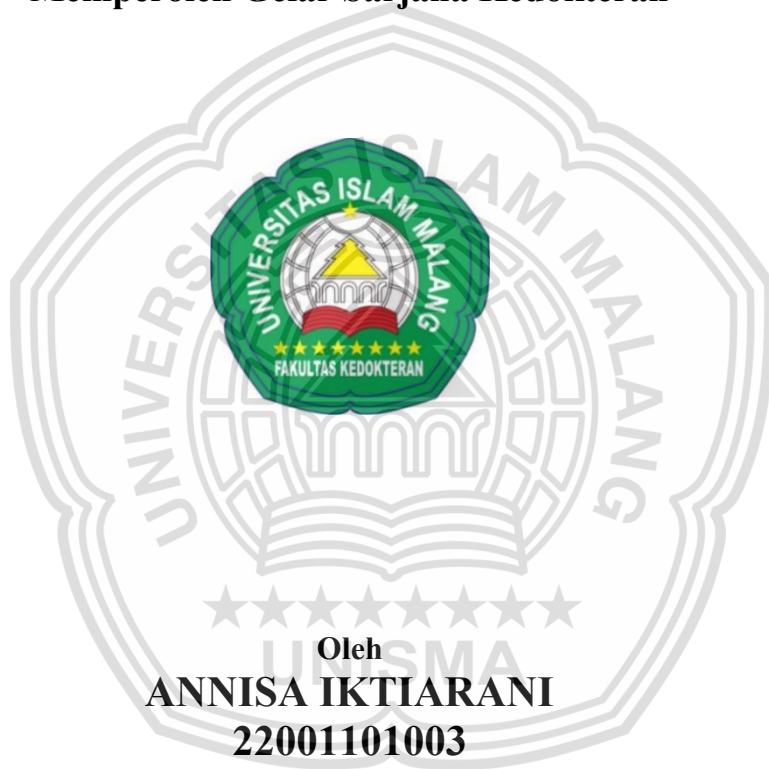




**PREDIKSI MEKANISME ANTIHIPERTENSI
SENYAWA AKTIF DAUN PEPAYA (*Carica papaya*)
MELALUI INHIBISI ENDOTHELIN CONVERTING
ENZYME-1 DAN CALCIUM CHANNEL SECARA IN
SILICO**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh
ANNISA IKTIARANI
22001101003

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2024**



RINGKASAN

Annisa Iktiarani, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2023.
Prediksi Mekanisme Antihipertensi Senyawa Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya*) Melalui Inhibisi *Endothelin Converting Enzyme-1* Dan *Calcium Channel* Secara *In Silico*

Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes., Pembimbing 2: Dian Novita Wulandari, S.Farm, M.Imun.

Pendahuluan: Daun pepaya memiliki potensi sebagai antihipertensi yang telah dibuktikan melalui penelitian *in vivo* pada tikus melalui penghambatan enzim ACE. Namun, penelitian daun pepaya sebagai antihipertensi melalui inhibisi *endothelin converting enzyme-1* dan *calcium channel* belum diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa aktif daun pepaya sebagai antihipertensi dengan mekanisme inhibisi *endothelin converting enzyme-1* dan *calcium channel*.

Metode: Penelitian *In Silico* dengan penambatan molekul dilakukan untuk melihat nilai ΔG dan presentase persamaan residu asam amino *endothelin converting enzyme-1* (kode: 3DWB) dan *calcium channel* (kode: 7WLJ) terhadap kontrol Phosphoramidon dan Mibefradil serta senyawa aktif daun pepaya.

Hasil: Berdasarkan indikator energi bebas (ΔG), dan persentase residu asam amino didapatkan senyawa aktif daun pepaya yang memiliki afinitas terhadap ECE-1 yaitu rutin (energi ikatan bebas (ΔG -9.5 kkal/mol, persentase persamaan residu asam amino 40%), *carpaine* (-8.8 kkal/mol, 40%), dan *naringenin* (-8.2, 10%) dibandingkan kontrol Phosphoramidon (-9.5 kkal/mol, 100%), sedangkan senyawa yang memiliki afinitas terhadap *calcium channel* yaitu rutin (ΔG -9.8 kkal/mol, 14,2%) dibandingkan kontrol Mibefradil (-8.7 kkal/mol, 100%). Secara fisikokimia dan farmakokinetik didapatkan naringenin, kaempferol, luteolin, myricetin, quercetin, genistein, dan epicatechin memenuhi kriteria *Lipinski*.

Kesimpulan: Senyawa *Carica papaya* berpotensi memiliki afinitas tinggi terhadap penghambatan *Endothelin converting enzyme-1* dan protein *calcium channel*.

Kata Kunci: *Antihipertensi; Carica papaya; In silico; Endothelin converting enzyme-1; Calcium channel*

SUMMARY

Annisa Iktiarani, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, Agustus 2023.
Prediction Of Antihypertensive Mechanism Phytochemical Compound Of Papaya Leaf Through Inhibition Of Endothelin Converting Enzyme-1 And Calcium Channel In Silico.

Supervisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes., Supervisor 2: Dian Novita Wulandari, S.Farm, M.Imun.

Background The potential of papaya leaf as an antihypertensive has been proven through in vitro research in rats through inhibition of the angiotensin converting enzyme. However, studies on papaya leaves as an antihypertensive through inhibition of endothelin converting enzyme-1 and calcium channel are limited. Therefore, this study was conducted to determine the affinity of active compounds of papaya leaves as antihypertensives with the inhibition of endothelin converting enzyme-1 and calcium channel.

Method: In Silico research with molecular tethering was conducted to see the value of free bond energy (ΔG) and the percentage of amino acid residue equation endothelin converting enzyme-1 (code: 3DWB) and calcium channel (code; 7WLJ) against the control of Phosphoramidon and Mibefradil and active compounds of papaya leaves.

Result: Based on indicators of free energy (ΔG), and the percentage of amino acid residue active compounds of papaya leaves that have affinity to endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) and phosphoramidone control, which was rutin (free energy (ΔG -9.5kcal/mol, percentage of amino acid residue 40%), while the active compound that has an affinity for the calcium channel was rutin (ΔG -9.8kcal/mol, 14.2%). Physicochemically and pharmacokinetics are obtained naringenin, kaempferol, luteolin, myricetin, quercetin, genistein, and epicatechin fulfilling the lipinski rule of five, which are well absorbed in the intestine, do not penetrate blood brain barrier, are completely metabolized and excreted, and are not hepatotoxic.

Conclusion: The active compound of papaya leaves is predicted to have a high affinity for the inhibition of endothelin converting enzyme-1 and calcium channel protein.

Keyword: *Antihipertensi; Carica papaya; In silico; Endothelin converting enzyme-1; Calcium channel*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Hipertensi adalah keadaan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg pada dua kali pengukuran tekanan darah (Yulanda and Lisiswanti, 2017). Prevalensi hipertensi di Indonesia meningkat dari 25,8 % pada tahun 2013 dan 34,1 % pada tahun 2018. Peningkatan angka hipertensi di Indonesia disebabkan karena dua faktor yaitu faktor modifikasi dan tidak dimodifikasi. Faktor modifikasi seperti gaya hidup yang tidak banyak bergerak, berat badan berlebih, dan konsumsi garam berlebih, sedangkan faktor non modifikasi yaitu riwayat keluarga terkena hipertensi (Oparil *et al.*, 2018). Hipertensi menjadi faktor resiko paling umum untuk penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, infark miokard, atrium fibrilasi dan penyakit arteri perifer (Oparil *et al.*, 2018).

Hipertensi adalah penyakit yang melibatkan perubahan patologis pada mekanisme kontrol tekanan darah neuronal, ginjal, hormonal dan vaskular. Endothelium berfungsi sebagai pengatur utama tonus pembuluh darah. Secara fisiologis, endothelin (ET-1) yang dikeluarkan oleh sel endotel akan berikatan dengan ETB (reseptor endothelin B) sehingga menghasilkan eNOS (*endothelin nitrit oksida synthase*). Endothelin nitrit oksida synthase (eNOS) akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi pembuluh darah. Namun, ketika terjadi disfungsi endotel yang diakibatkan oleh induksi shear stress maka akan mengakibatkan peningkatan endothelin-1. Peningkatan endothelin-1 terjadi karena endothelin-1 besar diubah menjadi endothelin-1. Endothelin-I akan berikatan dengan reseptor endothelin A (ET-A). Ikatan antara endothelin dengan reseptor

endotelin mengakibatkan kanal kalsium terbuka sehingga kalsium banyak yang dilepaskan. Kalsium berikatan dengan calmodulin, yang merupakan protein pengikat kalsium intraseluler. Ikatan tersebut mengaktifasi *Myosin Light Chain Kinase* (MCLK) yang menyebabkan terbentuknya ikatan antara myosin dan aktin. Ikatan myosin dan aktin menyebabkan kontraksi otot polos pembuluh darah sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah. Vasokonstriksi pembuluh darah menyebabkan kontraksi jantung meningkat sehingga denyut jantung meningkat dan terjadilah hipertensi (Enevoldsen *et al.*, 2020).

Pengobatan hipertensi bertujuan untuk mengurangi komplikasi kardiovaskular dan menurunkan tekanan darah (Gebreyohannes *et al.*, 2019). Pengobatan hipertensi dapat dilakukan dengan terapi non farmakoterapi seperti modifikasi gaya hidup sebagai lini pertama dan farmakoterapi sebagai lini kedua (Unger *et al.*, 2020). Farmakoterapi yang digunakan dalam pengobatan hipertensi yaitu diuretik, *ACE inhibitor*, *renin inhibitor*, *calcium Channel Blocker* (CCB), *beta blocker* dan *endotelin inhibitor* (Akbari P & Khorasani-Zadeh A, 2023). Pengobatan hipertensi secara farmakoterapi ini sudah banyak dilakukan. Namun, prevalensi angka hipertensi terus meningkat di Indonesia. Hal itu dikarenakan biaya yang dikeluarkan untuk farmakoterapi relatif mahal serta adanya efek samping penggunaan obat jangka panjang seperti batuk kering, hipotensi, gagal ginjal akut, edema perifer, infeksi saluran pernapasan atas, nasofaringitis dan bronkitis mengakibatkan pasien berhenti atau tidak teratur mengkonsumsi obat antihipertensi (Astuti, 2016).

