

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Kawista (*Limonia acidissima* L.)

2.1.1 Klasifikasi *Limonia acidissima*

Kawista (*Limonia acidissima* L) merupakan tumbuhan yang dimasukkan ke dalam suku jeruk-jerukan (Rutaceae) dan memiliki hubungan kekerabatan dengan maja. Tumbuhan ini hidup secara alami dan tersebar di daerah kering seperti India, Myanmar, Sri Lanka, Malaysia, dan Indonesia. Di Indonesia, pohon kawista dapat ditemukan tumbuh pada daerah pantai dan sekitarnya yakni di Sumatera, Jawa, Bali, Madura, dan Nusa Tenggara (Jain & Singh, 1999).

Kawista termasuk dalam kategori tumbuhan yang langka dan belum banyak dikenal oleh orang banyak. Tumbuhan ini tumbuh dengan baik di daerah beriklim monsun atau tropika kering dengan ketinggian hingga 450 meter di atas permukaan laut. Kawista juga memiliki toleransi terhadap kekeringan dan dapat tumbuh dengan baik di tanah yang kurang subur (Nugroho et al., 2012).



Gambar 2. 1 Tumbuhan Kawista (*Limonia acidissima* L.)

Klasifikasi tumbuhan kawista (Knott, 2021)

Kingdom	: Plantae
Division	: Spermatophyta
Sub-division	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Sapindales
Family	: Rutaceae
Genus	: <i>Limonia</i>
Species	: <i>L. acidissima</i>

2.1.2 Nama lain Tumbuhan *Limonia acidissima*

Limonia acidissima merupakan satu-satunya spesies dalam genus *Limonia*. Nama umum yang digunakan untuk spesies ini dalam bahasa Inggris antara lain "wood apple" dan "elephant apple". Terkadang juga disebut sebagai "monkey fruit" (Lamani et al., 2022).

2.1.3 Morfologi Tumbuhan

Limonia acidissima adalah sejenis pohon yang dapat tumbuh mencapai tinggi 9 meter (30 kaki). Pohon ini memiliki kulit kayu yang kasar dan berduri. Daunnya memiliki bentuk menyirip dengan 5-7 anak daun. Setiap anak daun memiliki panjang sekitar 25–35 mm dan lebar 10–20 mm. Jika daun ini diremas, akan tercium aroma yang mirip dengan jeruk. Bunganya berwarna putih dan terdiri dari lima kelopak (Jain & Singh, 1999).

Buahnya berbentuk berry dengan diameter sekitar 5–9 cm. Buah ini dapat memiliki rasa yang manis atau asam. Kulit buahnya sangat keras sehingga sulit untuk dibuka. Secara visual, kulit buah ini berwarna coklat kehijauan dari luar. Di dalamnya terdapat bubur coklat lengket dan biji putih kecil. Buah *Limonia acidissima* memiliki kemiripan dengan buah Bael (*Aegle marmelos*) (Jain & Singh, 1999).

2.1.4 Senyawa Metabolit Sekunder

Ekstrak buah kawista mengandung berbagai senyawa kimia seperti saponin, tanin, alkaloid, flavonoid dan terpenoid (Syakri et al., 2020).

A. Saponin

Saponin merupakan jenis glikosida yang memiliki aglikon atau inti non-gula yang disebut sapogenin. Saponin memiliki sifat ampifilik, yang berarti memiliki gugus polar dan nonpolar dalam struktur kimianya. Gugus polar terdapat pada bagian glikon yang terdiri dari gugus gula seperti glukosa, fruktosa, dan jenis gula lainnya. Sementara itu, bagian aglikon merupakan bagian non-gula yang bersifat surfaktan pada saponin (Francis et al., 2022).

Sifat surfaktan pada saponin memungkinkan untuk menurunkan tegangan permukaan air. Hal ini berarti saponin dapat mengurangi kekuatan intermolekuler pada permukaan air, sehingga air cenderung membentuk buih saat dikocok. Sifat

ini memang mirip dengan sifat surfaktan, yang juga memiliki kemampuan untuk mengurangi tegangan permukaan air dan membentuk buih (Rai et al., 2021).

B. Tanin

Tanin merupakan metabolit sekunder yang memiliki berbagai manfaat antara lain sebagai astringen, antidiare, antibakteri, dan antioksidan. Tanin memiliki sifat astringen, yang berarti mereka dapat mengakibatkan penyusutan atau kontraksi jaringan. Tanin menghasilkan sensasi pahit dan kering di mulut, serta memberikan efek yang mengencangkan kulit (Fathurrahman & Musfiroh, 2018). Secara kimia, tanin adalah polifenol yang terdiri dari unit-unit fenolik yang saling terkait melalui ikatan kimia. Struktur kimia dari tanin bervariasi tergantung pada sumbernya, tetapi secara umum memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein, enzim, dan polisakarida dalam jaringan hidup (Daryanti, 2007).

