

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 *Clitoria ternatea* L.

Bunga telang merupakan salah satu jenis tanaman yang termasuk ke dalam keluarga Fabaceae (Purba, 2020). Fabaceae merupakan anggota dari bangsa Fabales yang salah dicirikan dengan buah bertipe polong (Irsyam & Priyanti, 2016). Suku Fabaceae sendiri terdistribusi secara luas di seluruh dunia dan terdiri atas 18.000 jenis yang tercakup dalam 650 marga (Langran *et.al.*, 2010) dalam (Irsyam & Priyanti, 2016). Bunga telang ini dapat tumbuh menyebar di berbagai belahan dunia dengan iklim tropis dan subtropis di benua Asia dan Pasifik, Amerika dan Karibia, Afrika, dan Australia (Gomez & Kalamani, 2003) dalam (Marpaung, 2020a).

Nama daerah untuk bunga telang di setiap daerah di Indonesia berbeda-beda seperti di daerah Sumatra disebut dengan bunga biru, bunga kelentit, bunga telang, di Jawa disebut bunga telang, melenteng, di Sulawesi disebut bunga talang, bunga temen releng, dan di Maluku disebut bisi, seyamagulele (Fazadini & Yzzuddin, 2022). Tanaman dari bunga telang ditunjukkan pada Gambar 2.1.

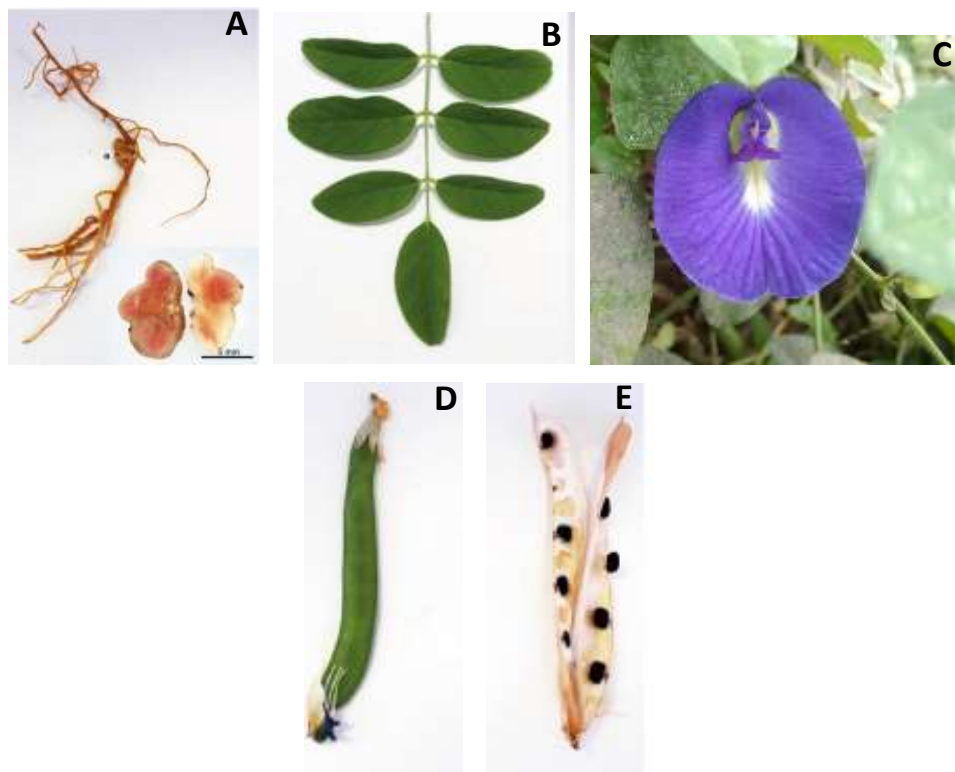


Gambar 2.1 Tanaman Bunga telang

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.2 Morfologis dan Klasifikasi *Clitoria ternatea* L.

Karakteristik *Clitoria ternatea* L. memiliki perakaran yang terdiri dari akar tunggang dengan beberapa cabang dan banyak akar lateral (Titha Saputri et al., 2021). Bunga telang sendiri merupakan tumbuhan berhabitus herba, tipe batang herbaceous. Batang tanaman ini naik ke atas dengan menggunakan cabang dengan membelit penyangganya. Batang lampai dengan Panjang 0,5-3 mm. Daun majemuk, menyirip dengan 3-9 helai, berbentuk menjorong, lonjong, lonjong-melanset atau hampir mebulat, permukaan daun bagian atasnya gundul, sedangkan permukaan bawahnya berbulu. Benang sari dan putik tersembunyi dan tidak terlihat dari luar. Putik pada bunga berbentuk lembaran pipih seperti daun. Kelopak bunga berjumlah 5 buah yang berlekatan dengan dua lingkaran sedangkan tajuk bunga/mahkota bunga berjumlah 3 buah dan berlekatan dengan satu lingkaran. Bentuk bunga majemuk adalah anak payung terbalik (*dichasium*) dan tipenya adalah bunga majemuk terbatas (*inflorescentia centrifuga*) yang bersifat *dischasiat* atau ibu tangkai daunnya keluar dua cabang yang berhadapan. Buah berbentuk polong dengan panjang 7-14 cm, bertangkai pendek dan ketika buah masih muda berwarna hijau dan apabila sudah tua menjadi coklat kehitaman. Biji berjumlah 8-10, menjorong, lonjong atau lonjong mengginjal, berwarna hijau zaitun, coklat muda atau coklat kemerahan tua dengan loreng gelap atau hampir gelap (Wahyuni et al., 2019) disajikan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Morfologi bagian-bagian bunga telang (A) akar (B) daun (C) bunga (D) buah dan (E) biji

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024 dan (Oguis et al., 2019)

Adapun klasifikasi dari *Clitoria ternatea* L. berdasarkan *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS, 2023) adalah sebagai berikut.

<i>Kingdom</i>	: Plantae
<i>Division</i>	: Tracheophyta
<i>Class</i>	: Magnoliopsida
<i>Order</i>	: Fabales
<i>Family</i>	: Fabaceae
<i>Genus</i>	: <i>Clitoria</i>
<i>Species</i>	: <i>Clitoria ternatea</i> L

2.1.3 Kandungan Kimia *Clitoria ternatea* L.

Bunga telang merupakan famili *Fabaceae*, diperkirakan memiliki komponen bioaktif yang mempunyai manfaat fungsional yang berasal dari berbagai senyawa fitokimia, yaitu fenol (flavonoid, asam fenolat, tanin dan antrakuinon),

terpenoid (triterpenoid, saponin tokoferol, fitosterol), dan alkaloid (Fazadini & Yzzuddin, 2022; Purba, 2020). Komponen flavonoid pada bunga telang adalah flavonol, antosianidin, flavanol, dan flavon (Marpaung, 2020).

Di dalam bunga telang flavonol dapat dijumpai dalam bentuk glikonnya, yaitu flavonol glikosida yang terdiri dari kaempferol 3-glukosida (kaempferol 3-(2-rhamnosilrutinosida), kaempferol 3-neohesperidosida, kaempferol 3-(2-rhamnosil-6-malonil) glukosida, kaempferol 3-rutinosida), kuersetin 3-glukosida (kuersetin 3(2-rhamnosilrutinosida), kuersetin 3-neohesperidosida, kuersetin 3-rutinosida, kuersetin 3-glucosida), dan mirisetin 3-glikosida (mirisetin 3-(2rhamnosilrutinosida)) (Kazuma et al., 2003).

