

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Dewasa ini, penyakit jantung menjadi penyebab kematian pertama di dunia. Ada 17,5 juta kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung pada tahun 2012, yaitu 31 % dari jumlah kematian di dunia (WHO,2015). Salah satu penyebab penyakit jantung adalah hipertensi (tekanan darah tinggi). Hipertensi menyebabkan 8 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia, dan hampir 1,5 juta kematian setiap tahun pada daerah Asia Tenggara. Sekitar 1 dari 3 populasi orang dewasa di daerah Asia Tenggara mengidap hipertensi (WHO,2011).

Hipertensi biasanya akan muncul seiring dengan bertambahnya usia serta disebabkan kebiasaan dan gaya hidup. Hipertensi juga bisa diwariskan melalui keturunan dan tidak memiliki gejala sehingga hanya dapat dideteksi dengan pengukuran tekanan darah secara teratur. Hipertensi dapat menyebabkan penyakit berbahaya seperti angina, gagal jantung, serangan jantung, dan stroke (WHO,2011).

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi Berdasarkan Tekanan Darah (Benowitz,2012)

Tekanan Sistolik/Diastolik (mmHg)	Kategori
<120/80	Normal
120-135/80-89	Pre-Hipertensi
140/90	Hipertensi
140-159/90-99	Stage 1
160/100	Stage 2

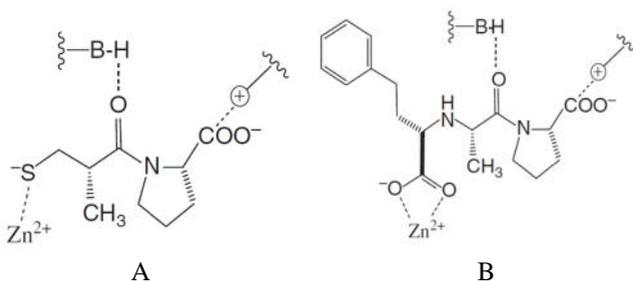
Hipertensi secara umum adalah suatu penyakit kardiovaskular yang ditunjukkan pada orang yang memiliki tekanan darah 140/90, namun

resiko terendah terjadinya penyakit kardiovaskular pada orang dewasa adalah yang memiliki tekanan darah <120/80 (Oates dan Brown, 2007). Hipertensi ditunjukkan dengan tingginya tekanan darah arteri yang mungkin dapat disebabkan oleh penyakit lain. Tekanan darah arteri mengikuti persamaan hidraulik yang merupakan hasil kali dua faktor, yaitu aliran darah (curah jantung) dan resistensi vaskular perifer. Dua faktor ini diatur secara *moment-to-moment* agar dapat mempertahankan tekanan darah pada empat tempat anatomik, yaitu : arteriol, venula pascakapiler, ginjal dan jantung. Empat tempat kontrol ini dikoordinasikan oleh barorefleks dengan diperantarai saraf autonom bekerjasama dengan *renin-angiotensin-aldosteron-system* (Benowitz, 2012).

Terapi pada pasien hipertensi dapat dilakukan dengan cara terapi secara non farmakologis dan terapi dengan obat. Terapi farmakologis dapat berupa penurunan berat badan, pembatasan konsumsi garam, pembatasan alkohol, olahraga, terapi relaksasi, dan terapi kalium. Terapi non farmakologis tersebut akan meningkatkan efek terapi farmakologis pada pasien hipertensi. Obat yang digunakan dalam terapi penyakit hipertensi terdiri dari beberapa golongan obat, yaitu senyawa golongan diuretik, golongan obat simpatolitik, vasodilator, bloker saluran Ca^{2+} , ACE Inhibitor, dan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) (Oates dan Brown, 2007). Kombinasi obat yang paling sering digunakan adalah kombinasi antara ACE Inhibitor - Bloker saluran Ca^{2+} /diuretik dan kombinasi antara ARB – Bloker saluran Ca^{2+} . Kedua jenis kombinasi obat ini dapat mengontrol tekanan darah pada 80% pasien (Weber *et al.*, 2014).