C. Alkaloid

Alkaloid adalah sekelompok besar molekul yang dapat ditemukan di alam diseluruh bagian dunia. Mereka semua adalah senyawa sekunder dan kumpulan berbagai unsur dan biomolekul, yang berasal dari asam amino dan atau dari transaminasi. Kelompok kimia yang beragam ini dikategorikan, berdasarkan asam amino yang menghantarkan atom nitrogen dan juga bagian dari kerangka mereka. Alkaloid yang berasal dari sumber yang sama atau memiliki inti dasar yang sama mungkin memiliki jalur biosintetik yang berbeda dan aktivitas biologis yang berbeda. Mereka berasal dari l-fenilalanin, l-tirosin, asam antranilat atau asetat, l-histidin, l-ornitin, asam nikotinat, dan l-lisin (Dey et al., 2020).

2.1.5 Manfaat *Limonia acidissima*

Tumbuhan kawista memiliki potensi sangat besar yang bermanfaat bagi kesehatan manusia dan dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk melawan racun dan senyawa toksik dalam tubuh. Beberapa manfaat kawista yang diketahui bagi kesehatan manusia antara lain mengobati diare dan disentri, berperan sebagai antioksidan, membantu dalam penyembuhan luka pada kulit, melindungi jaringan hati dari kerusakan, serta mencegah dan mengobati asma atau batuk (Hasnita et al., 2022).

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi di mana tekanan darah di dalam pembuluh darah meningkat dalam kurun waktu yang lama (kronis). Hal ini disebabkan oleh meningkatnya tonus (Tingkat ketegangan) otot polos pada vaskular perifer, yang menyebabkan meningkatnya resistensi arteriolar sehingga menurunkan kapasitansi sistem vena (Lee, 2018). Keadaan ini memaksa jantung untuk beraktivitas dengan intensitas lebih tinggi dalam memompa darah untuk memasok kebutuhan nutrisi dan oksigen tubuh. Jika tidak diatasi, hipertensi dapat mengancam fungsional kerja organ-organ yang vital, terutama jantung dan ginjal, serta berpotensi menyebabkan komplikasi serius (Kearney et al., 2005).

2.2.2 Etiologi

Hipertensi sering terjadi sebagai efek komplikasi dari penyakit lain, seperti diabetes melitus dan gagal ginjal. Namun, sekitar 89 % dari total pasien hipertensi menderita hipertensi esensial, yaitu hipertensi yang dimana peningkatan tekanan darah tidak diketahui penyebab pastinya (Nuraini, 2015). Faktor genetik juga memainkan peran penting dalam hipertensi, jika memiliki riwayat hipertensi pada keluarga dapat meningkatkan risiko terdampak penyakit ini (Kearney et al., 2005).

Hipertensi primer (primer) lebih sering terjadi daripada hipertensi sekunder yang merupakan hipertensi yang disebabkan oleh komplikasi penyakit lain, dengan perbandingan yang lumayan yakni 4 dibanding 1 (Freihage et al., 2008). Faktor yang mempengaruhi adalah genetik, dan juga faktor lingkungan dapat berperan dalam perkembangan hipertensi. Gaya hidup dengan tingkat stres tinggi, diet tinggi natrium, kelebihan berat badan (obesitas), dan kebiasaan merokok dapat meningkatkan risiko terkena hipertensi (Kearney et al., 2005).

2.2.3 Epidemiologi

Tekanan darah tinggi atau hipertensi menyebabkan pasien mengalami penurunan kesehatan secara progresif, oleh sebab itu penyakit hipertensi dapat diklasifikasikan sebagai penyakit degeneratif. Secara umum, kondisi tekanan darah memiliki kecenderungan lebih tinggi seiring pertambahan usia. Risiko

seseorang untuk mengembangkan hipertensi setelah mencapai usia 55 tahun dari tekanan darah normal sebelumnya adalah sebesar 90% (Mills et al., 2016).

Pada umumnya, pasien memiliki tekanan darah pra-hipertensi sebelum akhirnya didiagnosis dengan hipertensi, dan banyak kasus hipertensi terjadi antara umur 30 sampai 50 tahun. Hingga pada usia 55 tahun, Pria mempunyai prevalensi hipertensi yang lebih tinggi daripada wanita. Namun, antara usia 55 hingga 74 tahun, perempuan memiliki sedikit lebih banyak penderita hipertensi dibandingkan laki-laki. Di kalangan lansia (usia \geq 60 tahun), prevalensi hipertensi mencapai 65,5% (Mills et al., 2016).