Salah satu obat herbal tradisional Indonesia yang telah digunakan sejak lama oleh masyarakat adalah jamu. Jamu digunakan oleh masyarakat untuk menjaga

kesehatan dan mengobati penyakit. Dalam produksi jamu, masyarakat memanfaatkan berbagai tanaman yang mudah ditemukan di lingkungannya. Herbal merupakan senyawa multitarget. Senyawa multitarget yaitu senyawa yang dapat menargetkan banyak protein dan lebih efektif dibandingkan senyawa kombinasi dengan target tunggal (Lagorce *et al.*, 2017). Multitarget pada ligan digunakan untuk mengatasi efek klinis yang tidak diinginkan. Ini didasarkan pada prinsip "satu senyawa beberapa target" sehingga penggunaan satu senyawa yang dapat berinteraksi dengan lebih dari satu target akan memiliki efektivitas yang baik dan efek samping yang lebih sedikit (Elabar, 2021). Oleh karena itu, penggunaan herbal perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi dalam menghambat suatu reseptor.

Salah satu tanaman yang dapat diteliti dan mudah tumbuh di Indonesia adalah daun pepaya. (Priyadarshi & Ram, 2018). Daun *Carica papaya* memiliki beberapa golongan senyawa aktif yang termasuk metabolit primer dan sekunder. Metabolit primer ialah senyawa yang bersifat esensial dan diperlukan dalam keberlangsungan hidup tanaman, sedangkan metabolit sekunder ialah senyawa yang dihasilkan oleh tanaman sebagai mekanisme pertahanan diri dari organisme (Pott *et al.*, 2019). *Carica papaya* memiliki potensi sebagai antihipertensi yang telah dibuktikan melalui penelitian *in vivo* pada tikus (Brasil *et al.*, 2014). Penelitian ini dilakukan pada tikus model hipertensi yang diberikan ekstrak metanol kemudian diuji melalui *in vitro* dan dilakukan penghambatan dengan reaksi kolorimetri terbukti dapat menghambat enzim ACE yang dinilai dengan ELISA (Brasil *et al.*, 2014). Namun, penelitian daun pepaya sebagai antihipertensi melalui inhibisi *endothelin converting enzyme-1* dan *calcium channel* belum banyak dilakukan.

In Silico merupakan metode komputasi untuk menyimpan, mengelola dan menganalisis sebagian besar data molekul dalam penemuan obat. Metode penelitian *In Silico* ini akan memberikan hasil farmakodinamik dan farmakokinetik. Hasil farmakodinamik seperti bioaktivitas, sedangkan hasil farmakokinetik yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) (Zloh and Kirton, 2018). Keuntungan menggunakan metode *In Silico* adalah pengurangan jumlah molekul yang diuji melalui pencarian basis data untuk menemukan inhibitor atau substrat sehingga meningkatkan kecepatan percobaan prediksi struktur molekul (Akbar *et al.*, 2022).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) mempunyai afinitas terhadap protein *Endothelin Converting Enzyme-1*?
2. Apakah senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) mempunyai afinitas terhadap protein *Calcium Channel*?
3. Bagaimana prediksi fisikokimia pada senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*)?
4. Bagaimana prediksi ADMET pada senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Membuktikan mekanisme daun pepaya (*Carica papaya*) mempunyai efek sebagai antihipertensi.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

Membuktikan mekanisme senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) sebagai antihipertensi melalui penghambatan *Endotelin converting enzyme-1* dan *Calcium Channel*.

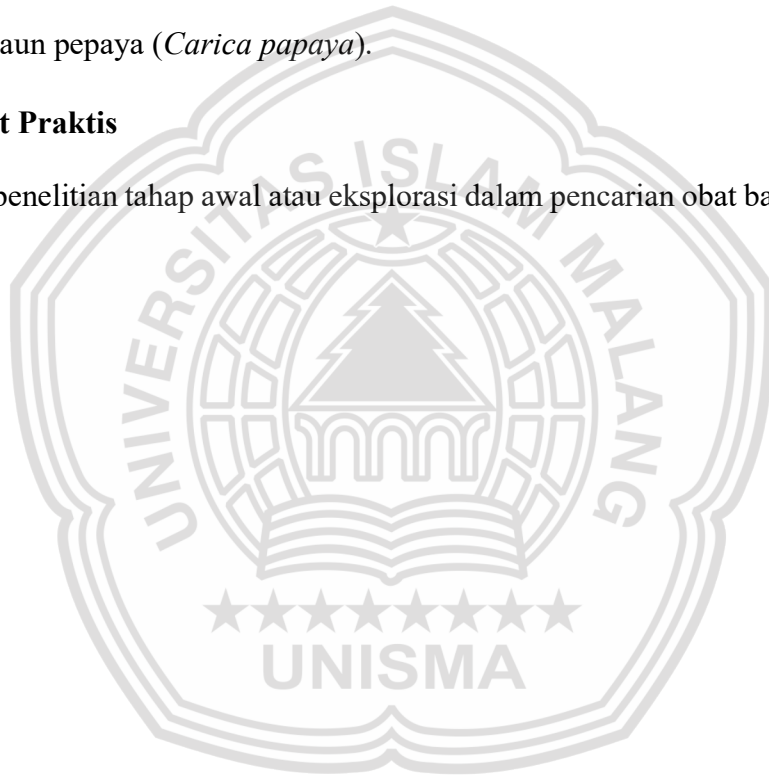
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan landasan ilmiah mengenai mekanisme antihipertensi dari penggunaan daun pepaya (*Carica papaya*).

