Persiapan protein target dengan mempersiapkan struktur 3D yang diunduh dari siuts PDB dengan kode PDB ID 4ZUD dalam bentuk file protein data bank (pdb) dengan kode 4ZUD. Struktur yang telah diunduh, dihilangkan ion-ion dan molekul air agar tidak mengganggu proses pengerjaan. Penambahan atom hidrogen bersifat polar saja yang membentuk ikatan hidrogen dan menyesuaikan suasana *docking* agar mendekati pada pH 7. Pemisahan protein dan native ligan menggunakan aplikasi Discovery Studio 2016. Struktur protein untuk *docking* dan MD penelitian disiapkan dengan memperbaiki residu pecah, perbaikan atom, penambahan hidrogen, dan pemuatan protein dilakukan dengan menggunakan DSV dan Autodock tools. Penambatan molekular dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock 4.2.6. Struktur makromolekul dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Persiapan dilakukan melalui perangkat lunak AutoDock 4.2.6 terlebih dahulu. File pdbqt makromolekul dan ligan dibuat dari file yang telah berisi makromolekul dan ligan dalam format pdb melalui AutoDock 4.2.6. Validasi metode penambatan molekular dilakukan antara AT1 menggunakan aplikasi Autodock versi 4.2.6 dengan cara kalkulasi nilai

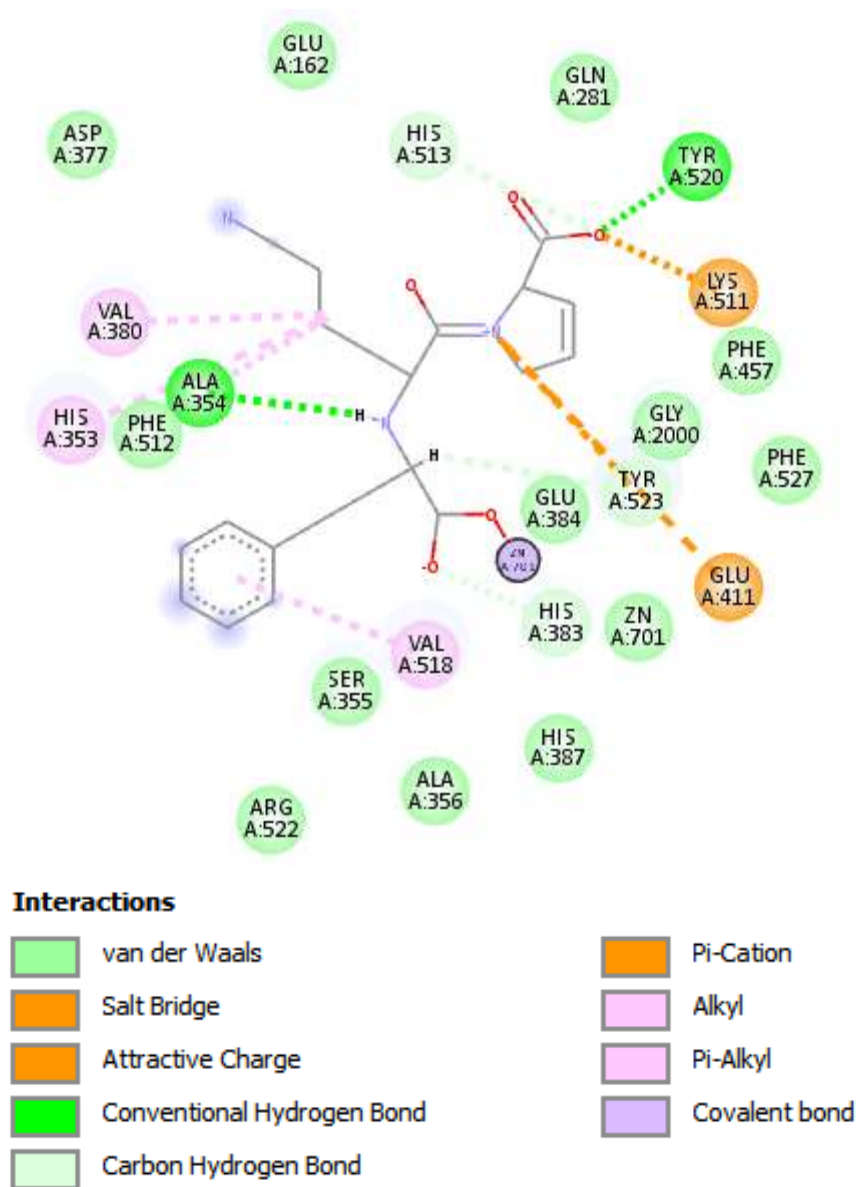
RMSD. Interpretasi hasil dilihat dari nilai RMSD, dikatakan valid jika nilai  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ . Kemudian masing-masing senyawa uji dilakukan penambatan molekul untuk mengetahui nilai energi bebasnya ( $\Delta G$ ) dan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) serta dilihat interaksi ikatan ligan-reseptor dan hubungan ikatan obat dengan aktivitasnya.

## F. Protein Target

Hipertensi adalah suatu penyakit dengan gejala tekanan darah arteri (TD) yang terus-menerus meningkat di atas normal yaitu, tekanan darah diastolik (TDD)  $< 80 \text{ mm Hg}$  dan tekanan darah sistolik (TDS)  $< 120 \text{ mm Hg}$ . Penghambatan terhadap protein dalam sistem Renin-Angiotensin adalah protein target yang dipilih untuk melihat efek senyawa tanaman matoa dalam mengurangi gejala hipertensi. Beberapa protein target dalam sistem Renin-Angiotensin adalah ACE dan AT1.