2.2.4 Patofisiologi

Proses terjadinya hipertensi melibatkan anomali dari regulasi fisiologis pada tekanan darah normalnya. Hipertensi dipengaruhi oleh kompleksitas antara aspek genetik, aspek lingkungan, dan aspek demografis yang mempengaruhi dua atribut hemodinamik utama, yaitu resistansi perifer dan curah jantung (Rahajeng et al., 2019). Total curah jantung dipengaruhi oleh volume darah dalam tubuh, dan volume darah sendiri sangat dipengaruhi oleh keseimbangan natrium dalam tubuh (Akmal dan Lestari, 2022).

Resistansi perifer total, ditentukan utamanya oleh kondisi pembuluh darah arteriol dan dipengaruhi oleh efek saraf dan hormon. Tonus vaskular yang normal digambarkan dengan adanya keseimbangan antara efek vasodilatasi (semacam prostaglandin, kinin, dan oksida nitrat) dan efek vasokonstriksi humoral (seperti katekolamin dan angiotensin II) (Blumenthal et al., 2015).

Pembuluh darah memiliki kemampuan autoregulasi di mana meningkatnya aliran darah akan memacu terjadinya vasokonstriksi yang dimana akan mencegah jaringan mengalami hiperfusi. Aspek lokal yang lain seperti hipoksia dan PH, juga interaksi antar saraf (sistem adrenergik α dan β) dapat bertindak dalam mekanisme hipertensi (Blumenthal et al., 2015).

Ginjal memiliki peran yang krusial dalam regulasi tekanan darah dengan melalui beberapa mekanisme. diantaranya:

1. Sistem Renin-Angiotensin: Ginjal memproduksi renin, yang berguna untuk mengubah angiotensinogen dalam plasma menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh enzim Angiotensin Converting

Enzyme (ACE). Angiotensin II memiliki efek vasokonstriksi dan meningkatkan resistensi perifer serta merangsang sekresi aldosteron, sehingga menaikkan reabsorpsi natrium melalui tubulus distal ginjal. Hal ini dapat meningkatkan tekanan darah (Ames et al., 2019).

2. Produksi Vasodepresor: Ginjal ikut menghasilkan agen vasodepresor seperti oksida nitrat dan prostaglandin yang memiliki efek vasodilatasi. Zat-zat ini diduga berperan dalam mengimbangi efek vasokonstriktor dari angiotensin, sehingga membantu menjaga keseimbangan tekanan darah (Zeng et al., 2022).
3. Regulasi Volume Darah: Ketika jumlah volume darah pada sirkulasi turun, laju filtrasi glomerulus juga ikut turun. Hal ini dapat memicu mekanisme ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi air dan juga natrium oleh tubulus kontortus proksimal, sehingga menghemat natrium dan meningkatkan volume darah (Ames et al., 2019).
4. Aspek Natriuretik: Ginjal juga menghasilkan faktor-faktor natriuretik seperti peptide natriuretik atrium, sebagai respons terhadap peningkatan volume darah yang telah disekresikan oleh atrium jantung. Faktor-faktor ini menghambat reabsorpsi natrium oleh tubulus distal dan menyebabkan vasodilatasi, yang berkontribusi dalam mengatur tekanan darah (Dourakis et al., 2021).

2.2.5 Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebab hipertensi dibagi menjadi 2 (Unger et al., 2020), yaitu :

a. Hipertensi esensial

Penyebab secara pasti hipertensi esensial atau primer belum juga diketahui secara hingga saat ini. Sekitar 90% dari semua kasus hipertensi dikategorikan sebagai hipertensi esensial, sedangkan 10% sisanya merupakan hipertensi sekunder yang memiliki penyebab yang jelas. Hipertensi esensial sering muncul pada rentang usia 30-an sampai 50-an tahun dan tidak memiliki penyebab sekunder yang dapat diidentifikasi (Manolis et al., 2020).

Hipertensi primer tidak berkaitan dengan penyakit lain seperti penyempitan pembuluh darah ginjal (penyakit renovaskuler), peningkatan produksi hormon aldosteron (aldosteronisme), tumor kromafin (feokromositoma), gagal ginjal, atau

penyakit lainnya. Faktor genetik dan faktor rasial merupakan faktor yang berperan dalam perkembangan hipertensi primer, bersama dengan faktor lain seperti stres, konsumsi alkohol moderat, merokok, lingkungan, demografi, dan gaya hidup (Manolis et al., 2020).

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merujuk pada kondisi hipertensi yang memiliki determinan yang dapat diidentifikasi, seperti kelainan pada pembuluh darah di ginjal, gangguan pada kelenjar tiroid (hipertiroid), atau penyakit kelenjar adrenal (hiperaldosteronisme). Meskipun hipertensi sekunder termasuk ke dalam penyakit dengan sebab jelas, namun hipertensi sekunder bukanlah golongan yang terbesar penderita hipertensi. Oleh karena itu, penyelidikan dan pengobatan lebih banyak ditujukan kepada penderita hipertensi esensial (Manolis et al., 2020).