Salah satu terapi obat pada pengobatan hipertensi adalah dengan golongan senyawa *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE Inhibitor). ACE Inhibitor bekerja dengan menghambat enzim pengubah peptidil dipeptidase yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin

II dan mengaktifkan bradikinin. Senyawa yang merupakan golongan ACE inhibitor antara lain kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipiril, kuinapril, benazepril, fosinopril, silazapril, dan delapril. Mekanisme penurunan tekanan darah oleh kaptopril adalah dengan menghambat ACE secara kompetitif yang mengakibatkan penurunan kadar aldosteron. Mekanisme senyawa ACE inhibitor lainnya adalah dengan meningkatkan kadar bradikinin di dalam darah melalui penghambatan pemecahan bradikinin sehingga menyebabkan vasodilatasi dan tekanan darah menurun (Hardjono, 2008).



Gambar 1. Interaksi dari kaptopril (A) dan enalaprilat (B) pada sisi aktif Enzim Pengkonversi Angiotensin (Copeland, 2006).

Tempat aktif pada ACE ditunjukkan dengan adanya ion Zn^{2+} yang dapat berikatan dengan gugus $-SH$ dari kaptopril, gugus karboksi dari enalapril, lisinopril, perindopril, ramipiril, delapril, kuinapril, benazepril, imidapril, silazapril, dan gugus fosfinat dari fosinopril. Selain itu juga ditunjukkan dengan gugus bermuatan positif untuk mengikat gugus karboksilat yang bermuatan negatif, serta gugus yang membentuk ikatan hidrogen untuk mengikat gugus karbonil (Hardjono, 2008).

Banyak obat ACE Inhibitor yang telah digunakan dalam mengobati penyakit hipertensi, namun masih terdapat kekurangan yaitu pada efek samping yang ditimbulkan oleh obat tersebut, yakni dapat menyebabkan batuk, hiperkalemia, disgeusia, ruam kulit dan angioedema (Jackson, 2007).

Namun senyawa ACE Inhibitor lebih efektif dalam penggunaan monoterapi serta diperlukan biaya yang lebih murah dibandingkan obat golongan ARB (Weber *et al.*, 2010). Oleh sebab itu, perlu adanya pengembangan obat baru yang lebih poten terhadap inhibisi enzim pengkonversi angiotensin (ACE). Pengembangan obat baru dapat dilakukan dengan metode *ligand-based drug design* (LBDD) dari kumpulan ligan yang dapat berikatan pada target yang sama dan metode *structure-based drug design* (SBDD) dengan melihat geometri target dan ligan yang terikat jika strukturnya tersedia. SBDD menggunakan struktur tiga dimensi dari interaksi target dan ligan yang diperoleh dari *X-ray crystallography* atau diperoleh dari analisis struktur menggunakan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) (Wolbert and Kosara, 2006). Pengembangan obat baru juga dapat dilakukan dengan melihat model farmakofor yang menunjukkan poin penting dari interaksi protein dan ligan. Model farmakofor bisa didapatkan melalui metode *ligand-based pharmacophore modeling* yaitu dengan men-*superposing* molekul aktif dan menggali fitur kimia yang penting untuk bioaktivitasnya, atau dengan metode *structure-based pharmacophore design* yaitu dengan meninjau poin interaksi antara target dan makromolekul ligan (Yang, 2011).

Pengembangan obat baru yang dilakukan dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan metode *structure-based pharmacophore design* untuk pemodelan farmakofor yang kemudian akan diskriminasi secara virtual. Metode *structure-based pharmacophore design* dipilih karena metode ini dapat menunjukkan tempat ikatan ligan pada makromolekul serta dapat menentukan titik interaksi utama antara ligan dan makromolekul. Metode *structure-based pharmacophore design* sendiri dibagi menjadi 2 sub kategori, yaitu berbasis kompleks ligan dan makromolekul serta berbasis makromolekul (tanpa ligan) (Yang, 2011).