Dalam bunga telang juga di jumpai antosianidin dalam bentuk glikonnya. Karakteristik dari bunga telang yang dapat terlihat secara menonjol yaitu warna biru pekat hal ini disebabkan antosianin yang dikandungnya (Kazuma et al., 2003; Purba, 2020). Kandungan antosianin dalam bunga telang diberi nama khusus yaitu ternatin. Terdapat 9 jenis ternatin yang berhasil diidentifikasi pada bunga telang yang telah mekar sempurna (ternatin A1, A2, B1, B2, B3, B4, D1, dan D2). Sementara terdapat 6 jenis antosianin yang ditemukan pada bunga yang masih kuncup diantaranya ternatin C1, C2, C3, C4, C5, D3, Preternatin A3 dan C4 (Terahara et al., 1990; Terahara et al., 1989; Kondo et al., 1990; Terahara et al., 1998; Terahara et al., 1996; Kazuma et al., 2003) dalam (Purba, 2020). Sementara antosianin lainnya adalah delphinidin 3-O-(2"-O-a-rhamnosyl-6"-O-malonyl)- β -glucoside, delphinidin 3-(6"-malonyl)glucoside), delphinidin 3-neohesperidoside, delphinidin 3-glucoside (Fazadini & Yzzuddin, 2022). Biji dari bunga telang sendiri mengandung asam sinamat, fitonin, dan beta sitosterol (Budiasih, 2017).

2.1.4 Hipertensi

Hipertensi adalah meningkatnya tekanan sistolik dan tekanan diastolik pada seseorang (Kadir, 2016). Diagnosis hipertensi terjadi apabila pengukuran tekanan darah yang diukur pada dua hari yang berbeda, pada tekanan darah sistolik pada hari kedua ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik pada hari tersebut ≥ 90 mmHg (PH & Basthomi, 2020). Hipertensi dikategorikan sebagai *the silent disease* karena pada penderitanya tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi sebelum

memeriksa tekanan darahnya (Sundari & Bangsawan, 2015). Hipertensi sendiri merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung, diabetes, gagal ginjal, dan stroke (AgroMedia, 2009; Anisa et al., 2014).

Prevalensi pasien dengan penyakit hipertensi mengalami peningkatan setiap tahunnya dengan rata-rata usia pada pasien dewasa mencapai 31,1% pada tahun 2010 yaitu 1,39 miliar orang mengalami hipertensi dengan meliputi 349 juta orang yang berasal dari negara dengan penghasilan tinggi dan 1,04 miliar berasal dari masyarakat di negara dengan berpenghasilan rendah dan menengah (Mills et al., 2020). Berdasarkan data *World health organization* (WHO) pada tahun 2015 jumlah penyandang hipertensi sebanyak 1,13 miliar orang di dunia, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis menyandang hipertensi (P2PTM, 2019). Prevalensi penyandang penyakit hipertensi di Indonesia berdasarkan pengukuran pada penduduk usia ≥ 18 tahun pada tahun 2013 sampai 2018 mengalami peningkatan, pada tahun 2013 sebesar 25,8% penyandang hipertensi sedangkan pada tahun 2018 sebesar 34,1% (Kemenkes RI, 2018).

2.1.5 Faktor Risiko

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua yaitu hipertensi primer atau esensial yang tidak diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder yang diketahui penyebabnya seperti gangguan ginjal, gangguan hormon, penyakit jantung, dan penyakit endokrin (Anggara & Prayitno, 2013; Nugroho et al., 2019; Yonata et al., 2016).

Faktor risiko yang mempengaruhi hipertensi terdiri dari faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi yaitu genetik, usia, dan jenis kelamin. Sedangkan, faktor yang dapat dimodifikasi adalah stres, obesitas, konsumsi alkohol berlebih, merokok, kurangnya aktivitas fisik/olahraga, dan ras (Kurnia, 2021; Maulana & Ulfah, 2016; Sylvestris, 2014).

1. Faktor risiko hipertensi yang tidak dapat diubah

a. Genetik

Seseorang yang memiliki riwayat hipertensi di dalam keluarganya, maka akan memiliki potensi untuk menderita hipertensi lebih besar dibandingkan dengan

keluarga yang tidak memiliki hipertensi. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Soubrier *et.al.*, (2013) dalam Anih Kurnia S, (2021) menjelaskan bahwa sekitar 75% dari penderita hipertensi diketahui bahwa memiliki riwayat hipertensi pada anggota keluarganya. Dengan demikian hal tersebut menjadi salah satu bukti yang mendukung bahwa faktor genetic mempunyai peranan penting sebagai faktor pencetus dari terjadinya hipertensi (Kurnia, 2021)

b. Usia

Faktor usia memiliki pengaruh besar terhadap hipertensi karena ketika bertambahnya usia maka semakin tinggi untuk mendapat risiko terkena hipertensi. Kejadian hipertensi ini makin meningkat dengan bertambahnya usia. Hal ini sering disebabkan oleh perubahan alamiah yang terjadi di dalam tubuh yang dapat mempengaruhi jantung, pembuluh darah, dan hormone (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023).

c. Jenis kelamin

Menurut Kemenkes (2013) dalam (Sultan, 2022) menyebutkan bahwa penyakit hipertensi lebih banyak menyerang pria dibandingkan dengan wanita. Hal ini disebabkan bahwa pada pria memiliki sejumlah faktor yang dapat mendorong terjadinya hipertensi, seperti faktor stress, mudah lelah, dan makan tidak teratur hal ini cenderung mampu untuk meningkatkan tekanan darah. Sedangkan untuk prevalensi pada wanita akan meningkat ketika memasuki masa menopause. Hal tersebut diketahui bahwa wanita yang memiliki usia diatas 65 tahun beresiko terkena hipertensi lebih tinggi dibandingkan dengan pria hal ini diakibatkan karena adanya faktor hormonal.

2. Faktor risiko hipertensi yang dapat diubah

a. Stress

Faktor lingkungan seperti stress memiliki pengaruh terhadap timbulnya penyakit hipertensi esensial. Hubungan antara stress dengan hipertensi, diduga disebabkan melalui aktivitas saraf simpatis. Saraf simpatis merupakan saraf yang bekerja pada saat seseorang yang tidak beraktivitas. Adanya peningkatan aktivitas dari saraf simpatis dapat meningkatkan tekanan darah secara intermitten (tidak menentu). Jika seseorang mengalami stress secara berkepanjangan, hal ini dapat

mengakibatkan tekanan darah menetap tinggi dan selama terjadi rasa takut dan stress tekanan arteri sering kali meningkat sampai setinggi dua kali normal dalam waktu beberapa detik (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023).

b. Obesitas

Obesitas terjadi pada 64% pasien yang menderita hipertensi. Lemak yang ada pada tubuh mampu mempengaruhi kenaikan tekanan darah. Seseorang dengan obesitas mempunyai risiko lebih tinggi terkena hipertensi. Obesitas sendiri diketahui sebagai hasil dari kombinasi disfungsi otak, adanya ketidakseimbangan asupan energi dan pengeluaran, dan variasi genetik (Budi S. Pikir, 2015). Obesitas sendiri dapat menimbulkan faktor risiko dari terjadinya penyakit kardiovaskular. Dengan adanya kenaikan berat badan dapat meningkatkan tekanan darah pada seseorang. Hal tersebut terjadi karena adanya sumbatan pada pembuluh darah yang diakibatkan oleh penumpukan lemak di dalam tubuh (Kurnia, 2021).