Di bawah ini adalah klasifikasi skor hipertensi untuk pasien berusia 18 tahun ke atas oleh *National Joint Committee on Hypertension Prevention, Detection, Assessment and Treatment (JNC)* :

Kategori tekanan darah	Sistolik	Diastolik
Normal	<120 mmHg	< 80 mmHg
Prehipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertensi stage 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi stage 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg
Hipertensi stage 3 (keadaan gawat)	≥ 180mmHg	≥ 110 mmHg

Sumber: *American Heart Assosiation (2014)*.

Tabel 2. 1 Kategori Tekanan Darah

2.2.6 Penatalaksanaan Hipertensi

Pengobatan hipertensi bertujuan untuk mengurangi risiko penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular) lainnya, tingkat kematian (mortalitas), serta tingkat morbiditas penyakit terkait. Tujuan dari pengobatan adalah untuk mencapai keadaan dimana tekanan darah sistolik <140 mm Hg, tekanan darah diastolik <90 mm Hg, dan terkendalinya faktor risiko terkait (P.D.H., 2019).

A. Penatalaksanaan non-farmakologis

Secara umum, Ada dua cara yang biasanya dilakukan dalam pengobatan hipertensi. Pertama, penatalaksanaan non-farmakologis melalui perubahan gaya

hidup yang bersifat krusial dalam mencegah dan mengobati tekanan darah tinggi (P.D.H., 2019). Modifikasi gaya hidup tersebut meliputi :

1. Makan gizi seimbang dengan mengonsumsi buah dan sayur sebanyak 3 porsi per hari, mengurangi asupan natrium dengan membatasi konsumsi garam, dan memperhatikan prinsip diet DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*).
2. Menurunkan kelebihan berat badan dengan tujuan untuk mencapai indeks massa tubuh (IMT) normal.
3. Melakukan olahraga yang teratur seperti berjalan, lari, berenang, atau bersepeda selama 30 menit, 3-4 kali dalam seminggu.
4. Memperbaiki gaya hidup dengan berhenti merokok dan menghindari konsumsi alkohol.

B. Penataklasan Farmakologi

Terapi farmakologis yaitu dengan mengonsumsi obat antihipertensi yang dianjurkan yang bertujuan agar tekanan darah pada penderita hipertensi tetap terkontrol dan mencegah komplikasi. Penatalaksanaan hipertensi yang terdiri dari pendekatan non farmakologis dan farmakologis harus disesuaikan dengan kondisi pasien dan berdasarkan panduan pengobatan yang ditetapkan oleh otoritas kesehatan (P.D.H., 2019).

Jenis obat antihipertensi yang sering digunakan adalah sebagai berikut :

1. Diuretika adalah jenis obat yang meningkatkan produksi urin dan mengurangi retensi garam (natrium). Obat ini sering digunakan dalam pengobatan hipertensi. Diuretika yang umum digunakan adalah yang memiliki efek kerja yang berlangsung lama, sehingga dapat diberikan dalam dosis tunggal. Diuretika yang diutamakan adalah yang memiliki efek penahanan kalium (kalium-sparing diuretik). Beberapa obat diuretika yang banyak tersedia di pasaran antara lain Spironolactone, HTC, Chlortalidone, dan Indapamide (Wright et al, 2018).
2. *Beta-blocker* bekerja dengan menghambat aksi epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin pada reseptor beta di jantung. Mekanisme kerja ini menghasilkan penurunan laju denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung, sehingga mengurangi beban kerja jantung dan tekanan darah. Dengan demikian, beta-blocker efektif dalam menurunkan tekanan darah. Beberapa contoh beta-

blocker yang sering digunakan adalah Propranolol, Atenolol, Pindolol, dan lain-lain (Wright et al, 2018).

3. Golongan *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) memiliki mekanisme kerja yang berbeda namun sama-sama efektif dalam mengendalikan tekanan darah. ACE inhibitor (ACEI) menghambat enzim ACE, sehingga mengganggu konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor. Dengan demikian, ACEI mengurangi vasokonstriksi dan menyebabkan vasodilatasi, yang membantu menurunkan tekanan darah (Wright et al, 2018). Di sisi lain, angiotensin receptor blocker (ARB) bekerja dengan menghalangi ikatan angiotensin II pada reseptornya. Hal ini menghambat efek vasokonstriktif angiotensin II dan menyebabkan vasodilatasi, yang juga membantu menurunkan tekanan darah. Baik ACEI maupun ARB memiliki efek vasodilatasi dan membantu meringankan beban kerja jantung. Contoh obat penghambat ACE yang umum digunakan adalah Captopril dan Enalapril (Wright et al, 2018).
4. *Calcium Channel Blocker* (CCB) bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel-sel pembuluh darah arteri. Dengan mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler, CCB menyebabkan dilatasi pembuluh darah arteri koroner dan perifer. Dilatasi ini membantu mengurangi resistensi pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Wright et al, 2018). Contoh obat golongan CCB yang sering digunakan adalah Nifedipine dan Amlodipine (Wright et al, 2018).
5. Golongan antihipertensi lain yang digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi adalah penyekat reseptor alfa perifer. Obat-obatan ini bekerja dengan cara menghambat reseptor alfa-adrenergik pada pembuluh darah perifer, sehingga menyebabkan relaksasi pembuluh darah sehingga terjadi penurunan tekanan darah. Penggunaan penyekat reseptor alfa perifer dalam pengobatan hipertensi memiliki mekanisme kerja sentral (Wright et al, 2018).