1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi penelitian tahap awal atau eksplorasi dalam pencarian obat baru (*drug discovery*).



BAB V

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

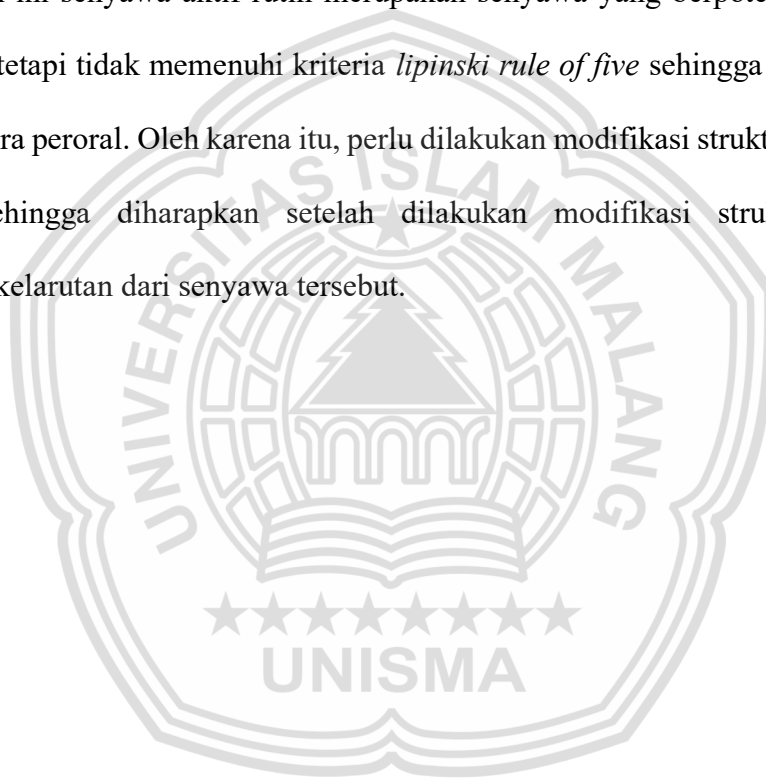
Berdasarkan dari hasil penelitian dan analisa data penelitian didapatkan disimpulkan bahwa:

1. Senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) yaitu golongan flavonoid rutin dengan energi ikatan bebas -9.5 dan persamaan residu asam amino 40% memiliki afinitas terhadap *endothelin converting enzyme-1* sebagai antihipertensi.
2. Senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) yaitu rutin dengan energi ikatan bebas - 9.8 dan persamaan residu asam amino 14,2% memiliki afinitas terhadap *calcium channel* sebagai antihipertensi.
3. Senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) yaitu *naringenin, kaempferol, luteolin, myricetin, quercetin, genistein* dan *epicatechin* memenuhi aturan Lipinski sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat yang diberikan peroral, sedangkan rutin tidak memenuhi kriteria sehingga tidak berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat peroral.
4. Berdasarkan kriterianya, senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya*) yaitu *carpaine, naringenin, kaempferol, luteolin, genistein* memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat yang dapat diberikan secara peroral.

7.2 Saran

Saran peneliti dari penelitian ini antara lain:

1. Penelitian mekanisme senyawa aktif sebagai antihipertensi melalui penghambatan *Endotelin converting enzyme-1* dan *Calcium Channel* dapat dilanjutkan menggunakan penelitian laboratorium secara *in vivo* dikarenakan penelitian *in silico* terbatas pada skrining dan prediksi suatu senyawa aktif tanpa dibuktikan pada hewan coba.
2. Pada penelitian ini senyawa aktif rutin merupakan senyawa yang berpotensi sebagai antihipertensi, tetapi tidak memenuhi kriteria *lipinski rule of five* sehingga tidak dapat digunakan secara peroral. Oleh karena itu, perlu dilakukan modifikasi struktur senyawa aktif rutin sehingga diharapkan setelah dilakukan modifikasi struktur dapat meningkatkan kelarutan dari senyawa tersebut.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. 2021. Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, *14*(2), 81–92. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Adriani. 2018. Prediksisenyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (*Cox-2*) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*, *1*(1), 6–11.
- Akbar, R., Robert, P. A., Weber, C. R., Widrich, M., Frank, R., Pavlović, M., Scheffer, L., Chernigovskaya, M., Snapkov, I., Slabodkin, A., Mehta, B. B., Miho, E., Lund-Johansen, F., Andersen, J. T., Hochreiter, S., Hobæk Haff, I., Klambauer, G., Sandve, G. K., & Greiff, V. 2022. In silico proof of principle of machine learning-based antibody design at unconstrained scale. *mAbs*, *14*(1). <https://doi.org/10.1080/19420862.2022.2031482>
- Akbari P, & Khorasani-Zadeh A. 2023. *Thiazide Diuretics*. StatPearls Publishing.
- Alaidarous, M. 2020. In silico structural homology modeling and characterization of multiple N-terminal domains of selected bacterial Tcps. *PeerJ*, *8*. <https://doi.org/10.7717/peerj.10143>
- Alfaridz, F., Amalia, R., Kunci, K., Flavonoid, :, & Klasifikasi, A.-O. (n.d.). *REVIEW JURNAL : KLASIFIKASI DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI DARI SENYAWA AKTIF FLAVONOID*.
- Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, *1*(1), 11–19.
- Ashish B. Wadekar, Minakshee G. Nimbawar, Wrushali A. Panchale, Bhushan R. Gudalwar, Jagdish V. Manwar, & Ravindra L. Bakal. 2021. Morphology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Carica papaya*, an review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, *14*(03), 234–248. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2021.14.3.0073>
- Astuti, A.-. 2016. Tiga Faktor Penggunaan Obat Herbal Hipertensi Di Kota Jambi. *Jurnal Endurance*, *1*(2). <https://doi.org/10.22216/jen.v1i2.991>

- Barh, D., Yiannakopoulou, E. C., Salawu, E. O., Bhattacharjee, A., Chowbina, S., Nalluri, J. J., Ghosh, P., & Azevedo, V. 2020. In silico disease model: From simple networks to complex diseases. In *Animal Biotechnology: Models in Discovery and Translation* (pp. 441–460). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811710-1.00020-3>
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. 2016. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 101, pp. 89–98). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>
- Boutari, C., & Siskos, F. 2023. Novel Dual Endothelin Inhibitors in the Management of Resistant Hypertension. *Life*, 13(3), 806. <https://doi.org/10.3390/life13030806>
- Brasil, G. A. Alexandre, Ronchi, S. N. Nascimento, do Nascimento, A. M. Arques, de Lima, E. M. Miranda, Romão, W., da Costa, H. B. Arcellos, Scherer, R., Ventura, J. A., Lenz, D., Bissoli, N. S., Endringer, D. C. Coutinho, & de Andrade, T. U. G. 2014. Antihypertensive effect of *Carica papaya* via a reduction in ACE activity and improved baroreflex. *Planta Medica*, 80(17), 1580–1587. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383122>
- Brogden, R. N., & Markham, A. 1997. Mibefradil A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Management of Hypertension and Angina Pectoris. *Adis Drug Evaluation*, 54(5), 774–793.
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, S. C., Răchisan, A. L., Negrean, V., Perné, M. G., Donca, V. I., Alexescu, T. G., Para, I., & Dogaru, G. 2020. The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. *Molecules*, 25(4320), 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules25184320>
- Damayanti, D. S., & Iktiarani, A. 2023. *Chorogenic Acid, Dehydrocarpaine I and D1 Alpha Tocopherol from Papaya Leaves (Papaya Carica) as an Anti-Inflammatory Candidate That Inhibits TNF Alpha Receptors* (7th ed.). International Students Science Congress.
- De La Nuez, A., & Rodríguez, R. 2008. Current methodology for the assessment of ADME-Tox properties on drug candidate molecules. *Biotecnología Aplicada*, 25(2), 97–110. <https://www.researchgate.net/publication/255643022>
- Dedeo, Y. A., Istiqomah, A. N., & Sulaeman, A. 2022. *Review Aktivitas Antihipertensi Tanaman Carica Papaya*.

- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. 2007. In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 152, Issue 1, pp. 9–20). <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
- Elabar, S. 2021. Cite this article: Elabar S. Review on Multitarget Drug Design Based on Computational Strategies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Alq J Med App Sci*, 4(2), 181–190. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5248127>
- Enevoldsen, F. C., Sahana, J., Wehland, M., Grimm, D., Infanger, M., & Krüger, M. 2020. Endothelin receptor antagonists: Status quo and future perspectives for targeted therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/jcm9030824>
- Gao, H. L., Yu, X. J., Feng, Y. Q., Yang, Y., Hu, H. B., Zhao, Y. Y., Zhang, J. H., Liu, K. L., Zhang, Y., Fu, L. Y., Li, Y., Qi, J., Qiao, J. A., & Kang, Y. M. 2023. Luteolin Attenuates Hypertension via Inhibiting NF- κ B-Mediated Inflammation and PI3K/Akt Signaling Pathway in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Nutrients*, 15(502), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu15030502>
- Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Abebe, T. B., Tefera, Y. G., & Abegaz, T. M. 2019. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clinical Hypertension*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0104-6>
- Georg C. Terstappen, A. R. 2021. In silico research in drug discovery. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 22(1), 23–26.
- Godse, S., Mohan, M., Kasture, V., & Kasture, S. 2010. Effect of myricetin on blood pressure and metabolic alterations in fructose hypertensive rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(5), 494–498. <https://doi.org/10.3109/13880200903188526>
- Hariz, M. F. 2019. *Uji Sitotoksik, Toksisitas Dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin Dan Oxyresveratrol Terhadap Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4AQ3) Dan Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (2RL5) Sebagai Terapi Kanker Serviks Secara In Silico.*
- He, L., Yu, Z., Geng, Z., Huang, Z., Zhang, C., Dong, Y., Gao, Y., Wang, Y., Chen, Q., Sun, L., Ma, X., Huang, B., Wang, X., & Zhao, Y. 2022. Structure, gating, and pharmacology of human CaV3.3 channel. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29728-0>

- Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline.* (2019). www.nice.org.uk/guidance/ng136
- Ikrom, Asih, D., Wira, R., Perkasa, B., Tiara, R., & Wasito. 2014. Studi In Vitro Ekstrak Etanol Daun Kamboja (*Plumeria alba*) sebagai Anti *Aeromonas hydrophila*. *Jurnal Sain Veteriner*, 32(1), 105–106.
- Irianto, Armyn, A. A. U., Hijriansyah, L. O. A. H., Hermilasari, & Subair, H. 2020. Studi In Vitro dan In Silico Efektivitas Ekstrak Mentimun (*Cucumis sativus*) dalam Menurunkan Hipertensi. *Nusantara Medical Science Jurnal*, 5(2), 61–70.
- Karunarathna, K. H. T., Senathilake, N. H. K. S., Mewan, K. M., Weerasena, O. V. D. S. J., & Perera, S. A. C. N. 2020. In Silico Structural Homology Modelling of EST073 Motif Coding Protein of Tea *Camellia Sinensis* (L). *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s43141-020-00038-6>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. 2014. *Farmakologi Dasar & Klinik* (12th ed., Vol. 2). EGC.
- Kilo, A. La, Aman, L. O., Sabihi, I., & Kilo, J. La. 2019. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N Dari Tiosemikarbazon Sebagai Agen Antiamuba Melalui Uji In Silico. *J. Chem. Res*, 7(1), 9–24.
- Kirkby, N. S., Hadoke, P. W. F., Bagnall, A. J., & Webb, D. J. 2008. The endothelin system as a therapeutic target in cardiovascular disease: Great expectations or bleak house? *British Journal of Pharmacology*, 153(6), 1105–1119. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707516>
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. 2020. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*, 1(1), 76–90.
- Lagorce, D., Douguet, D., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. 2017. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep46277>
- Larson, A. J., Symons, J. D., & Jalili, T. 2010. Quercetin: A treatment for hypertension? - A review of efficacy and mechanisms. *Pharmaceuticals*, 3(1), 237–250. <https://doi.org/10.3390/ph3010237>

- Leontsinis, I., Mantzouranis, M., Tsioufis, P., Andrikou, I., & Tsioufis, C. 2020. Recent advances in managing primary hypertension. *Faculty Reviews*, 9. <https://doi.org/10.12703/b/9-4>
- Levine, T. B., Peter, ;, Bernink, J. L. M., Caspi, A., Elkayam, U., Geltman, E. M., Greenberg, B., Mckenna, W. J., Ghali, J. K., Giles, T. D., Marmor, A., Reisin, L. H., Ammon, S., & Lindberg, E. 2000. Effect of Mibefradil, a T-Type Calcium Channel Blocker, on Morbidity and Mortality in Moderate to Severe Congestive Heart Failure The MACH-1 Study. *Ahajournals*, 758–764. <http://www.circulationaha.org>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3–26. www.elsevier.com/locate/drugdeliv
- Liu, H., Zhao, H., Che, J., & Yao, W. 2022. Naringenin Protects against Hypertension by Regulating Lipid Disorder and Oxidative Stress in a Rat Model. *Kidney and Blood Pressure Research*, 47(6), 423–432. <https://doi.org/10.1159/000524172>
- McKeever, R. G., & Hamilton, R. J. 2023. *Calcium Channel Blockers*.
- Minetti, C., Sotgia, F., Bruno, C., Scartezzini, P., Broda, P., Bado, M., Masetti, E., Mazzocco, M., Egeo, A., Donati, M. A., Volonte, D., Galbiati, F., Cordone, G., Bricarelli, F. D., Lisanti, M. P., & Zara, F. (1998). Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nature Genetics*, 18(4), 365–368. <https://doi.org/10.1038/ng0498-365>
- Moradi, M., Golmohammadi, R., Najafi, A., Moosazadeh Moghaddam, M., Fasihi-Ramandi, M., & Mirnejad, R. 2022. A contemporary review on the important role of in silico approaches for managing different aspects of COVID-19 crisis. In *Informatics in Medicine Unlocked* (Vol. 28). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100862>
- Nisha, C. M., Kumar, A., Nair, P., Gupta, N., Silakari, C., Tripathi, T., & Kumar, A. 2016. Molecular docking and in silico admet study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of β -secretase. *Advances in Bioinformatics*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9258578>