c. Konsumsi alkohol

Alkohol mengandung etanol yang apabila dikonsumsi secara rutin akan memiliki dampak bagi kesehatan. Keasaman pada darah akan meningkat dan darah menjadi kental pada seseorang mengkonsumsi alkohol. Mengkonsumsi alkohol dalam jangka panjang akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kortisol dalam darah, sehingga tekanan darah meningkat. Dalam mengurangi terjadinya peningkatan tekanan darah, maka konsumsi alkohol harus dibatasi dengan tidak lebih dari 20-30 gr etanol dalam sehari bagi pria dan untuk wanita tidak lebih dari 10-20 gr dalam sehari (Mayasari et al., 2019; Sultan, 2022).

d. Merokok

Rokok diketahui mengandung lebih dari 4000 bahan kimia yang memiliki dampak negatif bagi seseorang perokok aktif maupun perokok pasif. Seseorang ketika menghisap rokok maka denyut jantungnya akan meningkat sampai 30% (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023). Hubungan yang erat antara merokok dan hipertensi adalah karena rokok mengandung nikotin yang akan menghambat oksigen menuju ke jantung sehingga dapat menimbulkan terjadinya pembekuan darah dan terjadinya kerusakan sel (Kurnia, 2021) Hal ini menunjukkan bahwa merokok memiliki hubungan dengan peningkatan kekakuan pembuluh darah,

penghentian dari kebiasaan merokok dapat menjadi gaya hidup yang penting untuk mencegah dari terjadinya penyakit kardiovaskular (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023).

e. Kurangnya aktivitas fisik/Olahraga

Seseorang dengan aktivitas fisik yang kurang akan cenderung memiliki frekuensi denyut jantung yang lebih tinggi, sehingga otot jantung akan bekerja lebih keras pada setiap kontraksi. Dimana makin keras otot jantung dalam memompa darah, maka makin besar juga tekanan yang dibebankan pada arteri (Sultan, 2022). Dengan melakukan aktivitas fisik secara teratur yang dilakukan setiap hari mampu menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol HDL sehingga hal ini tidak terjadi penyumbatan lemak yang ada pada pembuluh darah yang dapat menimbulkan tekanan darah meningkat (Kurnia, 2021).

f. Ras

Menurut Anggraini (2009) dalam (Sylvestris, 2014) menyebutkan adanya risiko terjadinya hipertensi lebih banyak terjadi pada seseorang yang memiliki kulit hitam dibandingkan seseorang yang memiliki kulit putih.

Berdasarkan uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua yaitu hipertensi primer atau esensial dan hipertensi sekunder. Faktor risiko yang mempengaruhi hipertensi terdiri dari faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi yaitu genetik, usia, dan jenis kelamin. Sedangkan, faktor yang dapat dimodifikasi adalah stres, obesitas, konsumsi alkohol berlebih, merokok, kurangnya aktivitas fisik/olahraga, dan ras.

2.1.6 Patofisiologi Hipertensi

Adapun faktor yang dapat menyebabkan seseorang mengalami peningkatan tekanan sistole dan atau diastole, peningkatan ini terjadi akibat dua parameter yang meningkat yaitu peningkatan tahanan perifer total tubuh dan peningkatan *cardiac output*/curah jantung (Kadir, 2016). Curah jantung merupakan banyaknya darah yang terpompa ke seluruh tubuh dalam satu menit. Curah jantung dapat dipengaruhi oleh isi sekuncup (*SV/stroke volume*) atau denyut nadi (*HR/heart rate*). Tekanan darah ditentukan oleh 2 mekanisme yakni sistem saraf simpatis dan sistem *Renin*

Angiotensin Aldosteron. Pada sistem saraf simpatis memiliki tanggung jawab dalam mengontrol jangka pendek tekanan darah serta pada sisi lain tekanan jangka panjang di kendalikan oleh sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (Novita, 2019).

Aksi pertama merupakan meningkatnya sekresi hormone atidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH sendiri diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitary) dan bekerja pada ginjal guna mengatur osmolalitas serta volume urin. Dari meningkatnya ADH menyebabkan urin yang disekresikan keluar tubuh (antidiuresis) sedikit, sehingga urin menjadi pekat dan tinggi osmolaritasnya. Untuk dapat mengencerkan urin, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraselular. Sehingga berakibat volume darah akan meningkat dan pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Untuk aksi kedua yaitu melakukan stimulasi sekresi aldosterone dari korteks adrenal. Aldosteron ini merupakan hormone steroid yang memiliki peranan penting untuk ginjal. Dalam mengatur volume cairan ekstraselular, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan mereabsorpsinya dari tubulus ginjal (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023; Prayitnaningsih et al., 2021; Sylvestris, 2014).

Berdasarkan uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa adapun faktor yang dapat menyebabkan seseorang mengalami peningkatan tekanan sistole dan atau diastole, peningkatan ini terjadi akibat dua parameter yang meningkat yaitu peningkatan tahanan perifer total tubuh dan peningkatan cardiac output/curah jantung. Tekanan darah ditentukan oleh 2 mekanisme yakni sistem saraf simpatis dan sistem *Renin Angiotensin Aldosteron*. Pada sistem saraf simpatis memiliki tanggung jawab dalam mengontrol jangka pendek tekanan darah serta pada sisi lain tekanan jangka panjang di kendalikan oleh sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron*. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) memiliki peran fisiologis yang penting untuk mengatur tekanan darah dan *Angiotensin II* memiliki peran kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.

2.1.7 Tatalaksana Hipertensi

Dikutip dari (Black & Hawaks, 2009) dalam (Kurnia, 2021) pada penatalaksanaan hipertensi adalah salah satu bagian dari strategi dalam mengendalikan risiko penyakit kardiovaskuler. Pada pengendalian tekanan darah

menjadi salah satu aspek strategi anti sklerotik pada pasien yang mengalami hipertensi. Adapun tujuan dari penatalaksanaan hipertensi yaitu dapat mengendalikan tekanan darah dalam keadaan normal dan menurunkan faktor risiko.

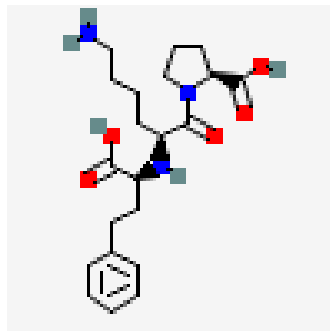
Penatalaksanaan bagi para penderita hipertensi terdapat dua macam yaitu terapi farmakologis dan terapi non farmakologis (Apriliani, 2018; Rizkawati, Fairus, et al., 2023). Pada penatalaksanaan hipertensi dibagi menjadi dua yakni hipertensi ringan dan hipertensi berat. Untuk hipertensi ringan terapi hipertensi dapat dilakukan secara non farmakologis sedangkan untuk penyandang hipertensi berat dengan faktor risiko mengalami kerusakan organ dapat dilakukan dengan menggunakan terapi farmakologis di tambah dengan modifikasi gaya hidup sesuai yang disarankan (Kurnia, 2021). Untuk saat ini upaya guna mengatasi hipertensi yang dapat dilakukan dalam pengendalian tekanan darah dengan terapi hipertensi secara non farmakologis dapat berupa modifikasi gaya hidup, mengurangi berat badan, pembatasan asupan natrium (konsumsi yang dianjurkan adalah 1 gr/hari), olahraga, istirahat cukup, mrenghindari stress, modifikasi lemak, pembatasan alkohol, pembatasan kafein, teknik relaksasi, dan menghentikan kebiasaan merokok (Ainurrafiq et al., 2019; Rizkawati et al., 2023).