2.3 Farmakodinamika Obat

Farmakodinamika adalah cabang ilmu dalam farmakologi yaitu mempelajari tentang efek biokimia, fisiologi obat, dan serta mekanisme atau cara kerjanya.

Mempelajari mekanisme kerja dan interaksi obat melibatkan penelitian tentang korelasi dan interaksi antar obat yang terjadi pada tempat kerja, sistem fisiologis, dan sistem reseptor yang sama. Interaksi tersebut dapat menghasilkan efek aditif (penjumlahan efek obat), sinergis (penguatan efek obat), atau antagonis (penekanan efek obat) (Hocht et al., 2008).

Calcium Channel Blocker (CCB) bekerja dengan menampati saluran masuknya ion kalsium ke dalam sel yang tereksitasi, termasuk otot polos arteri koroner dan perifer serta jantung. Hal ini mempengaruhi peran kalsium sebagai pembawa pesan intraseluler (Wright et al., 2018).

Pada jantung, penghambat saluran kalsium memiliki efek inotropik negatif pada sel-sel miokard di atrium dan ventrikel. Meskipun demikian, penghambat saluran kalsium tidak menghambat konduksi pada sel-sel yang berperan dalam konduksi cepat. Hal ini disebabkan oleh arus ionik yang cepat dan bergantung pada natrium (Katz, 1985). Dengan mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler, CCB menyebabkan dilatasi pembuluh darah arteri koroner dan perifer. Dilatasi ini membantu mengurangi resistensi pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Wright et al., 2018).

2.4 Farmakokinetika Obat

Farmakokinetika adalah cabang ilmu dalam farmakologi yang mempelajari perjalanan obat dalam tubuh manusia, mulai dari penyerapan hingga eliminasi melalui organ ekskresi. Interaksi obat berdasarkan farmakokinetik melibatkan perubahan dalam penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat di dalam tubuh (Hocht et al., 2008).

Misalnya, interaksi farmakokinetik dapat terjadi ketika satu obat mempengaruhi penyerapan atau metabolisme obat lain, mengubah kadar obat dalam tubuh, dan mempengaruhi efek terapeutik atau efek sampingnya. (Hotch et al., 2008).

Obat golongan *Calcium Channel Blocker* memiliki efek pada regulasi kontraksi dan konduksi jantung. Contohnya adalah nifedipine dan amlodipine, Nifedipine memiliki efek yang berlangsung lebih lama dalam tubuh, sementara Amlodipine memiliki efek yang berlangsung lebih lama dan juga mempunyai potensi vasodilatasi yang lebih selektif pada pembuluh darah arteri (Wright et al,

2018). Namun, perlu diperhatikan bahwa penggunaan obat golongan CCB pada populasi lanjut usia sangat dibatasi karena dapat menyebabkan efek samping yang signifikan (Stokes, 2009).

2.5 Mekanisme Kerja Obat

2.5.1 Ligan

Dalam bidang biokimia dan farmakologi, istilah "ligan" mengacu pada zat atau molekul kecil yang dapat menjadi kompleks kimia jika bergabung dengan biomolekul, seperti protein, untuk memenuhi tujuan biologis tertentu (Hopkins et al., 2009).

Istilah ligan berasal dari bahasa Latin "ligandum", yang berarti "mengikat". Ligan dapat berinteraksi dengan protein target melalui ikatan antar molekul, seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, dan gaya van der Waals. Ketika ligan terikat pada daerah ikatan protein, ini dapat memicu sinyal dan mempengaruhi fungsi protein tersebut (Attwood et al., 2020).

2.5.2 Asam Amino

Asam amino adalah bahan yang membentuk protein dan memiliki berbagai fungsi dalam tubuh, seperti protein transpor, enzim, antibodi, protein structural, reseptor seluler, dan neurotransmitter. Ada dua jenis asam amino: endogen (non esensial) yang dapat diproduksi oleh tubuh manusia, dan eksogen yang diperoleh dari makanan (Vale et al., 2018).

Setiap asam amino memiliki struktur yang terdiri dari atom karbon pusat, gugus karboksil, atom hidrogen, dan gugus R yang terikat dengan gugus amino. Gugus R mempengaruhi sifat kimia, ikatan protein, dan fungsi biologis asam amino. Ikatan peptida menghubungkan dua asam amino untuk membentuk rantai polipeptida yang menjadi protein (Vale et al., 2018).