- Nius, A. (n.d.). *Senyawa Alkohol Dan Fenol*.
<https://www.researchgate.net/publication/348757199>
- Olaleye, M. T., Crown, O. O., Akinmoladun, A. C., & Akindahunsi, A. A. 2014. Rutin and quercetin show greater efficacy than nifedipin in ameliorating hemodynamic, redox, and metabolite imbalances in sodium chloride-induced hypertensive rats. *Human and Experimental Toxicology*, 33(6), 602–608.
<https://doi.org/10.1177/0960327113504790>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. 2018. Hypertension. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 4). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Oyagbemi, A. A., Bolaji-Alabi, F. B., Ajibade, T. O., Adejumobi, O. A., Ajani, O. S., Jarikre, T. A., Omobowale, T. O., Ola-Davies, O. E., Soetan, K. O., Aro, A. O., Emikpe, B. O., Saba, A. B., Adedapo, A. A., Oyeyemi, M. O., Nkadimeng, S. M., Kayoka-Kabongo, P. N., McGaw, L. J., Oguntibeju, O. O., & Yakubu, M. A. 2020. Novel antihypertensive action of rutin is mediated via inhibition of angiotensin converting enzyme/mineralocorticoid receptor/angiotensin 2 type 1 receptor (ATR1) signaling pathways in uninephrectomized hypertensive rats. *Journal of Food Biochemistry*, 44(12). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13534>
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Adejumobi, O. A., Owolabi, A. M., Ogunpolu, B. S., Falayi, O. O., Hassan, F. O., Ogunmiluyi, I. O., Asenuga, E. R., Ola-Davies, O. E., Soetan, K. O., Saba, A. B., Adedapo, A. A., Nkadimeng, S. M., McGaw, L. J., Oguntibeju, O. O., & Yakubu, M. A. 2020. Antihypertensive power of Naringenin is mediated via attenuation of mineralocorticoid receptor (MCR)/ angiotensin converting enzyme (ACE)/ kidney injury molecule (Kim-1) signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 880, 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173142>
- Palacio, J. P. del, Díaz, C., Vergara, N., Algieri, F., Rodríguez-Nogales, A., de Pedro, N., Rodríguez-Cabezas, M. E., Genilloud, O., Gálvez, J., & Vicente, F. (2017). Exploring the role of CYP3A4 mediated drug metabolism in the pharmacological modulation of nitric oxide production. *Frontiers in Pharmacology*, 8(202), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00202>

- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. 2021. Analisis In Silico Senyawa Aktif Spirulina Platensis Sebagai Inhibitor Tirosinase. In *JPHPI 2021* (Vol. 24, Issue 1). <http://lmmd>.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. 2015. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pott, D. M., Osorio, S., & Vallarino, J. G. 2019. From central to specialized metabolism: An overview of some secondary compounds derived from the primary metabolism for their role in conferring nutritional and organoleptic characteristics to fruit. In *Frontiers in Plant Science* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00835>
- Pratama, M. R. F. 2016. *Comparisons of Affinity between Curcumin-enol and Curcumin-keto towards COX-2*. 1–5. <https://www.researchgate.net/publication/308895801>
- Priyadarshi, A., & Ram, B. 2018. A Review On Pharmacognosy, Phytochemistry And Pharmacological Activity Of Carica Papaya (Linn.) Leaf. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(10), 4071. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9\(10\).4071-78](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(10).4071-78)
- Raju, G. M., Prasad Goud, P., & Reddy Nvl, S. 2019. Antihypertensive Effect Of Rutin: Pharmacological And Computational Approach. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Reserach*, 12(8), 87–92. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i8.34118>
- Santana, L. F., Inada, A. C., Santo, B. L. S. do E., Filiú, W. F. O., Pott, A., Alves, F. M., Guimarães, R. de C. A., Freitas, K. de C., & Hiane, P. A. 2019. Nutraceutical potential of carica papaya in metabolic syndrome. *Nutrients*, 11(7), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu11071608>
- Schulz, H., Dale, G. E., Karimi-Nejad, Y., & Oefner, C. 2009. Structure of human Endothelin-converting Enzyme I Complexed with Phosphoramidon. *Journal of Molecular Biology*, 385(1), 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.10.052>
- Schweizer, A., Valdenaire, O., Nelbo, P., Deuschle, U., Dumas Milne Edwards, J.-B., & Stumpf, rgen G. 1997. Human endothelin-converting enzyme (ECE-1): three isoforms with distinct subcellular localizations. In *Biochem. J* (Vol. 328).