Pada pasien hipertensi dengan risiko kardiovaskular tinggi diharuskan diobati lebih intens dengan target tekanan darah yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang memiliki risiko kardiovaskular lebih rendah. Obat hipertensi perlu dimulai berdasarkan dua kriteria yaitu 1) tingkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dan 2) tingkatan risiko kardiovaskular. Adapun tujuan pengobatan hipertensi ini adalah dapat menurunkan dan mencegah kejadian kardioserebrovaskular dan renal, melalui penurunan tekanan darah serta pengendalian dan pengobatan faktor-faktor risiko yang reversibel (Tedjasukmana, 2012). Saat ini terdapat lima golongan obat anti hipertensi yaitu diuretik tiazida, antagonis kalsium, ACEi (*Angiotensin Converting Enzyme inhibitors*), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), dan *beta-blockers* (BB). Jenis obat-obatan ini dapat digunakan sebagai monoterapi maupun sebagai bagian dari terapi kombinasi. Kelima jenis obat anti hipertensi ini merupakan jenis golongan obat yang telah

terbukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler dan pengobatan hipertensi jangka panjang (Tedjasukmana, 2012).

2.1.8 Obat Pembanding *Lisinopril*

Lisinopril telah menjadi pilihan utama untuk pengobatan hipertensi selama bertahun-tahun. Lisinopril berkerja untuk menurunkan tekanan darah dengan menghambat fungsi kerja *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). ACE terlibat dalam produksi *angiotensin II* yang membantu mengatur keseimbangan tekanan darah. ACE tersebar di banyak jaringan dan juga terdapat diberbagai macam sel dan terpusat di sel endothelial sehingga produksi tertinggi dari *angiotensin II* berada di pembuluh darah bukan di ginjal (Well et al., 2008) dalam (Utami et al., 2014). Lisinopril merupakan obat standar yang digunakan dalam pengobatan hipertensi. Penggunaan obat lisinopril yang diminum secara oral membutuhkan waktu kurang lebih 4 minggu untuk memberikan efek penuh (Zheng et al., 2022).



Gambar 2.3 Struktur lisinopril

Sumber: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5362119>)

2.1.9 Analisis *In Silico*

In silico merupakan salah satu istilah untuk mendeskripsikan “melakukan di komputer atau melalui simulasi komputer”. Istilah *in silico* ini pertama kali digunakan oleh publik pada tahun 1989 pada *workshop* “*Cellular Automata: Theory and Application*” di Los Alamos, New Mexico oleh seorang ahli matematika dari *National Autonomous University of Mexico* yang bernama Pedro Miramontes. Dimana ia mempresentasikan hasil mengenai “*DNA and RNA Physiochemical Constraints, Cellular Automata and Molecular Evalution*” (Khaerunnisa et al., 2020).

Uji *in silico* adalah suatu istilah yang digunakan untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan melalui simulasi komputer. Uji *in silico* ini telah digunakan sebagai salah satu awal dari penemuan senyawa obat baru serta untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas induk (Istyastoro, 2007) dalam (Hardjono, 2013). Metode *in silico* digunakan untuk memprediksi kemampuan suatu bahan aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional (Trisnaputri et al., 2023). Teknik kimia komputasi ini digunakan untuk mepercepat dalam pemilihan senyawa yang akan diisolasi dan disintesis dengan mengidentifikasi dan optimasi senyawa penuntun dalam proses penentuan obat (Rastini et al., 2019).

Tahapan dalam analisis *in silico* ini dimulai dari memprediksi, memberi hipotesis, dan memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Bare et al., 2019; Hardjono, 2013) Pendekatan komputasi ini dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu *ligand-based* dan *structure-based* (Nursamsiar et al., 2016).

Pada penelitian yang akan dilakukan ini penulis mencoba untuk menggunakan pendekatan berbasis ligan (*ligan-based*) yakni penemuan kandidat obat baru berdasarkan ligan yang sudah diketahui. Ligan yang dimaksud disini adalah kedua senyawa aktif yang terkandung di dalam bunga telang yaitu *genistein* dan *delphinidin 3-(6''-malonylglucoside)* yang didapatkan dengan bantuan website Knapsack dan studi literatur. Adapun metode yang akan digunakan pada penelitian ini adalah *molecular docking* (*docking* molekul).

2.1.10 Molecular Docking

Analisis secara *in silico* yang dapat digunakan yaitu penambatan molekuler atau *molecular docking*. Penambatan molekuler adalah salah satu dari metode yang digunakan untuk mempelajari interaksi antara inhibitor dengan sisi aktif dari enzim (Khan et al., 2019) dalam (Pannindriya et al., 2021). Metode penambatan molekuler ini dapat digunakan untuk menganalisis posisi dari suatu senyawa terhadap enzim dan ikatan kimia yang terlibat sehingga aktivitas senyawa terhadap suatu enzim yang dapat diprediksi (Mustarichie et al., 2013).

Molecular docking didefinisikan sebagai pengoptimalan masalah, dimana akan mendeskripsikan kecocokan orientasi pada ligan yang mengikat protein

tertentu yang menarik dan digunakan untuk memprediksi struktur antar molekul kompleks. Molekul kompleks terbentuk antara dua atau lebih molekul. Dalam perancangan obat modern, *molecular docking* ini digunakan untuk memahami informasi obat tentang informasi mengenai obat tentang interaksi reseptor obat dan digunakan untuk memprediksi pengikatan orientasi molekul kecil bagi calon obat terhadap target protein untuk memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul (Onkara. P, et al, 2013) dalam (Nabilah, 2022). Tipe *molecular docking* terdapat dua yaitu protein-protein dan protein-ligan (Khaerunnisa et al., 2020).

Prediksi afinitas pada senyawa aktif menggunakan metode *in silico*. Jenis metode *in silico* yang digunakan yaitu *molecular docking* yang menggunakan pendekatan *spesific docking* dengan parameter ikatan hidrogen pada residu asam amino (Sugiharto et al., 2021). Pada nilai RMSD terdapat dua yaitu RMSD *Lower Bound* dan RMSD *Upper Bound* (Vartiainen et al., 2020).

Dua varian metrik pada RMSD disediakan oleh perangkat lunak, *rmsd/lb* (batas bawah RMSD) dan *rmsd/ub* (batas atas RMSD), berbeda dalam cara atom ketika dicocokkan dalam perhitungan jarak: i) *rmsd/ub* mencocokkan pada setiap atom dalam satu konformasi dengan dirinya sendiri dalam konformasi lainnya, mengabaikan simetri apapun; ii) *rmsd'* mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan atom terdekat dari jenis unsur yang sama dalam konformasi lain (*rmsd'* ini tidak dapat digunakan secara langsung, karena tidak simetris); iii) *rmsd/lb* ditentukan sebagai berikut: $\text{rmsd/lb}(c1, c2) = \max(\text{rmsd}'(c1, c2), \text{rmsd}'(c2, c1))$ (Ferencz & Muntean Lucia, 2022).

2.1.10.1 Reseptor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*)

Reseptor merupakan makromolekul protein seluler yang memiliki sifat spesifik dalam berikatan secara langsung dengan ligan (hormone, neurotransmitter, dan obat) (Zullies et al., 2018) dalam (Fransiska et al., 2022).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah metallopeptidase seng (Zn) yang mengubah *angiotensin* I atau decapeptida inaktif, menjadi *angiotensin* II yang merupakan vasokonstriktor kuat yang menyebabkan hipertensi. Salah satu obat yang paling umum digunakan untuk mengobati hipertensi adalah obat yang memiliki kemampuan untuk menghentikan ikatan antara *angiotensin* dengan ACE.