### 1. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

ACE memiliki peran penting dalam fungsi kardiovaskular dengan membelah terminal karboksi Dipeptide His-Leu dari angiotensin I untuk menghasilkan ampuhvasopressor oktopeptida, angiotensin II. Inhibitor ACE adalah terapi lini pertama untuk hipertensi, gagal jantung, miokard infark dan nefropati diabetik. Inhibitor ini dikembangkan tanpa pengetahuan tentang struktur manusia ACE, tetapi sebaliknya dirancang berdasarkan asumsi homologi mekanistik dengan karboksipeptidase A1. Apa yang terdapat pada protein ini adalah struktur sinar-X ACE testis manusia dan kompleksnya yang merupakan salah satu inhibitor yang paling banyak digunakan, lisinopril ( $\text{N}^2\text{-}[(\text{S})\text{-}1\text{-karboksi-3-fenilpropil}]\text{-L-lisil-L-prolin}$ ; juga dikenal sebagai Prinivil atau Zestril, pada resolusi  $2.0 \text{ \AA}$  (Natesh *et al.*, 2004).



**Gambar 4. Interaksi ACE dengan ligan asli dari Biovia DS**

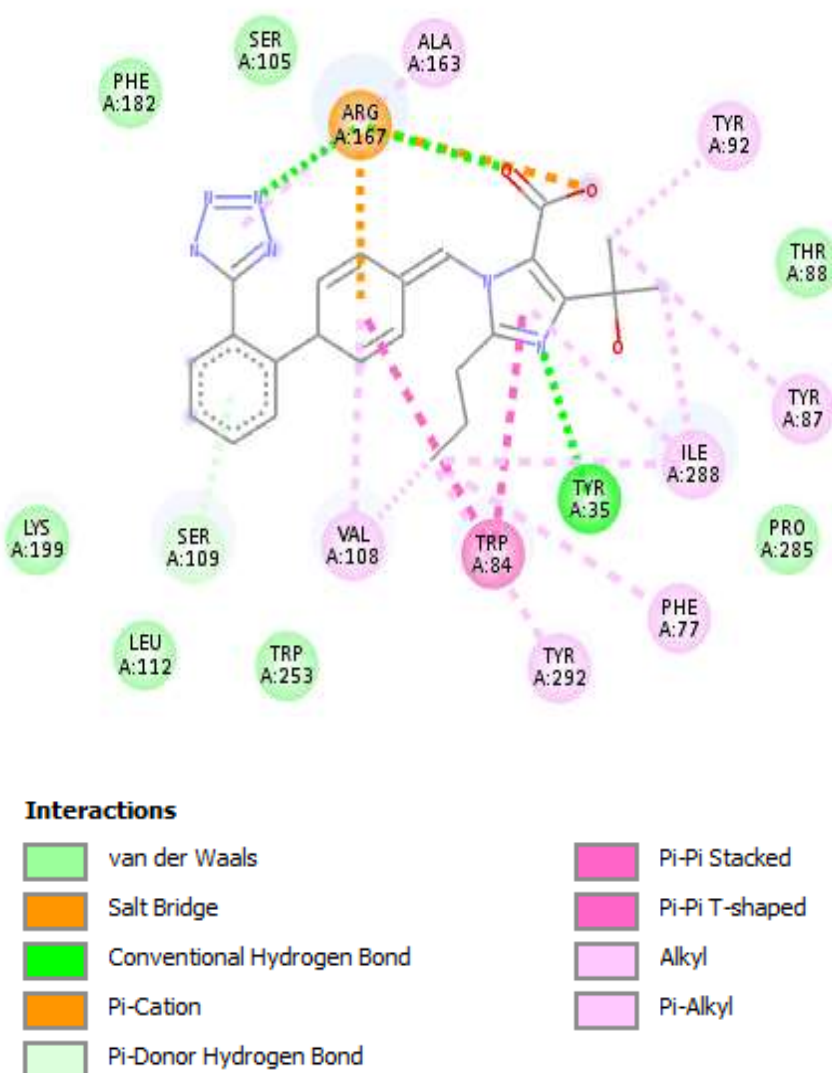
Penelitian ini menggunakan ACE dengan Kodem PDB 1086 memiliki classification: Hydrolase/Hydrolase Inhibitor, resolution: 2.0 Å, organism: Homo sapiens, dan metode: x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika ACE (1086) berinteraksi dengan ligan asli miliknya yaitu lisinopril ditunjukkan pada Gambar 4 yang didapat dari biovia DS. Bisa dilihat asam amino ASP377, GLU126, GLN281, ASP377, PHE457, PHE512, GLY2000, PHE527, GLU384, SER355, HIS383, HIS387, ARG522, ALA 356, HIS13, TYR520, HIS353, ALA354, VAL380, VAL518, LYS511, TYR523, GLU411 & metal



## 2. Receptor Angiotensin II Type 1 (AT1)

Reseptor Angiotensin II tipe 1 (AT1) adalah pengatur tekanan darah utama. Penghambat AT1 (ARB) telah banyak digunakan secara klinis sebagai obat anti-hipertensi, meskipun hanya sekedar variasi kecil dapat menyebabkan kemanjuran terapeutik yang berbeda terhadap etiologi kardiovaskular. Dasar struktural untuk AT1R modulasi oleh ligan peptida dan nonpeptida yang berbeda tetap sulit dipahami. Kristal struktur AT1R manusia dalam kompleks dengan agonis terbalik

olmesartan adalah obat anti-hipertensi yang sangat kuat. Olmesartan berlabuh ke reseptor terutama oleh residu Tyr-351<sup>39</sup>, Trp-842<sup>60</sup>, dan Arg-167<sup>ECL2</sup> mirip dengan antagonis ZD7155, yang menguatkan mode pengikatan umum bagi ARBs berbeda. Menggunakan simulasi *docking* dan mutagenesis diidentifikasi interaksi spesifik antara AT1R dan ARB lain, termasuk turunan olmesartan dengan agonis terbalik, antagonis netral, atau aktivitas agonis (Zhang *et al.*,2015)