Penelitian ini dikerjakan dengan metode *structure based pharmacophore modeling* yang kemudian dilanjutkan dengan teknik skrining virtual. Metode ini bertujuan agar mendapatkan kandidat obat yang aktif sehingga dapat dijadikan dasar dalam pengujian aktivitas yang lebih lanjut. Aplikasi yang dapat digunakan adalah *LigandScout* versi 3.12. *LigandScout* memberikan penyajian yang sangat baik berbasis kompleks ligan dan makromolekul (Yang, 2011).

LigandScout merupakan program komputasi yang berbasis model farmakofor tiga dimensi yang akurat untuk proses skrining virtual. Selain itu, program ini menggunakan performa algoritma yang tinggi dan sudah tervalidasi untuk memberikan prediksi yang baik dengan kecepatan skrining yang cepat. *LigandScout* menyediakan tampilan muka untuk analisis skrining termasuk kurva hasil yang diperoleh dan grafik tiga dimensi (www.inteligand.com diakses pada 4 November 2015).

Berdasarkan latar belakang yang ada, maka pada penelitian ini digunakan aplikasi *LigandScout* versi 3.12 untuk identifikasi beberapa model farmakofor senyawa golongan ACE inhibitor terhadap enzim pengkonversi angiotensin. Analisis dilakukan terhadap beberapa model farmakofor dari senyawa golongan ACE Inhibitor agar dapat dijadikan dasar untuk modifikasi model farmakofor. Selanjutnya dilakukan modifikasi dari beberapa model farmakofor yang dilakukan dengan menggabungkan atau membuat irisan dari model farmakofor tersebut. Kemudian, dilakukan skrining model farmakofor terhadap database molekul senyawa yang aktif dan tidak aktif. Parameter yang dinilai dilihat dari kurva *Receiving Operating Characteristic (ROC)* dan *pharmacophore fit score*. Kurva ROC berupa grafik dan kurva yang digunakan untuk mengecek validitas terhadap model farmakofor. Kurva ROC menunjukkan nilai dari selektivitas dan spesifisitas dari model farmakofor terhadap kemampuan dalam memilih

senyawa aktif dan kemampuan untuk menyingkirkan senyawa tidak aktif. Parameter yang ditentukan dalam penelitian ini adalah *pharmacophore fit score* yaitu dengan melihat nilai *fitValue* dari molekul yang telah diskriming terhadap model farmakofor yang kemudian akan diurutkan berdasarkan nilai *fitValue*-nya. Baiknya profil kurva ROC yang dihasilkan akan menjadi acuan dalam proses skrining terhadap senyawa ACE Inhibitor sebagai pengobatan penyakit hipertensi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian data di atas, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah dapat dihasilkan model baru farmakofor yang memberikan kualitas lebih tinggi dari model farmakofor beberapa senyawa ACE Inhibitor untuk tujuan skrining senyawa ACE Inhibitor.

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian data di atas, maka tujuan penelitian pada penelitian ini adalah untuk merancang model baru farmakofor yang memberikan kualitas yang lebih tinggi dibandingkan model farmakofor dari beberapa senyawa ACE Inhibitor serta agar model farmakofor dapat digunakan sebagai acuan dalam menskrining senyawa golongan ACE Inhibitor sebagai pengobatan penyakit hipertensi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesa dari penelitian ini adalah dapat dihasilkan model farmakofor dengan kualitas yang lebih tinggi berdasarkan data validitas model farmakofor yang dibandingkan terhadap model farmakofor dari senyawa ACE Inhibitor yang ada menggunakan program LigandScout 3.12.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk menghasilkan model farmakofor yang dapat digunakan dalam proses skrining virtual terhadap senyawa golongan ACE Inhibitor sehingga dapat dijadikan dasar dalam pengembangan obat golongan ACE Inhibitor untuk mengatasi penyakit hipertensi.