- Setiabudy, R. 2019. *Farmakologi Dan Terapi* (Edisi 6). Balai Penerbit FKUI.
- Setiawan, A. 2009. *Analisis In Silico Inhibisi Enzim Sitokrom P450 3A4*.
- Shafhan Arfi, A., Dian Lestari, R., & Sri Damayanti, D. 2020. *Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (Curcuma domestica) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta tubulin), Dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik*. www.dockingserver.com.
- Sharma, A., Sharma, R., Sharma, M., Kumar, M., Barbhai, M. D., Lorenzo, J. M., Sharma, S., Samota, M. K., Atanassova, M., Caruso, G., Naushad, M., Radha, Chandran, D., Prakash, P., Hasan, M., Rais, N., Dey, A., Mahato, D. K., Dhupal, S., ... Mekhemar, M. (2022). Carica papaya L. Leaves: Deciphering Its Antioxidant Bioactives, Biological Activities, Innovative Products, and Safety Aspects. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/2451733>
- Shiba, S., Nursifa, H., Kusumawulan, C., & Sopyan, I. 2022. Uji Efektivitas In Vivo Dan In Vitro Anti-Aging Pada Sediaan Kosmetik. *Farmaka*, 20(3), 36–49.
- Singh, S. P., Kumar, S., Mathan, S. V, Singh Tomar, M., Rishi, & Singh, K., Kumar Verma, P., Kumar, A., Kumar, S., Singh, R. P., & Acharya, A. 2020. *Therapeutic application of Carica papaya leaf extract in the management of human diseases*. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00348-7/Published>
- Smart, O. S., Horský, V., Gore, S., Vařeková, R. S., Bendová, V., Kleywegt, G. J., & Velankar, S. 2018. Validation of ligands in macromolecular structures determined by X-ray crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*, 74, 228–236. <https://doi.org/10.1107/S2059798318002541>
- Sotgia, F., Lee, J. K., Das, K., Bedford, M., Petrucci, T. C., Macioce, P., Sargiacomo, M., Bricarelli, F. D., Minetti, C., Sudol, M., & Lisantia, M. P. 2000. Caveolin-3 directly interacts with the C-terminal tail of β -dystroglycan. Identification of a central WW-like domain within caveolin family members. *Journal of Biological Chemistry*, 275(48), 38048–38058. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005321200>
- Souza Bomfim, G. H., Mitaishvili, E., Aguiar, T. F., & Lacruz, R. S. 2021. Mibefradil alters intracellular calcium concentration by activation of phospholipase C and IP3 receptor function. *Molecular Biomedicine*, 2(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00037-0>

- Stefan Silbernagl, F. L. 2018. *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi* (Edisi 2). EGC.
- Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. 2019. Molecular Docking Terpinen-4-OL Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, 221. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16>
- Tambe, V. S., Waichal, D. D., & Chanshetty, R. R. 2021. Bioactivity Enhanced Isolated Carpaine from Carica papaya Leaves for Platelet Stimulating Activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(4), 723–731. www.ijpsonline.com
- Tetty, C. O., Yang, I. J., & Shin, H. M. 2019. Vasodilatory effect of kaempferol-7-O- α -L-rhamnopyranoside via NO-cGMP-PKG signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 667, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.04.001>
- Tykocki, N. R., & Watts, S. W. 2010. The interdependence of endothelin-1 and calcium: A review. In *Clinical Science* (Vol. 119, Issue 9, pp. 361–372). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/CS20100145>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. 2020. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Widwastuti Pengaruh Ukuran Analisis Farmasi dan Makanan, H., Kemenkes Malang, P., Widwastuti, H., Yudhistia Asworo, R., Suhandini Tjahjaningsih, Y., Cahyaning Wulandari, N., Dewi, A., Farmasi dan Makanan, A., & Besar, J. (n.d.). Pengaruh Ukuran Simplisia Dan Lama Kontak Pada Ekstraksi Senyawa Aktif Simplisia Kayu Jawa (*Lannea Coromandelica*) Menggunakan Metode Maserasi Effect Of Simplisia Size And Contact Time On The Extraction Of Active Compounds Of Kayu Jawa Simplisia (*Lannea Coromandelica*) Using The Maceration Method.
- Yeni, Y., & Rachmania, R. A. 2022. The Prediction of Pharmacokinetic Properties of Compounds in *Hemigraphis alternata* (Burm.F.) T. Ander Leaves Using pkCSM. *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(4), 1081–1089. <https://doi.org/10.22146/ijc.73117>
- Yorimitsu, K., Moroi, K., Inagaki, N., Saito, T., Masuda, Y., Masaki, T., Seino, S., & Kimura, S. 1995. Cloning and sequencing of a human endothelin converting

enzyme in renal adenocarcinoma (ACHN) cells producing endothelin-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 208(2), 721–727. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1397>

Yulanda, G., & Lisiswanti, R. 2017. *Glenys Yulanda dan Rika Lisiswanti | Penatalaksanaan Hipertensi Primer Majority*.

Zanger, U. M., & Schwab, M. 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. 2021. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>

Zloh, M., & Kirton, S. B. 2018. The benefits of in silico modeling to identify possible small-molecule drugs and their off-target interactions. *Future Medicinal Chemistry*, 10(4), 423–432. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0151>