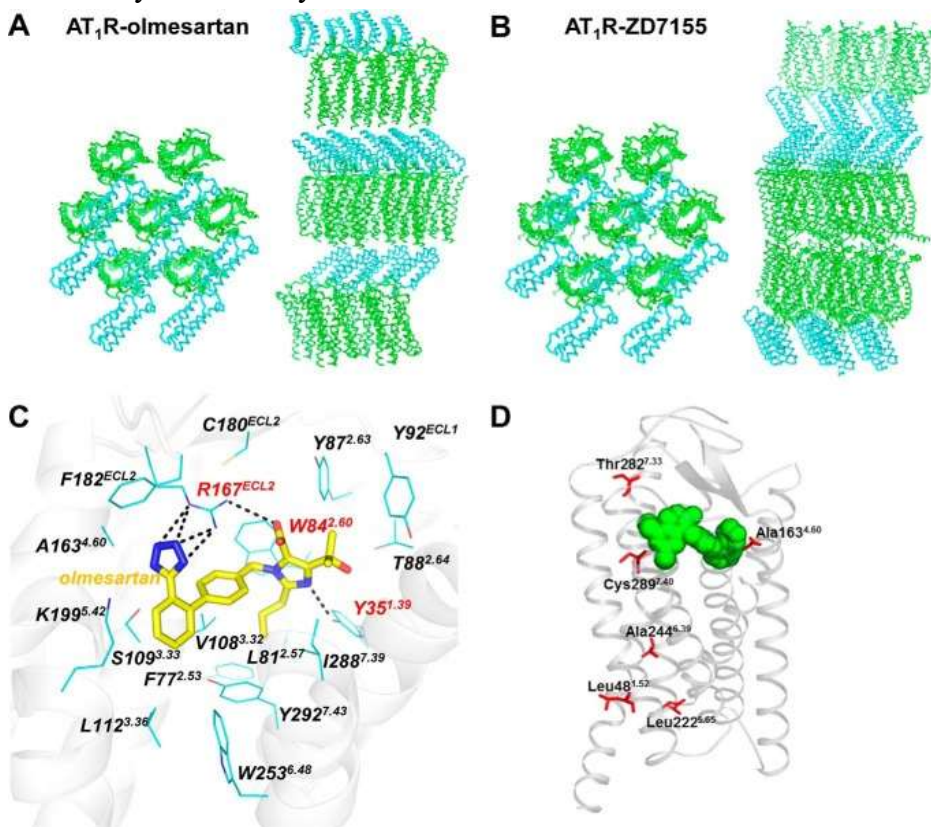


**Gambar 6. Interaksi AT1 dengan ligan dari Biovia DS**

Penelitian ini menggunakan reseptor Angiotensin II Tipe 1 (AT1) dengan Kodem PDB 4ZUD memiliki classification: Membran protein, resolution: 2.80 Å, organism: Escherichia coli & Homo sapiens, dan metode: x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika



Angiotensin II Type 1 (AT1) (4ZUD) berinteraksi dengan ligan asli miliknya yaitu Olmesartan ditunjukkan pada Gambar 6 bagian atas Biovia DS. Dapat dilihat asam amino PHE182, SER105, ARG167, ALA163, TYR92, THR88, TYR87, ILE288, TYR35, LYS199, SER109, VAL108, TRP84, PRO285, LEU112, TRP253, TYR292, & PHE77. Dari gambar 6 juga bisa dilihat ikatan yang terbentuk antara ligan dengan asam amino yang dibedakan dengan beberapa warna yaitu hijau muda ikatan van der waal, kuning orange salt bridge & Pi-cation, hijau tua ikatan hidrogen konvensional, hijau keputihan ikatan Pi-donor hidrogen, pink tua ikatan Pi-Pi stacked dan Pi-Pi T shaped, pink muda ikatan alkyl dan Pi-alkyl.



Gambar 7. Interaksi AT1 dengan ligan (Zhang et al.,2015)

Dari gambar 7 interaksi AT1 dengan ligan olmesartan (Zhang et al.,2015) dapat dilihat struktur kristal AT1R-olmesartan dimana pada gambar A dan B perbandingan pengepakan kristal dari dua struktur AT1R yang terikat pada agonis terbalik olmesartan dan antagonis ZD7155 (Kode Bank Data Protein 4YAY). Tampilan pengepakan kristal tegak lurus (kiri) dan paralel (kanan) ke membran ditunjukkan untuk dua struktur AT1R yang menyatu BRIL-terminal N yang terikat pada

ligan yang berbeda, dengan AT1R ditampilkan sebagai pita hijau dan BRIL ditampilkan sebagai pita cyan. Pada gambar 7 C, interaksi antara AT1R dan olmesartan ditentukan oleh struktur kristal. Pada gambar D, terdapat tiga variasi SNP yaitu A163<sup>4.60</sup>T, T282<sup>7.33</sup>M, dan C289<sup>7.40</sup>W yang terletak di dekat kantong pengikat ortosterik AT1R dapat secara berbeda mempengaruhi kemanjuran ARB spesifik pada individu yang membawa SNP ini melalui perubahan interaksi secara langsung atau tidak langsung dalam kantong protein.

### G. Metode Uji Profil Farmakokinetika ADME

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Dewi *et al.*,2023) prediksi sifat fisikokimia senyawa dimulai dengan menggambar struktur molekul 2D menggunakan perangkat lunak Chem Bio Draw Ultra Versi 12 dan struktur 3D dengan cara menyalin hasil struktur molekul senyawa 2D pada perangkat lunak Chem Bio 3D Ultra Versi 12. Prediksi sifat fisikokimia menggunakan SwissADME online Tool. Hukum lima Lipinski merupakan suatu acuan parameter dari sifat fisikokimia suatu senyawa yang terdiri dari logaritma koefisien partisi (Log P), berat molekul (BM), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Wahyuni *et al.*,2024) prediksi fisikokimia dan farmakokinetik ekstrak etanol daun matoa dilakukan dengan mengambil Struktur 3D dari 20 senyawa yang terkandung dalam etanol ekstrak daun *Pometia pinnata*, yaitu: Apigenin 7-O-diglucuronide, benzena, pigallocatechin, gallic asam, asam jasmotonik, kaempferol, kampferol-3-O-glucoside (astragalin), kaempferol-3-O-rhamnoside (afzelin), nikotiflorin, p-coumaroyl asam glikolat, fenol, p-hidroksibenzaldehida, quercetin, quercetin-3-O-glucoside (isoquercetin), quercetin-3-O-rhamnoside (quercitrin), quercetin-3-O-glucosyl-(1→4)-rhamnoside (rutin), asam syringic, tanin, asam vanilat, vanillin diunduh dari PubChem dalam format pdb dan smi yang digunakan untuk prediksi fisikokimia oleh Lima aturan Lipinski oleh mengirimkan senyawa di situs web (<http://www.scfbio-iiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) pH diatur di 7 dan dilakukan analisis. Hasilnya kemudian disimpan. SMILE diserahkan untuk prediksi farmakokinetik dan toksisitas menggunakan pkCSM Online Tools website (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Setelah itu, prediksi itu dijalankan; hasilnya kemudian disimpan. Pada penelitian ini parameter farmakokinetik yang diambil adalah HIA, Water