2.5.3 Jenis Ikatan Obat dan Reseptor

1. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terjadi ketika dua atom berbagi sepasang elektron. Ikatan ini merupakan ikatan kimia terkuat dengan kekuatan rata-rata sekitar 100 kkal/mol. Karena interaksi obat-reseptor, ikatan kovalen dapat terbentuk antara obat dan reseptor, membentuk kompleks yang relatif stabil. Sifat ini dapat digunakan dalam

terapi tertentu, seperti pengembangan obat antihipertensi yang berinteraksi secara kovalen dengan target spesifik dalam reseptor kanal (Zaynab et al., 2016).

2. Ikatan Ionik

Ikatan ion terjadi ketika terjadi tarikan elektrostatik antara ion-ion yang memiliki muatan berlawanan. Dalam sistem biologis, reseptor adalah makromolekul yang terdiri dari berbagai gugus protein dan asam nukleat. Beberapa gugus dalam reseptor dapat menjadi kation (ion positif) atau anion (ion negatif), tetapi hanya beberapa di antaranya yang bisa terionisasi pada pH fisiologis (Zaynab et. al, 2018).

3. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Adanya perbedaan keelektronegatifan antara atom karbon (C) dengan atom lain seperti oksigen (O) dan nitrogen (N) menghasilkan distribusi elektron yang tidak simetris atau dipol. Hal ini memungkinkan terbentuknya ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang memiliki daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah. (Litman et. al, 2021).

4. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan yang terjadi antara atom hidrogen (H) yang memiliki muatan positif sebagian dengan atom lain yang bersifat elektronegatif (seperti oksigen, nitrogen, dan fluor) dan memiliki sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap. Ikatan hidrogen dapat terbentuk pada senyawa yang memiliki gugus-gugus seperti OH-O, NH-O, NH-H, OH-N, NH-F, dan OH-F. Terdapat dua jenis ikatan hidrogen, yaitu ikatan hidrogen intramolekul (terjadi dalam satu molekul) dan ikatan hidrogen intermolekul (terjadi antara molekul-molekul). Kekuatan ikatan hidrogen intermolekul relatif lebih lemah dibandingkan dengan ikatan hidrogen intramolekul (Yang et. al, 2021).

5. Ikatan Van Der Waals

Ikatan van der Waals merupakan kekuatan tarik-menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan, terjadi karena adanya fluktuasi sementara dalam distribusi elektron. Ikatan ini terjadi ketika dua atau lebih molekul atau atom berdekatan dalam jarak sekitar 4-6 Ångstrom. Ikatan van der Waals melibatkan interaksi antara momen multipol sementara yang terjadi karena adanya perbedaan keelektronegatifan dalam molekul atau atom. Meskipun kekuatannya relatif lemah

jika dibandingkan dengan ikatan kovalen atau ikatan ionik, namun hasil penjumlahan ikatan van der Waals dapat memberikan kontribusi yang signifikan, terutama dalam senyawa-senyawa dengan berat molekul tinggi. Ikatan van der Waals dapat terlibat dalam berbagai interaksi, seperti interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar pada reseptor, serta interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor (Syahputra, 2015).

2.6 Reseptor

2.6.1 Definisi Reseptor

Reseptor adalah suatu molekul atau struktur dalam tubuh yang berinteraksi dengan senyawa obat untuk menghasilkan efek farmakologis. Reseptor merupakan molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmittor atau hormon. Molekul obat berikatan dengan reseptor obat dengan afinitas tertentu dapat mengaktifkan atau menghambat respons secara biologis. Saat ini banyak reseptor yang telah diklon dan diketahui urutan asam aminonya (Basuki and Melinda., 2017). Terdapat empat jenis reseptor utama yaitu:

1. Reseptor Ion Channel (Channel-linked Receptors): Reseptor ion channel terkait dengan saluran ion pada membran sel. Mereka mengontrol aliran ion dan aktivitas listrik dalam sel. Ketika senyawa obat berikatan dengan reseptor ini, dapat mempengaruhi konduktansi ion dan memodulasi aktivitas seluler. Contoh reseptor ion channel termasuk reseptor GABA-A (gamma-aminobutyric acid) dan reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartate) (Winarti, 2015).
2. Reseptor G Protein-Terkait (G Protein-Coupled Receptors/GPCRs): GPCR adalah kelompok besar reseptor obat yang berada di permukaan sel. Mereka berinteraksi dengan senyawa obat dan mentransduksi sinyal melalui protein G untuk menghasilkan efek biologis. GPCR terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan merupakan target penting untuk banyak obat, termasuk obat hipertensi, antidepresan, dan antihistamin (winarti, 2015).
3. Reseptor Inti (Nuclear Receptors): Reseptor nuklear berada di dalam inti sel dan berperan dalam pengaturan ekspresi gen. Mereka berinteraksi dengan senyawa obat yang dapat masuk ke inti sel, seperti hormon steroid dan vitamin D, dan mengatur transkripsi gen. Contoh reseptor nuklir termasuk reseptor

hormon estrogen dan reseptor glukokortikoid (Winarti, 2015).