Obat ini dikenal sebagai ACEi atau inhibitor ACE dan dapat digunakan untuk pengobatan hipertensi secara mandiri atau dikombinasikan dengan obat diuretik atau penghambat saluran kalsium (Kurniawan et al., 2022; Sharifi et al., 2013).

Inhibitor ACE berinteraksi dengan situs aktif enzim melalui gugus kelat yang kuat dan atom seng di situs aktif. Salah satu jenis obat kategori penghambat kompetitor terhadap aktivitas enzim adalah *lisinopril* yang digunakan untuk menghambat ACE dengan membentuk ikatan koordinat dengan situs aktif atom seng (Zn) dan juga dengan gugus lain dalam situs aktif enzim, yang dapat mengawali ikatan dengan afinitas tinggi antara obat dan target enzim (Kurniawan et al., 2022; Utari et al., 2021).

2.1.10.2 Ligan

Ligan adalah molekul atau atom yang dapat berikatan secara ireversibel dengan molekul protein penerima yang dikenal sebagai reseptor. Dalam biokimia, ligan adalah pemicu sinyal yang terikat pada daerah ikatan pada protein tujuan. Ada gaya antar molekul seperti ikatan hidrogen, ikatan ion, dan gaya van der Waals yang dapat menyebabkan ikatan ini (Yanti, 2023). Adapun ligan dari *Clitoria ternatea* L. adalah senyawa aktif *delphinidin 3-(6''-malonylglucoside)* dan *genistein*.

Pada penelitian ini terdapat dua jenis istilah pada ligan yang digunakan yaitu *Native ligand* (ligan alami) dan ligan uji. Ligan alami adalah ligan yang melekat pada protein target yang diunduh pada RSCB PDB (Rachmania et al., 2018). Sedangkan ligan uji merupakan senyawa yang digunakan untuk dilakukan uji ikatannya terhadap reseptor yang digunakan.

2.1.11 Lipinski's Rule of Five

Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas yang tinggi apabila memenuhi dua atau lebih kriteria dari hukum Lipinski (*Lipinski's rule of five*) (Zhani et al., 2021). Hukum lima Lipinski digunakan untuk mengevaluasi kemiripan pada obat dan untuk mengetahui apakah obat yang diprediksi dapat aktif secara oral pada manusia. Adapun parameter *hukum 5 Lipinski* yang terdiri dari berat molekul (BM) kurang dari 500 Dalton, logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) kurang dari 10, *Hydrogen Bond Donor* (HBD) kurang dari 5, dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) kurang dari 5 (Lipinski, 2016).

Pada aturan Lipinski dapat menentukan suatu sifat fisikokimia ligan guna dapat menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik pada suatu senyawa untuk melalui membrane sel oleh difusi pasif (Syahputra, 2014). Diketahui bahwa berat molekul dapat mempengaruhi penyerapan intestinal, penetreasi dalam swar darah otak (SDO), pada laju eliminasi dan interaksi dengan reseptor target (Fadlan et al., 2022). Koefisien partisi adalah faktor guna penentu permeabilitas obat melalui penghalang lemak atau membrane biologis. Koefisien partisi juga diartikan sebagai parameter lipofilisitas untuk interaksi obat baik dengan molekul ataupun dengan reseptornya (Siswodihardjo, 2016). Jika nilai log P semakin besar, maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Pada jumlah hidrogen donor serta hidrogen akseptor dapat digunakan untuk menggambarkan semakin tinggi kapasitas ikatan suatu hidrogen, maka semakin tinggi juga energi yang diperlukan untuk kelangsungan pada proses absorpsi (Syahputra, 2014).

2.1.12 Prediksi Fisikokimia

Prediksi fisikokimia pada suatu senyawa ini menggunakan Berat Masa (BM) <500, logaritma koefisien partisi oktanol/air ($\log p$) <5, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10, dan pelanggaran/*violation* <2. Prediksi pada senyawa tersebut menggunakan *Lipinski's rule of five* (Hartati et al., 2021). Prediksi fisikokimia dilakukan guna menentukan senyawa uji apakah dapat digunakan sebagai obat oral aktif dengan memenuhi parameter *Lipinski's rule of five* (Kesuma et al., 2018). Adapun aplikasi yang digunakan untuk membantu prediksi sifat fisikokimia senyawa uji dari bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) menggunakan *pkCSM online tools*.

2.1.13 Prediksi Farmakokinetik

Prediksi farmakokinetik pada suatu senyawa ini digunakan dengan tujuan untuk dapat melihat hasil prediksi suatu senyawa yang akan dijadikan suatu obat melalui aspek parameter ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) (Kholifah & Endah, 2022). Prediksi farmakokinetik menggunakan ADME dengan menggunakan parameter absorpsi dan distribusi, sedangkan untuk memprediksi parameter metabolisme dan ekskresi ini menggunakan bantuan *pkCSM* (Mardianingrum et al., 2022). Absorpsi diukur dari absorpsi intestinal, kelarutan

dalam air, dan permeabilitas CaCO_2 . Pada profil distribusi diukur dari *Volume Distribution Steady-state* (VD_{ss}), permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB), *fraction unbound*, dan permeabilitas *Central Nervous System* (CNS). Sedangkan untuk profil metabolisme diukur dari substrat CYP yaitu CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, dan inhibitor CYP yaitu CYP2D6 dan CYP3A4. Untuk profil ekskresi diukur dari *Renal Organic Cation Transporter 2* (Renal OCT2) dan *total clearance* (Suherman et al., 2023).

2.1.14 Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas secara *in silico* adalah untuk memprediksi toksisitas suatu bahan kimia melalui pemodelan secara komputasi (Rim, 2020). Adapun tujuan dari dilakukannya prediksi toksisitas yakni untuk menilai dan memprediksi kemungkinan adanya toksisitas serta reaksi yang muncul dari senyawa uji yang memiliki efek yang buruk bagi manusia. Senyawa uji yang digunakan sebagai salah satu kandidat obat harus memiliki nilai toksisitas yang rendah (Fakih et al., 2022).

Hasil prediksi toksisitas ini berupa nilai LD₅₀ dalam mg/kg. Prediksi toksisitas ini menggunakan aplikasi pkCSM dan ProTox *online tools*. Menurut Drwal et al., (2014) klasifikasi kelas toksisitas senyawa yang didasarkan pada *Globally Harmonized System* (GHS) sebagai berikut:

1. Kelas I: fatal jika tertelan manusia ($\text{LD}_{50} \leq 5$)
2. Kelas II: fatal jika tertelan manusia ($5 < \text{LD}_{50} \leq 50$)
3. Kelas III: toksik jika tertelan manusia ($50 < \text{LD}_{50} \leq 300$)
4. Kelas IV: berbahaya jika tertelan manusia ($300 < \text{LD}_{50} \leq 2000$)
5. Kelas V: mungkin berbahaya jika tertelan manusia ($2000 < \text{LD}_{50} \leq 5000$)
6. Kelas VI: tidak beracun bagi manusia ($\text{LD}_{50} > 5000$)

2.1.15 Interaksi Obat dan Binding Site

Binding site adalah adalah ruang protein structural yang memungkinkan ikatan antara ligan dan residu asam amino. Berdasarkan jenis ikatan antara obat dan lokasi ikatan, ikatan kimia dibagi menjadi 4 kategori, diantaranya adalah (Khaerunnisa et al., 2020):

- 1) Ikatan kovalen adalah ikatan kimia yang paling kuat yang terjadi antara obat dan reseptor. Ini membentuk ikatan yang tidak dapat dipecahkan antara obat

dan reseptor yang membutuhkan waktu energi antara 50-150 kcal/mol untuk memecahnya. Dengan demikian efeknya memperpanjang efek farmakologi.