solubility (log ml/L), P-glycoprotein substrate, VDss, Log BBB, (CYP3A4 substrate & inhibitor), dan Total clearance.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Tilaqza *et al.*,2023) prediksi profil fisikokimia dan profil farmakokinetika dianalisa menggunakan web SwissADME dengan cara memasukkan SMILE ligan uji dan ligan pembanding yang didapatkan dari web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Profil fisikokimia yang dianalisa adalah koefisien partisi oktanol-air (log-P) < 5, donor ikatan hidrogen < 5 dan akseptor ikatan hidrogen < 10. Sedangkan untuk profil farmakokinetika yang dianalisa adalah prediksi absorpsi pada saluran gastrointestinal, permeabilitas pada sawar darah otak, substrate P-gp, inhibitor pada enzim sitokrom P450 varian Cyp1A2, Cyp2C19, Cyp2C9, Cyp2D6, Cyp3A4 dan skor bioavailabilitas.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Hasan & Herowati,2024) prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dilaksanakan secara daring menggunakan webserver ADMETLab. Sudah banyak diketahui bahwa absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas senyawa potensial adalah evaluasi penting untuk sistematika dalam mengetahui apakah sifat fisikokimia dan kimia bisa diformulasikan sebagai obat. pemakaian webserver dilakukan dengan memasukkan kode SMILES dari ligan yang diambil dari PubChem dan mengklik ADMET. Server web akan secara otomatis menstandarkan karakter SMILES yang dikirimkan dan menghitung semua titik akhir. Hasil prediksi terutama ditampilkan dalam format tabel di browser, dengan 2D struktur molekul dan plot radar yang merangkum sifat fisikokimia senyawa. Nilai prediktif yang kuat disediakan untuk model regresititik akhir yang diprediksi seperti permeabilitas Caco-2 dan pengikatan protein plasma, dan lain-lain. Parameter yang digunakan untuk ADMETlab pada penelitian ini adalah sebagai berikut Absorpsi (Caco- 2 Perm & HIA ), Distribusi (PPB & VD), Metabolisme (CYP 3A4 Inh & CYP 2C9 Inh ), dan Eksresi (CL & T1/2).

Berdasarkan penelitian ini dipilih ADMETlab 3.0 untuk melihat profil ADME yaitu Absorpsi (Permeabilitas Caco-2, Pgp substrate, HIA, F20%, F30%, & F50%), Distribusi (PPB (*Plasma Protein Binding*), BBB (*Blood Brain Barrier*), & VDss), Metabolisme (CYP 1A2 / 2C19 /2C9 / 2D6 / 3A4 / 2B6 substrat & Stabilitas HLM), & Eksresi (CLplasma & T1/2). ADMETlab3.0 dipilih dengan pertimbangan keterbaruan update dan kelengkapan data yang diberikan

dari aplikasi webserver tersebut serta biaya yang ekonomis dan kecocokan dengan perangkat keras ataupun lunak pada PC yang dimiliki.

## H. Parameter ADMETlab 3.0

Pengembangan obat adalah proses panjang yang dipenuhi dengan risiko tinggi, investasi tinggi, dan memerlukan attrition rate (menunjukkan seberapa cepat perusahaan kehilangan tenaga kerjanya tanpa segera menggantikan posisi yang kosong) yang sangat tinggi. Tahap praklinis meletakkan dasar yang penting sebagai fase yang menuntut dalam pengembangan obat, tahap ini menghadapi tingkat attrition rate yang cukup besar sekitar 93%. Bahkan jika kandidat obat tertentu maju ke studi klinis, lebih dari 75% dari mereka kemungkinan akan gagal dalam uji klinis fase I, II dan III, dan selama proses persetujuan obat berikutnya. Dalam proses ini, sifat farmakokinetik termasuk sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) berperan penting dalam keberhasilan suatu obat. Sifat tidak diinginkan ADME memainkan peran penting yang menyebabkan kegagalan sekitar 40% molekul kandidat (Fu *et al.*, 2024).

### 1. Absorpsi

Absorpsi mengukur bagaimana suatu obat melakukan perjalanan dari tempat pemberian obat ke tempat obat berefek.

**1.1 Permeabilitas Caco-2.** Rute oral sering kali lebih disukai untuk pemberian obat dikarenakan kenyamanannya, efektivitas biaya, dan kepatuhan pasien yang tinggi. Akan tetapi, sekitar 10% obat gagal dalam pengembangan karena sifat farmakokinetik yang buruk. Salah satu tantangan utama yang dihadapi oleh obat yang diberikan secara oral adalah melintasi penghalang epitel usus, yang menentukan laju dan luasnya penyerapan pada manusia, sehingga secara kritis memengaruhi bioavailabilitasnya. Beberapa model kultur sel telah dikembangkan untuk mereplikasi karakteristik yang relevan dari penyerapan *in vivo* seperti *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay* (PAMPA), garis sel adenokarsinoma kolon manusia (Caco-2), sel ginjal anjing Madin–Darby (MDCK), dan garis sel epitel ginjal babi (LLC-PK1). Di antara model-model ini, lapisan sel tunggal Caco-2 muncul sebagai “standar emas” untuk permeabilitas obat karena kemampuannya untuk meniru epitel usus manusia. Model sel Caco-2 telah digunakan secara luas untuk menilai permeabilitas usus kandidat obat secara *in vitro*, karena kemiripan morfologi dan fungsinya dengan