4. Reseptor Enzim-Linked: Reseptor enzim-linked terhubung secara langsung atau melalui jalur sinyal intraseluler dengan aktivitas enzimatik. Mereka berperan dalam transduksi sinyal dan mengontrol respons seluler. Contoh reseptor enzim-linked termasuk reseptor tirozin kinase dan reseptor insulin (Cheng et al., 2014).

2.6.2 Penghambat Kanal Kalsium pada Hipertensi

Penghambat kanal kalsium bekerja dengan cara menghambat aliran ion kalsium (Ca^{2+}) melalui kanal kalsium di membran sel. Kanal kalsium ini terdapat pada berbagai jenis sel di tubuh, termasuk sel otot jantung dan sel otot polos pembuluh darah. Ada tiga tipe utama kanal kalsium, yaitu kanal tipe L, tipe N, dan tipe T. Penghambat kanal kalsium biasanya terbagi menjadi dua sub kelas, yaitu dihidropiridin dan nondihidropiridin, berdasarkan struktur kimianya (Handler, 2005).

Dihidropiridin, seperti amlodipin dan nifedipin, lebih selektif terhadap kanal kalsium tipe L yang terdapat pada pembuluh darah. Mereka bekerja dengan menghambat aliran kalsium ke dalam otot polos pembuluh darah, menyebabkan relaksasi pembuluh darah dan melebarkannya (vasodilatasi). Hal ini mengurangi resistensi pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Handler, 2005).

Nondihidropiridin, seperti verapamil dan diltiazem, memiliki efek tambahan pada kanal kalsium di jantung. Mereka menghambat aliran kalsium ke dalam sel otot jantung, mengurangi kontraksi otot jantung (kontraksi inotropik negatif) dan menurunkan denyut jantung (kronotropik negatif). Ini bermanfaat dalam mengendalikan denyut jantung yang tidak teratur atau terlalu cepat (Handler, 2005).

Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa penghambat kanal kalsium bekerja dengan mengurangi aliran kalsium ke dalam sel, baik pada pembuluh darah maupun jantung. Hal ini menyebabkan vasodilatasi, penurunan resistensi pembuluh darah, dan pengurangan kerja jantung, yang akhirnya menghasilkan penurunan tekanan darah.

Penghambat kanal kalsium memiliki efek menurunkan tekanan darah secara luas pada semua kelompok pasien, termasuk tidak memandang jenis kelamin,

ras/etnis, usia, atau asupan natrium diet. Penghambat kanal kalsium nondihidropiridin juga memiliki sifat kronotropik (pengaruh terhadap denyut jantung) dan inotropik negatif (pengaruh terhadap kontraksi otot jantung) yang lebih signifikan daripada sub kelas dihidropiridin. Hal ini menjadi penting terutama untuk pasien dengan disritmia jantung (Clement, 2022).

Berdasarkan pengalaman dari uji coba acak yang komparatif, antagonis kalsium awal terbukti mampu mencegah berbagai jenis penyakit kardiovaskular utama, kecuali gagal jantung (dimana diuretik lebih efektif). Penghambat kanal kalsium dihidropiridin dosis tinggi cenderung menyebabkan efek samping seperti edema, sakit kepala, dan takikardia. Dosis tinggi verapamil dapat menyebabkan sembelit. Interaksi obat yang penting juga dapat terjadi antara diltiazem dan verapamil dengan digoksin dan siklosporin (Patel et al., 2014).

2.7 Metode In Silico

2.7.1 Definisi Metode in Silico

Metode "in silico" adalah metode yang merujuk pada pendekatan komputasional yang digunakan untuk mempelajari dan memodelkan proses biologis, kimia, atau farmakologi dengan menggunakan perangkat lunak dan algoritma komputer. Istilah "in silico" sendiri berasal dari bahasa Latin "silicium", yang merupakan bahan dasar dalam pembuatan chip komputer (Gholam, 2022).

Metode in silico digunakan dalam berbagai bidang, termasuk biologi molekuler, kimia, bioteknologi, obat-obatan, dan biologi sistem. Pendekatan ini melibatkan penggunaan simulasi komputer, analisis data, dan pemodelan untuk memahami dan memprediksi perilaku sistem biologis atau kimia.