- 2) Ikatan ionik. Ikatan ionik terbentuk pada molekul dengan muatan elektrostatis yang berlawanan. Ikatan ini membutuhkan energi antara 5-10 kcal/mol untuk melepaskan ikatan ionik.
- 3) Ikatan hidrogen. Ikatan ini merupakan ikatan terkuat antara kutub-kutub muatan terbentuk ketika atom hidrogen dengan nilai elektronegatif tinggi, seperti oksigen (O), nitrogen (N), dan fluor (F). Energi yang diperlukan untuk memisahkan ikatan ini berkisar antara 2-5 kcal/mol.
- 4) Ikatan hidrofobik merupakan ikatan yang memiliki tingkat afinitas yang paling rendah sehingga mudah lepas. Ikatan seperti ini memiliki konstanta afinitas $0 > k_1/k_2 < 1$. Jenis ikatan yang termasuk ikatan ini yaitu ikatan *van der Waals*, ikatan *Phi*, dan sebagainya.

2.1.16 Aplikasi Penunjang

Adapun aplikasi yang di gunakan sebagai penunjang pada penelitian *in silico* ini dijelaskan di bawah ini.

2.1.16.1 AutoDock Tools 1.5.7

AutoDock (Gambar 2.3) merupakan salah satu alat *docking* otomatis. Dimana aplikasi ini dirancang untuk dapat memprediksi pada molekul kecil, seperti substrat atau kandidat obat, yang berikatan dengan reseptor struktur 3D yang diketahui. Telah bertahun-tahun lamanya aplikasi ini telah dimodifikasi dan ditingkatkan guna menambah fungsionalitas baru dan beberapa mesinnya telah dikembangkan.

Aplikasi ini selain digunakan sebagai *docking*, bisa juga digunakan untuk memvisualisasikan afinitas pada atom. Hal ini dapat digunakan untuk membantu, misalnya membantu bagi ahli kimia sintetik organik guna merancang pengikat yang lebih baik.



Gambar 2.4 Aplikasi *AutoDock Tool 1.5.7*

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.16.2 *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*

Biovia Discovery Studio Visualizer 2021 (Gambar 2.4) merupakan sebuah aplikasi perangkat lunak komprehensif yang berfungsi untuk memvisualisasikan interaksi antara protein-ligan dan melakukan analisis mendalam terhadap kompleks protein-ligan (Baroroh et al., 2023). Aplikasi ini dapat digunakan untuk simulasi, penambatan molekul, membantu desain bioterapi, prediksi farmakofor, QSAR, ADMET, prediksi toksisitas, dan visualisasi hasil *molecular docking* (Suherman et al., 2023).



Gambar 2.5 Aplikasi *Biovia Discovery Visualizer 2021*

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.16.3 *pkCSM Online Tool*

Salah satu pendekatan menggunakan *pkCSM* (Gambar 2.5), website ini merupakan salah satu platform yang digunakan untuk menganalisis dan mengoptimalkan farmakokinetik dan sifat toksisitas. *pkCSM online tool* ini dapat digunakan untuk membantu para ahli kimia dalam menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik dari suatu obat (Pires et al., 2015) Aplikasi dapat di akses melalui (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>).

pkCSM - farmakokinetik

Gambar 2.6 Aplikasi web server pkCSM *Online Tool*

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.16.4 ProTox *Online Tool*

ProTox (Gambar 2.6) merupakan salah satu web server yang digunakan untuk memprediksi nilai LD₅₀ dan toksisitas dari suatu senyawa. Metode yang prediksi yang digunakan berdasarkan pada analisis dari kemiripan dua dimensi (2D) dengan senyawa yang berupa nilai LD₅₀ yang diketahui dan diidentifikasi pada fragmen yang terwakili pada senyawa yang beracun. Selain pada prediksi toksisitas secara oral, ProTox *online tool* dapat menunjukkan pada kemungkinan target toksisitas berdasarkan kumpulan farmakofor yang berbasis protein-ligan (toksikofor) dan dapat memberikan saran untuk mekanisme terhadap pengembangan toksisitas. Pada validasi kumpulan data eksternal ini dapat menunjukkan kinerja ProTox yang baik dibandingkan dengan beberapa alat prediksi toksisitas *in silico* lainnya (Drwal et al., 2014).

Hasil prediksi toksisitas secara oral ini didasarkan pada analisis kemiripan 2D serta pengenalan fragmen toksik. Selain pada prediksi LD₅₀ dan mg/kg, senyawa input diklasifikasikan ke dalam kelas toksisitas mulai dari I hingga VI, menurut sistem klasifikasi pada pelabelan bahan kimia yang diselaraskan secara global (Drwal et al., 2014).



Gambar 2.7 Aplikasi web server ProTox *Online Tool*

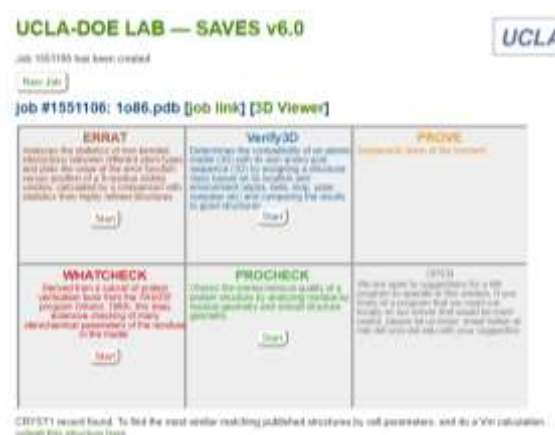
Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.16.5 ERRAT *Online Tool*

Program ERRAT (Gambar 2.7) merupakan web server digunakan untuk menganalisis frekuensi yang relative dimana interaksi nonkovalen antar atom dari berbagai jenis. Hal ini dapat dilihat sebagai perpanjangan dari pendekatan profil 3D

sebelumnya dari tingkat residu ke tingkat atom. ERRAT ini beroperasi berdasarkan hipotesis bahwa tipe atom yang berbeda ini akan di distribusikan secara non-acak satu sama lain dalam protein karena pertimbangan dari geometris dan energetik yang kompleks dan bahwa kesalahan pada structural akan menyebabkan anomaly yang dapat dideteksi dalam pola interaksi. Pada penilaian interaksi tak terikat tunduk pada Batasan berikut: jarak antara dua atom dalam ruang kurang dari batas yang telah ditetapkan, namun biasanya $3,5 \text{ \AA}$ dan atom dalam residu yang sama atau terikat secara kovalen satu sama lain adalah tidak dianggap (Dym et al., 2001).

Distribusi ini digunakan untuk mengevaluasi pada probabilitas yang diberikan pada kumpulan interaksi dari model protein yang dimaksud adalah benar. Evaluasi pada ERRAT ini didasarkan pada distribusi normal yang dikalibrasi pada database yang andal, maka dapat dengan mudah untuk memperkirakan pada kemungkinan bahwa setiap wilayah dari calon model suatu protein itu salah. Metode ini dapat memberikan alat yang tidak memihak dan sehat secara statistik guna mengidentifikasi pada daerah yang salah pada model protein (Dym et al., 2001).