enterosit manusia. Sementara pengujian sel Caco-2 dianggap aman dan hemat biaya, pengujian memiliki kelemahan yaitu memakan waktu yang cukup lama. *High-throughput screening* (HTS) dengan model sel Caco-2 tradisional menimbulkan tantangan karena periode kulturnya yang diperpanjang (7–21 hari), yang diperlukan untuk diferensiasi penuh menjadi fenotipe seperti enterosit. Kultur yang diperpanjang tidak hanya meningkatkan risiko kontaminasi tetapi juga membebankan biaya yang signifikan, sehingga kurang diinginkan dalam konteks penemuan obat. Oleh karena itu, model komputasi yang mencapai akurasi tinggi dalam memprediksi permeabilitas Caco-2 sangat penting untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat oral (Wang *et al.*, 2025). Dari ADMETlab 3.0 Sebelum obat oral mencapai sirkulasi sistemik, obat tersebut harus melewati membran sel usus melalui difusi pasif, penyerapan yang dimediasi oleh pembawa atau proses transpor aktif. Lini sel adenokarsinoma kolon manusia (Caco-2), sebagai pendekatan alternatif untuk epitel usus manusia, telah umum digunakan untuk memperkirakan permeabilitas obat *in vivo* karena kesamaan morfologi dan fungsinya. Dengan demikian, permeabilitas sel Caco-2 juga telah menjadi indeks penting untuk senyawa obat kandidat yang memenuhi syarat. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Permeabilitas Caco-2 yang diprediksi dari suatu senyawa diberikan sebagai log cm/s. Suatu senyawa dianggap memiliki permeabilitas Caco-2 yang tepat jika memiliki nilai prediksi  $> -5,15 \log \text{ cm/s}$ . Keputusan empiris adalah sebagai berikut  $> -5.15$ : sangat baik (hijau); selain itu: buruk (merah)

**1.2 Pgp substrate.** P-glycoprotein (P-glycoprotein) juga dikenal sebagai MDR1 atau 2 ABCB1 adalah anggota protein membran dari superfamili transporter kaset pengikat ATP (ABC) yang mungkin transporter efluks yang paling promiscuous karena ia mengenali sejumlah xenobiotik yang secara struktural berbeda dan tampaknya tidak terkait satu sama lain contohnya adalah banyak dari substrat CYP3A4. Substrat Pgp adalah senyawa-senyawa yang dipengaruhi oleh p-glycoprotein sehingga prediksi nilai substrat Pgp dapat dimanfaatkan untuk keuntungan terapeutik tertentu atau untuk menghindari kontraindikasi. Interpretasi hasil Pgp substrat dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut kategori 0: Non-substrat; Kategori 1: substrat. Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi substrat Pgp, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris Pgp substrat adalah sebagai berikut 0-

0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah).

**1.3 HIA.** Penyerapan obat oral oleh usus manusia merupakan prasyarat penting untuk kemanjurannya yang nyata. Terlebih lagi, hubungan erat antara bioavailabilitas oral dan penyerapan usus juga telah terbukti dan HIA dapat dilihat sebagai indikator alternatif untuk bioavailabilitas oral sampai batas tertentu. Interpretasi hasil nilai HIA pada ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Molekul dengan absorbansi kurang dari 30% dianggap kurang terserap. Dengan demikian, molekul dengan HIA  $>30\%$  diklasifikasikan sebagai HIA- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan HIA  $< 30\%$  diklasifikasikan sebagai HIA+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi HIA+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dibagi menjadi tiga yaitu 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah).

**1.4 F20%.** Untuk obat apa pun yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral tidak diragukan lagi merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan indikator efisiensi pengiriman obat ke sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil F20% dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut molekul dengan bioavailabilitas  $\geq 20\%$  diklasifikasikan sebagai F20%- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan bioavailabilitas  $< 20\%$  diklasifikasikan sebagai F20%+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi F20%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris adalah sebagai berikut 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah)

**1.5 F30%.** Untuk obat apa pun yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral tidak diragukan lagi merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan indikator efisiensi pengiriman obat ke sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut molekul dengan bioavailabilitas  $\geq 30\%$  diklasifikasikan sebagai F30%- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan bioavailabilitas  $< 30\%$  diklasifikasikan sebagai F30%+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi F30%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dari F30% adalah sebagai berikut 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah).

**1.6 F50%.** Untuk obat apa pun yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral tidak diragukan lagi merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan indikator efisiensi pengiriman obat ke sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil dari ADMETlab adalah sebagai berikut molekul dengan bioavailabilitas  $\geq 50\%$  diklasifikasikan sebagai F50%- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan bioavailabilitas  $< 50\%$  diklasifikasikan sebagai F50%+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi F50%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dari F50% adalah sebagai berikut 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah)

## **2. Distribusi**

Distribusi obat mengacu pada bagaimana obat bergerak ke dan dari berbagai jaringan tubuh dan jumlah obat di jaringan.

**2.1 PPB (*Plasma Protein Binding*).** Salah satu mekanisme utama penyerapan dan distribusi obat adalah melalui PPB, sehingga pengikatan obat ke protein dalam plasma memiliki pengaruh yang kuat pada perilaku farmakodinamiknya. PPB dapat secara langsung memengaruhi bioavailabilitas oral karena konsentrasi obat bebas dipertaruhkan saat obat mengikat protein serum dalam proses ini. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah Ssuatu senyawa dianggap memiliki PPB yang baik apabila mempunyai nilai prediksi  $< 90\%$ , dan obat dengan ikatan protein yang tinggi mungkin mempunyai indeks terapeutik yang rendah. Keputusan empiris adalah sebagai berikut  $\leq 90\%$  : sangat baik (hijau); jika tidak : buruk (merah).