Software yang biasa digunakan untuk pemodelan molekul pada studi in silico biasanya berbasis Linux, seperti Dock, Dragon, Flexx, Fred, Gold, Gromacs, Gemdock, Cdocker, Sdocker, dan Surfex. Akan tetapi sekarang sudah ada banyak program yang berbasis Windows juga. Contohnya Accelrys Discovery Studio, ArgusLab, Autodock, Chem Office Ultra, Hypercem, LeadIt, Molegro Virtual Docker, dll. (O'Donoghue et al., 2006)

2.7.2 Perangkat Lunak Dalam Uji In Silico

1. AutoDock

AutoDock juga dikenal sebagai AutoDock Pyrx, adalah perangkat lunak docking terbaru yang dikembangkan oleh Molecular Graphics Lab. Versi ini memiliki peningkatan akurasi dalam prediksi pengikatan dan kecepatan dua kali lipat lebih cepat dibandingkan dengan versi sebelumnya. AutoDock Pyrx menggunakan metode optimasi gradien yang canggih untuk mengoptimalkan proses docking (Kondapuram et al., 2021).

Algoritma ini memanfaatkan perhitungan gradien untuk menentukan arah optimal evaluasi dan dapat berjalan lebih cepat dengan bantuan multi threading. Saat menggunakan AutoDock Pyrx, ukuran dari kotak default berdasarkan pada koordinat ligan asli yang berinteraksi dengan protein target. Namun, jika informasi tersebut tidak tersedia, ukuran molekul dapat dijelaskan dengan menggunakan Radius of Gyration (Rg), yang merupakan indikator umum untuk dimensi dan distribusi massa molekul.

2. Discovery Studio

Discovery Studio by Biovia adalah serangkaian perangkat lunak yang digunakan untuk simulasi molekul kecil dan sistem makromolekul. Perangkat lunak ini dikembangkan oleh Accelrys dan memiliki fungsi yang beragam. Salah satu fungsi utamanya adalah membuat model struktur tiga dimensi menggunakan MODELER untuk menganalisis struktur dan sifat makromolekul seperti enzim, antibodi, DNA, atau RNA. Discovery Studio menyediakan berbagai alat ilmiah yang terpercaya dan komprehensif yang digunakan dalam penelitian berbasis makromolekul (Pawar and Rohane, 2021).

3. Avogadro

Avogadro dipergunakan dalam kimia komputasi, pemodelan molekul, ilmu material, bioinformatika, dan banyak lagi. Perangkat lunak ini memungkinkan menggambar struktur kimia dengan mudah menggunakan alat gambar terlampir, Membuat desain molekuler dengan mudah dari atom dan fragmen dengan memilih alat menggambar. Setelah struktur molekul selesai dibuat, pengguna juga dapat dengan mudah menyempurnakan gambar dengan memilih opsi pengoptimalan geometri (Hanwell et al, 2012).

4. Marvin Sketch

Marvin Sketch yaitu alat yang digunakan untuk menggambarkan bentuk kimia. Marvin Sketch mensupport pengecekan valensi, atom dan ikatan kueri, stereokimia dan template yang dipilih oleh pengguna. Pengguna dapat memilih salah satu dari empat set template berikut "Generik", "Cincin", "Asam Amino" dan "Polisiklik". Kumpulan template bisa disimpan dengan file SD standar (LAXMI, 2022).

2.7.3 Database Yang Digunakan Pada Metode In Silico

1. PubChem

PubChem adalah sebuah database kimia yang dapat diakses oleh publik. Database ini dikelola oleh National Institutes of Health (NIH) dan menyimpan berbagai informasi tentang struktur kimia, sifat fisikokimia, aktivitas biologis, dan toksisitas. Lebih dari 94 juta senyawa kimia tersedia di PubChem, termasuk senyawa obat, nukleotida, karbohidrat, lipid, peptida, dan modifikasi makromolekul. PubChem membantu peneliti dan masyarakat umum dalam menemukan dan mempelajari berbagai senyawa kimia. Database ini juga terintegrasi dengan sistem pencarian Entrez NCBI, sehingga pengguna dapat melakukan pencarian berdasarkan struktur, kemiripan, dan data bioaktivitas. PubChem merupakan sumber data yang digunakan dalam penggunaan perangkat lunak AutoDock 4.2.6 dalam penelitian ini (Kim et al., 2016).

2. PDB (Protein Data Bank)

Protein Data Bank (PDB) menjadi satu-satunya pusat penyimpanan dan penyedia informasi mengenai struktur tiga dimensi (3D) struktur kompleks, protein, dan asam nukleat. RSCB PDB, yang dapat dimasuki melalui <http://sg.pdb.org>, merupakan sumber daya yang digunakan dalam penelitian ini untuk mendukung metode docking dengan perangkat lunak AutoDock 4.2.6. Pada PDB, pengguna dapat mengetahui macam-macam molekul kehidupan yang dapat ditemukan pada organisme termasuk manusia, tumbuhan, hewan, dan bahkan mikroorganisme seperti bakteri. Database yang ada dalam Protein Data Bank disediakan secara gratis dan diperbarui secara mingguan sehingga lebih memudahkan penggunaannya (Burley et al., 2017).