Gambar 2.8 Aplikasi ERRAT *Online Tool*

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

2.1.17 Implikasi dalam Pendidikan

Istilah “sumber belajar” mengacu pada segala sesuatu yang dapat digunakan oleh siswa dalam belajar atau digunakan dalam pendidikan, pelatihan, industry, atau latar nonformal lainnya. Sumber belajar dapat berupa data, orang, atau apapun yang digunakan siswa untuk membantu mereka mencapai tujuan belajar mereka

(Cahyadi, 2019). Mars mengatakan bahwa sumber belajar biologi adalah segala sesuatu yang dapat digunakan untuk memperoleh pengalaman dalam rangka memecahkan masalah biologi tertentu (Suryaningsih, 2018)

Dikutip dari (Cahyadi, 2019) bahwa terdapat klasifikasi bentuk-bentuk sumber belajar menurut AECT adalah sebagai berikut:

1. Pesan, merupakan informasi yang dikirim oleh bagian lain dalam bentuk ide, fakta, seni, dan data. Semua bidang studi termasuk kedalam kelompok pesan, yang harus diajarkan kepada siswa,
2. Orang, setiap individu atau orang dapat berfungsi sebagai sumber belajar dan bahan pembelajaran.
3. Bahan, merupakan perangkat lunak yang mengandung pesan yang dapat disajikan secara mandiri melalui alat. Sebagai contoh, tansparansi, slide, audio, video, buku, majalah, dan lainnya. Sumber belajar mencakup semua jenis buku, termasuk buku pelajaran, buku teks, kamis, ensiklopedia, dan fiksi.
4. Alat, yaitu alat atau perangkat keras (*hardware*) yang berfungsi sebagai alat bantu untuk menyajikan bahan pembelajaran contohnya seperti, multimedia, *projector*, *slide projector*, OHP, film, *tape recorder*, dan sebagainya.
5. Metode, merupakan langkah-langkah atau cara yang digunakan pada pembelajaran untuk dapat mencapai tujuan pembelajaran yang diharapkan, misalnya seperti, demonstrasi, ekspositori, permainan, tanya jawab, sosiodrama, dan praktikum,
6. Latar, merupakan pengaturan lingkungan dalam mencakup situasi dan kondisi belajar baik di sekolah maupun di luar sekolah, seperti pengaturan ruang, pencahayaan, ruangkelas, perpustakaan, laboratorium, tempat workshop, halaman sekolah, kebun sekolah, lapangan sekolah, dan lingkungan alam sekitar yang dapat digunakan sebagai tempat pembelajaran.

Dalam konteks implikasi penelitian sebagai sumber belajar, jenis bahan harus dibuat dan digunakan sesuai dengan standar sumber belajar yang baik, seperti yang dijelaskan oleh (Cahyadi, 2019) sebagai berikut:

1. Ekonomis. Penggunaan sumber belajar dapat digunakan dalam jangka waktu yang lama.

2. Praktis dan sederhana. Pelayanan yang tidak memerlukan keterampilan khusus yang rumit supaya tidak menghabiskan waktu dan dana yang cukup besar.
3. Mudah diperoleh. Sumber belajar hedaknya dapat dengan mudah diakses.
4. Bersifat fleksibel. Sumber belajar dapat dimanfaatkan untuk berbagai tujuan instruksional dan tidak dipengaruhi oleh faktor luar.
5. Komponen-komponennya sesuai tujuan. Sumber belajar harus dapat membantu untuk mencapai tujuan pembelajaran sehingga komponen yang digunakan harus sesuai.

2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Aprilia, 2023), menjelaskan bahwa kandungan antosianin dalam bunga telang memiliki kontribusi terhadap efektivitasnya pada pemberian teh bunga telang terhadap penurunan tekanan darah pada lansia. Dengan hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh pemberian the bunga telang terhadap penurunan tekanan darah pada lansia dengan adanya perbandingan frekuensi tekanan darah sebelum dan sesudah diberikan teh bunga telang dengan nilai signifikan sebesar 0,000 ($p < 0,05$) pada lansia di Desa Gilangharji, Pandak, Bantul, Yogyakarta.

Penelitian lain yang dilakukan oleh (Marwanto, 2022), menjelaskan bahwa hasil pemberian teh bunga telang terhadap penurunan tekanan darah pada penderita hipertensi menunjukkan rata-rata tekanan darah sebelum intervensi adalah $137,48 \pm 10,47$ mmHg untuk tekanan darah sistolik dan $88,48 \pm 6,36$ mmHg untuk tekanan darah diastolik. Sedangkan rata-rata tekanan darah setelah di intervensi $125,91 \pm 14,22$ mmHg untuk tekanan darah sistolik $82,04 \pm 7,93$ mmHg untuk tekanan darah diastolik. Artinya terdapat pengaruh pemberian teh bunga telang terhadap penurunan tekanan darah sistolik ($p: 0,001$) pada karyawan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Guerrero et al., 2012), menjelaskan mengenai penghambatan aktivitas enzim pengubah *angiotensin* oleh flavonoid menggunakan studi hubungan antara struktur-aktivitas. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid mampu menghambat aktivitas ACE.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Utari et al., (2021) terkait aktivitas senyawa kuersetin yang berpotensi sebagai anti hipertensi secara *in silico* menyatakan bahwa senyawa kuerserin memiliki afinitas terhadap protein target yaitu *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang ditunjukkan dengan hasil energi ikatan -6,32 kcal/mol. Dari hasil energi afinitas tersebut menandakan bahwa senyawa aktif kuerseti berpotensi sebagai anti hipertensi dengan cara menghambat kerja enzim (ACE inhibitor).

2.3 Kerangka Konseptual

Hipertensi merupakan meningkatnya tekanan sistolik dan tekanan diastolik pada seseorang. Seseorang mengalami hipertensi terjadi apabila pengukuran tekanan darah yang diukur pada dua hari yang berbeda, pada tekanan darah sistolik pada hari kedua ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik pada hari tersebut ≥ 90 mmHg. Penyakit hipertensi juga dapat menjadi salah satu faktor pemicu terjadinya penyakit lain seperti penyakit stroke, serangan jantung, dan gagal ginjal.

Terapi pada hipertensi ini dapat diberikan menggunakan terapi secara farmakologis dan non farmakologis. Pada terapi farmakologis ini menggunakan terapi pemberian obat oral kepada penyandang hipertensi untuk dapat mengendalikan tekanan darah pada seseorang. Sedangkan untuk terapi non farmakologis ini diberikan kepada seseorang penyandang hipertensi dengan kategori ringan dengan memberikan arahan untuk mengubah gaya hidup misalnya menjaga asupan tubuh, tidak merokok, tidak mengkonsumsi alkohol, olahraga, istirahat cukup, dan lain sebagainya.