**2.2 BBB (*Blood Brain Barrier*).** Obat yang bekerja di sistem saraf pusat perlu melewati sawar darah-otak (BBB) untuk mencapai target molekulernya. Sebaliknya, untuk obat dengan target perifer, penetrasi BBB yang sedikit atau tidak diperlukan sama sekali perlu dilakukan untuk menghindari efek samping pada sistem saraf pusat. Interpretasi hasil dari ADMETlab adalah sebagai berikut satuan penetrasi BBB adalah cm/s. Molekul dengan  $\log\text{BBB} > -1$  diklasifikasikan sebagai BBB+ (Kategori 1), sedangkan molekul dengan  $\log\text{BBB} \leq -1$  diklasifikasikan sebagai BBB- (Kategori 0). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi BBB+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dari BBB adalah sebagai berikut 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah).

**2.3 VDss.** Volume distribusi pada kondisi stabil (VDss) adalah sifat dasar farmakokinetik (PK) obat, yang mengukur seberapa efektif molekul obat didistribusikan ke seluruh tubuh. Bersama dengan klirens (CL) menentukan waktu paruh oleh karena itu juga mempengaruhi interval pemberian dosis obat. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 satuan VDss yang diprediksi adalah L/kg. Suatu senyawa dianggap memiliki VDss yang tepat jika memiliki VDss yang diprediksi dalam kisaran 0,04-20L/kg. Keputusan empiris VDss adalah sebagai berikut 0,04-20: sangat baik (hijau); selain itu: buruk (merah)

### **3. Metabolisme**

Metabolisme obat mengukur bagaimana sistem enzimatik khusus memecah obat dan menentukan durasi dan intensitas tindakan obat.

#### **3.1 CYP 1A2 / 2C19 / 2C9 / 2D6 / 3A4 / 2B6 substrat.**

Berdasarkan sifat kimia biotransformasi proses reaksi metabolisme obat dapat dibagi menjadi dua kategori besar: fase I (reaksi oksidatif) dan fase II (reaksi konjugatif). Ada 57 isoenzim P450 pada manusia, dan beberapa di antaranya berfungsi sebagai enzim metabolisme obat utama, termasuk CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8. Sebagian besar CYP yang bertanggung jawab untuk reaksi fase I terkonsentrasi di hati. Selain peran yang bermanfaat dalam eliminasi obat, metabolisme yang dimediasi CYP dapat menyebabkan pembentukan metabolit toksik dan terjadinya interaksi obat-obat yang tidak diinginkan. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Kategori 0: Non-substrat/Non-inhibitor; Kategori 1: substrat/inhibitor. Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi substrat/inhibitor, dalam kisaran 0 hingga 1.

**3.2 Stabilitas HLM.** Uji stabilitas mikrosomal hati manusia (HLM) mungkin merupakan uji yang paling umum digunakan untuk menilai pembersihan bahan kimia oleh hati manusia yang merupakan organ terpenting untuk metabolisme obat. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Kategori 0: stabil+ (HLM > 30 menit); Kategori 1: tidak stabil- (HLM ≤ 30 menit). Nilai keluaran adalah probabilitas ketidakstabilan mikrosomal hati manusia, di mana nilai yang mendekati 1 menunjukkan kemungkinan ketidakstabilan yang lebih tinggi. Rentangnya antara 0 dan 1. Keputusan empiris adalah sebagai berikut 0-0,3: buruk (merah); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: sangat baik (hijau)



#### 4. Eksresi

Ekskresi obat adalah pembuangan obat dari tubuh menggunakan berbagai rute ekskresi yang berbeda, termasuk urin, empedu, keringat, air liur, air mata, susu, dan tinja. Parameter eksresi dari ADMETlab 3.0 ada dua yaitu CLplasma dan  $T^{1/2}$ .

**4.1 CLplasma.** klirens plasma (CLplasma) adalah parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan satu-satunya parameter yang mengendalikan paparan obat secara keseluruhan (untuk bioavailabilitas tertentu) dan merupakan parameter yang memungkinkan perhitungan dosis yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma rata-rata dalam keadaan stabil. CLplasma menjelaskan kemampuan tubuh secara keseluruhan untuk menghilangkan obat dengan mengukur laju eliminasi obat (jumlah per waktu) dengan tingkat konsentrasi plasma yang sesuai. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut :  $>15$  ml/menit/kg menunjukkan klirens tinggi, 5-15 ml/menit/kg menunjukkan klirens sedang, dan  $<5$  ml/menit/kg menunjukkan klirens rendah. Prediksi unit penetrasi CLplasma dinyatakan dalam ml/menit/kg. Keputusan empiris dari CL plasma adalah sebagai berikut 0-5: sangat baik (hijau); 5-15: sedang (kuning);  $> 15$ : buruk (merah)

**4.2  $T^{1/2}$ .** Waktu paruh ( $T^{1/2}$ ) suatu obat merupakan konsep hibrida yang melibatkan pembersihan dan volume distribusi, serta bisa dibilang lebih tepat untuk memiliki estimasi yang dapat diandalkan mengenai kedua sifat ini. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut satuan prediksi  $T^{1/2}$  adalah n jam. Obat dengan waktu paruh sangat pendek:  $T^{1/2} < 1$  jam; obat dengan waktu paruh pendek:  $T^{1/2}$  antara 1-4 jam; obat dengan waktu paruh pendek menengah:  $T^{1/2}$  antara 4-8 jam; obat dengan waktu paruh panjang:  $T^{1/2} > 8$  jam. Keputusan empiris adalah sebagai berikut  $>8$ : sangat baik (hijau); 1-8: sedang (kuning);  $<1$ : buruk (merah)

### I. Webserver & Software

#### 1. Pubchem

PubChem adalah suatu webserver sumber informasi kimia di Pusat Informasi Bioteknologi Nasional Amerika Serikat (NCBI). PubChem mengatur penyimpanan datanya menjadi tiga bagian yang saling terkait dengan satu sama lain yaitu terdiri atas basis data: Substansi, Senyawa, dan BioAssay. Arsip basis data zat deskripsi zat kimia yang disumbangkan oleh deposan. Basis data Compound

menyimpan struktur kimia unik yang diekstraksi dari database Zat melalui standarisasi struktur. Database BioAssay berisi deskripsi dan pengujian hasil percobaan uji biologis. Selama beberapa tahun terakhir, sejumlah besar data baru telah ditambahkan ke PubChem. Berkat integrasi data dari SpectraBase dan MoNA, PubChem sekarang berisi berbagai informasi spektral untuk sekitar 600.000 senyawa (Kim *et al.*, 2019).

## **2. SwissADME**

SwissADME adalah webserver yang melakukan perhitungan fisikokimia utama dan farmakokinetik terhadap obat dan menentukan parameter terkait untuk satu atau beberapa molekul. SwissADME memberikan model prediktif akses terbuka dan cepat yang menunjukkan signifikansi statistik, kekuatan prediktif, interpretasi intuitif, dan terjemahan langsung ke desain molekuler. Zona input pada SwissADME terdiri dari sketsa molekuler yang memungkinkan pengguna untuk mengimpor (dari file atau database eksternal), menggambar, dan mengedit struktur kimia 2D, dan untuk mentransfer-nya ke daftar molekul. Opsi yang terletak disisi kanan pada halaman SwissADME adalah input yang sebenarnya untuk perhitungan yang dapat diedit sebagai teks standar, memungkinkan untuk mengetik atau menempelkan kode SMILES. Daftar dibuat untuk berisi satu molekul input perbaris, didefinisikan oleh kode SMILES dan secara opsional nama yang dipisahkan oleh spasi. Jika nama adalah dihilangkan, SwissADME akan secara otomatis memberikan pengenalan (Daina *et al.*, 2017).

## **3. RCSB PDB**

Protein Data Bank (PDB) didirikan pada tahun 1971 untuk mengarsipkan struktur tiga dimensi (3D) makromolekul biologis sebagai barang publik. Lima puluh tahun kemudian, PDB menyediakan jutaan data kepada konsumen di seluruh dunia dengan akses terbuka ke lebih dari 175.000 struktur protein yang ditentukan secara eksperimental dan asam nukleat (DNA, RNA) dan kompleksnya satu sama lain dan ligan molekul kecil. PDB bisa digunakan untuk bekerja, mengajar, dan belajar dalam biologi dasar, biomedis, bioteknologi, dan ilmu energi (Burley & Berman. 2021).

## **4. Yasara**

YASARA adalah program komputer yang tidak memiliki persyaratan sistem khusus untuk aplikasi pemodelan molekuler dari

tingkat sederhana hingga yang lanjutan. Program ini tersedia dalam empat paket berbeda yaitu sebagai berikut: YASARA View, YASARA Model, YASARA Dynamics, dan YASARA Structure. YASARA View adalah versi yang paling sederhana dan tersedia untuk diunduh secara online dan cocok untuk grafis dan analisis molekuler (Land *et al.*,2017).

### **5. PyRx: Openbale**

PyRx adalah salah satu aplikasi untuk *docking* molekul kecil seperti protein yang cocok untuk digunakan sebagai obat oral. PyRx diprogram dengan bahasa Python dan dapat berjalan di hampir semua komputer modern, dari PC (komputer pribadi) hingga Superkomputer. Detail di bawah ini disediakan untuk PC Windows digunakan dalam Subpos 3, meskipun metode serupa juga berfungsi pada Linux dan Mac OS juga. Dalam pyrx terdapat openbale yang bisa digunakan untuk melakukan optimasi struktur (Dallakyan & Olson,2015)

### **6. PLANTS1.2 ( Protein-ligan ANT System version 1.2)**

PLANTS adalah software *docking* yang menggunakan algoritma berdasarkan Ant Colony Optimization (ACO). algoritma ACO digunakan untuk mencari solusi optimum untuk masalah yang terdapat dalam persamaan. ACO adalah salah satu kelas dari algoritma yang terinspirasi oleh perilaku semut di dunia nyata yang melakukan pencarian, semut mampu menemukan jalur terpendek antara sarang mereka dan sumber makanan. Hal ini bisa terjadi dikarenakan kemampuan semut yang nyata dalam menempatkan dan mengikuti jejak feromon. Faktanya, semut meninggalkan feromon saat berjalan untuk menandai jalur yang mereka ikuti. Ketika mereka memiliki pilihan antara beberapa jalur yang harus diikuti, jalur dengan konsentrasi feromon tinggi dipilih dengan probabilitas yang lebih tinggi. Algoritma ACO menggunakan feromon buatan untuk meniru perilaku ini. Feromon ini direpresentasikan sebagai nilai numerik yang terkait dengan setiap komponen solusi yang mungkin. Dalam ACO, semut adalah prosedur acak yang menghasilkan solusi kandidat lengkap menggunakan mekanisme konstruktif (Korb *et al.*,2009).

### **7. Pymol**

PyMOL adalah aplikasi opensource yang merupakan aplikasi sistem visualisasi molekuler yang dibuat oleh Warren Lyford DeLano dan awalnya dikomersialkan oleh DeLano Scientific LLC. Pada tahun

2010, Schrödinger Inc. PyMOL sudah banyak digunakan untuk memvisualisasikan makromolekul 3D dan menjadi salah satu alat paling populer untuk menyiapkan gambar resolusi tinggi makromolekul untuk publikasi. PyMOL bisa digunakan untuk mengedit suatu makromolekul termasuk mengubah sudut dihedral, membangun peptida, memutasikan residu, dan lain-lain (Yuan *et al.*, 2017).

### **8. BIOVIA Discovery Studio Visualizer**

BIOVIA Discovery Studio Visualizer adalah aplikasi pemodelan molekuler gratis yang kaya fitur untuk melihat, berbagi, dan menganalisis data protein dan molekul kecil. Para ahli dan kolega mereka dapat bertukar hasil dengan mulus dan efisien, tanpa kehilangan waktu atau informasi ilmiah (Dassault Systèmes.n.d).

### **9. Ligplot+**

Ligplot+ adalah sebuah software dengan sebuah sistem grafis untuk secara otomatis menghasilkan beberapa diagram 2D interaksi ligan protein dari koordinat 3D. Diagram-diagram ini menggambarkan pola interaksi ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik antara ligan dan elemen rantai utama atau rantai samping dari protein. Sistem ini mampu memplot, dalam orientasi yang sama, set interaksi ligan protein yang terkait. Software ini telah memfasilitasi tugas penelitian yang populer, seperti menganalisis serangkaian molekul kecil yang mengikat pada target protein yang sama, satu ligan yang mengikat pada protein homolog, atau kasus yang sepenuhnya umum di mana baik protein maupun ligan berubah (Laskowski *et al.*, 2011).