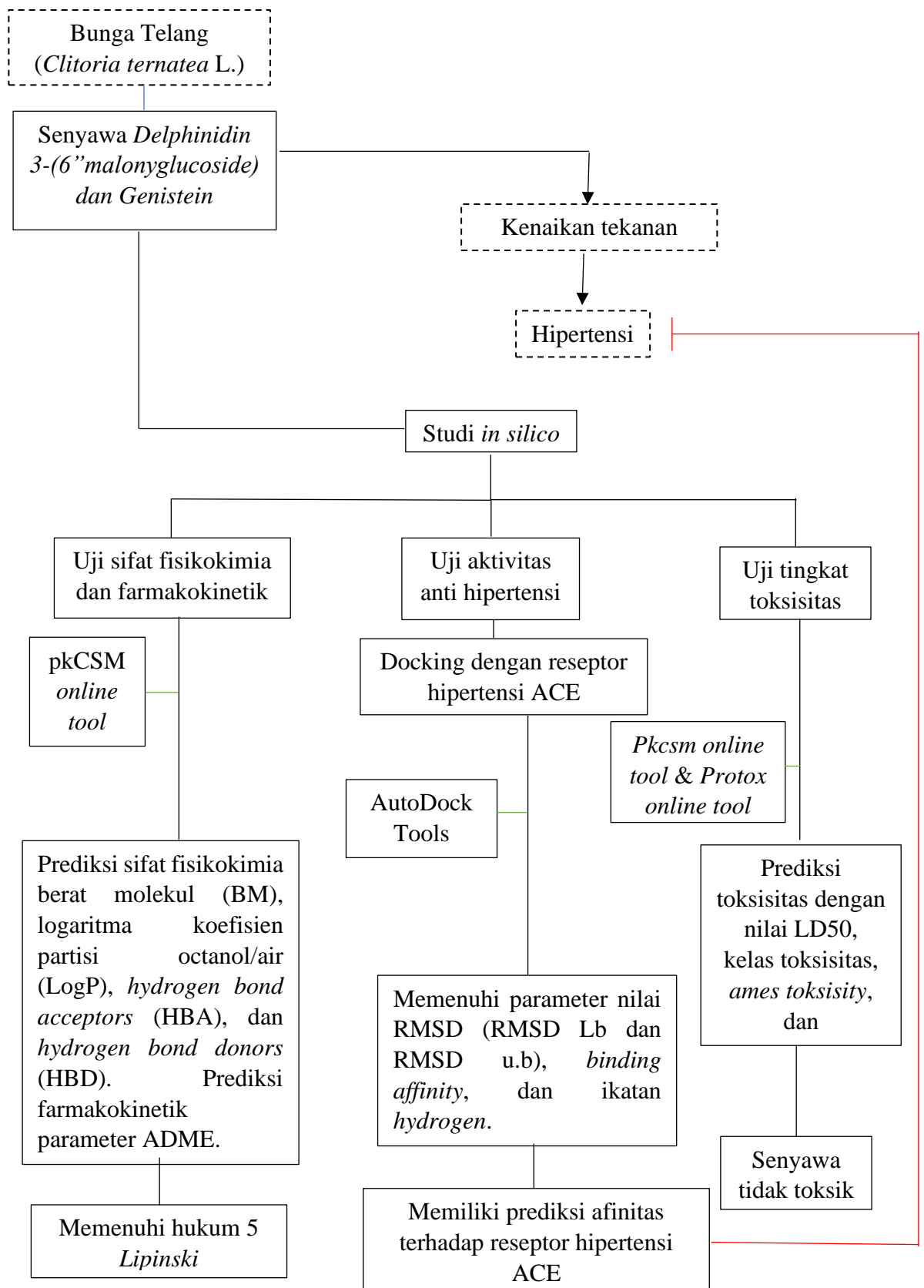
Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) diketahui memiliki kandungan senyawa aktif di dalamnya. Salah satu senyawa yang terkandung antosianin dengan nama senyawa *delphinidin 3-(6''-malonyglucoside)* dan turunan flavonoid senyawa *genistein*. Diharapkan senyawa ini memiliki afinitas terhadap reseptor ACE. ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) ini bertindak sebagai reseptor dari hipertensi dengan kode PDB ID 1O86.

Saat ini kemajuan teknologi yang terus berkembang secara pesat, sehingga dapat memudahkan bagi pekerjaan manusia. Salah satu manfaat yang dapat digunakan yaitu dalam penemuan senyawa baru sebagai kandidat obat hipertensi

dapat dilakukan dengan menggunakan metode *in silico*. *In silico* merupakan satu langkah yang digunakan dengan menggunakan media komputasi (komputer). *In silico* sendiri menggunakan metode *molecular docking* untuk dapat memprediksi sifat suatu senyawa dengan memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan afinitas dari senyawa. Pada prediksi ini diperlukan untuk rancangan awal dalam mengembangkan kandidat obat baru.

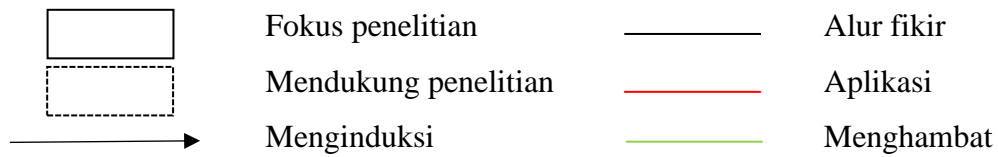
Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik ini menggunakan pkCSM *Online Tools* dengan menggunakan kode SMILE yang didapatkan dari PubChem guna mengetahui pada senyawa tersebut apakah memenuhi hukum *Lipinski's rule of five* dengan mengacu pada parameter berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Asseptor* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Untuk prediksi secara farmakokinetik dilakukan berdasarkan parameter ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi). Pada prediksi toksisitas dilakukan dengan menggunakan kode SMILE untuk mengetahui tingkat toksisitas dari suatu senyawa. Hasilnya berupa LD₅₀ dan kelas toksisitas yang dapat diakses melalui ProTox serta berupa *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* yang dapat diakses melalui pkCSM.

Hasil akhir dari penelitian ini akan digunakan sebagai salah satu sumber referensi mengenai manfaat bunga telang, uji *in silico*, dan prediksi toksisitas sebagai salah satu upaya dalam pembelajaran bioinformatika pada tingkat sekolah menengah pada materi bioteknologi sehingga dapat membentuk sebuah kemampuan dalam bidang komputasi dimana harus dimiliki oleh siswa sesuai dengan kurikulum merdeka yang digunakan saat ini di Indonesia yang dapat digunakan untuk membantu dalam pemecahan masalah menjadi efektif dan efisien dan juga dapat membentuk sumber daya manusia yang memiliki kualitas dan sanggup dalam menghadapi persaingan dunia ditengah gempuran perkembangan digital dan diharapkan dapat bermanfaat bagi para pendidik dalam bidang biologi untuk meningkatkan kompetensi komputasi. Kerangka konseptual penelitian ini dituangkan dalam Gambar 2.9 di bawah ini



Gambar 2.9 Kerangka Konseptual Penelitian

Sumber: Dokumen Pribadi, 2024

Keterangan :**2.4 Pertanyaan Penelitian**

Agar penelitian yang dilakukan lebih jelas dan terarah maka diperlukan pertanyaan penelitian terkait penelitian yang dilakukan yakni:

1. Bagaimana prediksi fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif *genistein* dan *delphinidin 3-(6''-malonyglucoside)* sebagai anti hipertensi?
2. Bagaimana tingkat toksisitas senyawa aktif *genistein* dan *delphinidin 3-(6''-malonyglucoside)* secara *in silico*?
3. Apakah senyawa aktif *genistein* dan *delphinidin 3-(6''-malonyglucoside)* memiliki afinitas terhadap reseptor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) secara *in silico*?
4. Bagaimana perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas aktif bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) *genistein* dan *delphinidin 3-(6''-malonyglucoside)* dengan obat pembanding *lisinopril* secara *in silico*?