### **10. ADMETlab 3.0**

ADMETlab 3.0 adalah versi terbaru kedua dari server web yang menyediakan platform yang komprehensif dan efisien untuk mengevaluasi parameter terkait ADMET serta sifat fisikokimia dan karakteristik kimia obat yang terlibat dalam proses penemuan obat. ADMETlab 3.0 mengatasiketerbatasan versi sebelumnya dan menawarkan cakupan yang lebih luas, peningkatan kinerja, fungsionalitas API, dan decision support. ADMETlab 3.0 menggabungkan DMPNN multi-tugas arsitektur yang digabungkan dengan deskriptor molekuler, metode yang tidak hanya menjamin kecepatan perhitungan untuk setiap titik akhir secara bersamaan, tetapi juga mencapai kinerja yang unggul dalam hal akurasi dan kekokohan (Fu *et al.*, 2024).

## J. Landasan Teori

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Purwidyaningrum *et al.*,2017) ekstrak dan fraksi dari daun matoa (*pometia pinnata J.R. Forst. & G. Forst*) ditemukan efek menurunkan tekanan darah dari tikus yang diinduksi NaCl-prednisolone untuk mensimulasikan efek hipertensi, akan tetapi efek yang ditemukan tidak linear atau berbanding lurus dengan dosis yang diberikan dan tidak mengurangi produksi kolagen pada miokardium jantung. Pada penelitian yang telah dilakukan (Elisa *et al.*,2020) senyawa kimia yang ditemukan dalam tanaman matoa adalah flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid, saponin, dan tanin. Senyawa flavonoid (Quercetin-3-O-rhamnoside) adalah senyawa yang diduga dapat memberikan efek penurunan tekanan darah pada tikus yang diinduksi dengan angiotensin II. Dari penelitian yang dilakukan secara *in vivo* sebelumnya diketahui bahwa terdapat senyawa metabolit sekunder yang tergantung di dalam tanaman matoa yang bisa bekerja sebagai antihipertensi terutama pada sistem Renin-Angiotensi oleh karena itu untuk *molecular docking* pada penelitian ini dipilih protein Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dan Angiotensin II Type 1 (AT1). Dari penelitian yang sudah pernah dilakukan secara *in vivo* bisa dilihat bahwa daun pometia bisa digunakan sebagai antihipertensi, akan tetapi tidak diketahui bagaimana pola interaksi dan afinitas ligan dengan reseptor yang berfungsi sebagai antihipertensi di dalam tubuh. *Molecular docking* merupakan salah satu prosedur yang bisa digunakan untuk memperkirakan hubungan dan afinitas antara salah satu ligan dengan suatu makromolekul (protein) dengan cara memposisikan pada tempat tertentu, pada struktur protein target (*structure based*) dengan bantuan komputasi (Dewi *et al.*,2023). *Docking* adalah teknik komputasi yang bertujuan untuk mensimulasikan interaksi antara suatu molekul ligan dengan protein targetnya sebagaimana dijelaskan oleh (Morris & Lim-wilby,2008). Validitas metode *docking* dilihat dari parameter RMSD (Root Mean Square Deviation) yang menilai kemiripan posisi ligan asli pada struktur kristal dengan posisi ligan hasil *docking*. Suatu protokol dikatakan valid apabila memiliki nilai RMSD kurang dari 2Å. Proses ini dilakukan untuk memastikan validitas perangkat lunak yang digunakan pada saat melakukan *docking* molekul. Visualisasi hasil molekuler *docking* dilakukan menggunakan software Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 untuk melihat ikatan residu asam amino dan

jenis interaksi yang terdapat pada protein reseptor dengan ligan (Tilaqza *et al.*,2023). Pengecekan nilai RMSD dilakukan dengan menggunakan webserver YASARA. Proses *docking* antara ligan uji dan reseptor dilakukan menggunakan software PLANT 1.2.

Dari penelitian yang dilakukan secara *in vivo* sebelumnya diketahui bahwa terdapat senyawa metabolit sekunder yang tergantung di dalam tanaman matoa yang bisa bekerja sebagai antihipertensi terutama pada sistem Renin-Angiotensi oleh karena itu untuk *molecular docking* pada penelitian ini dipilih protein ACE dan AT1. ACE dengan kodem PDB 1O86 & AT1 dengan kodem PDB 4ZUD dipilih dari situs *Protein Data Bank* sebagai reseptor antihipertensi yang akan digunakan dikarenakan ke-empat reseptor tersebut saling berhubungan satu sama lain dan memiliki nilai resolusi yang bagus yaitu <2Å serta nilai *ligan Structure Quality Assessment* yang bagus yaitu mendekati 1 (*Better*).

Studi mengenai profil farmakokinetika dari tanaman matoa penting untuk mengetahui apakah obat bisa masuk ke dalam tubuh dan memberikan efek yang diinginkan. Studi profil farmakokinetika pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan webserver ADMETlab 3.0 situs ini dipilih karena cara penggunaannya yang sederhana dan murah. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Tilaqza *et al.*,2023) untuk profil ADME menggunakan ADMETlab 3.0 dengan parameter Absorpsi (Permeabilitas Caco-2, Pgp substrate, HIA, F20%, F30%, & F50%), [Distribusi (*PPB (Plasma Protein Binding)*), BBB (*Blood Brain Barrier*), & VDss], Metabolisme (CYP 1A2 / 2C19 / 2C9 / 2D6 / 3A4 / 2B6 substrat & Stabilitas HLM), & Eksresi (CLplasma & T1/2).

## K. Hipotesis

Melalui *docking molecular* dengan software PLANTS1.2 dapat diprediksi affinitas dan pola interaksi antara metabolit sekunder tanaman matoa terhadap protein target antihipertensi terutama pada protein target ACE dan AT1.

Profil ADME kandungan senyawa metabolit sekunder dalam tanaman matoa dapat diprediksi dengan webserver ADMETlab3.0.