

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kopi menjadi bahan minuman populer dan digemari di banyak tempat dunia. Salah satunya di Indonesia yang diakui sebagai salah satu negara produsen dan konsumen kopi terbanyak di dunia. Sebagai konsumen penikmat kopi, Indonesia tercatat meraih urutan kelima sebagai negara konsumsi kopi terbanyak di dunia. Konsumsi kopi di Indonesia terus meningkat selama 4 tahun terakhir. Konsumsi kopi di Indonesia pada periode 2020/2021 mencapai 5 juta kemasan dengan berat 60 Kilogram (ICO, 2021). Selain masyarakat Indonesia gemar mengonsumsi kopi, Indonesia juga memasok kopi ke negara lain. Indonesia berhasil masuk 4 negara ekportir kopi terbesar di dunia bersama Brazil, Vietnam dan Kolombia (ICO, 2022; Ridder, 2022).

Sebagai salah satu negara produksi kopi terbaik di dunia mendorong kebiasaan minum kopi pada masyarakat Indonesia yang sebenarnya sudah ada sejak zaman dahulu. Budaya 'ngopi' atau minum kopi merupakan kebiasaan yang masih terjaga sejak Belanda menjadi penjajah Indonesia. Pemerintah kolonial Belanda mengangkut kopi Arabika ke Indonesia dengan harapan melumpuhkan monopoli perdagangan kopi Arab di seluruh dunia. Batavia (Jakarta) menjadi daerah awal budidaya kopi dan didistribusikan ke seluruh wilayah Indonesia. Namun, tanaman kopi Arabika terjangkit jamur karat kopi yang memusnahkan industri kopi Belanda. Sehingga, Belanda mengimpor tanaman kopi robusta yang lebih kebal serangan jamur karat kopi (Haswidi, 2017). Oleh karena itu jenis kopi yang dinikmati di Indonesia adalah Arabika dan Robusta (Afrizal *et al.*, 2022; Alfiana, 2021; Sudarto, 2017; Pratita, 2022; Wahyuni *et al.*, 2020). Kopi robusta memiliki rasa yang lebih

pekat dan pahit sedangkan kopi Arabika memiliki lemak dan kandungan gula yang lebih tinggi. Kopi robusta banyak digunakan sebagai bahan baku untuk membuat kopi instan yang dapat diseduh dan diminum sehari-hari di rumah (Gafar, 2018).

Minum secangkir kopi semula dilakukan di warung kopi atau di rumah yang identik oleh laki-laki dewasa ataupun orangtua. Sekarang, penikmat kopi mulai dari remaja sampai manula, laki-laki maupun perempuan juga mengonsumsi kopi karena sudah banyak variasi dan kreasi mengolah kopi. Gelombang ini muncul karena perkembangan kedai kopi baru yang ekspansif dengan harga terjangkau. Kopi berevolusi menjadi sesuatu yang selalu diburu karena saat membahas kopi, maka tidak dapat dihindari dengan tempat yang menjual dan menyuguhkan aneka jenis, rasa, dan penyajian kopi yaitu warung kopi, kafe, dan kedai kopi (*coffe shop*). Penyajian kopi telah berkembang sangat modern, bukan hanya membeli kopi di warung dan menyeduhnya di rumah dengan cara menyampurkan bubuk kopi dengan gula dan air panas lalu diaduk. Peminum kopi saat ini sudah dimanjakan dengan warung kopi, kafe, dan kedai kopi yang menyajikan kopi sesuai selera. Selain menjual olahan kopi, kedai kopi juga memfasilitasi kesan nyaman dan kepuasan visual seperti koneksi *wi-fi* yang kencang, stopkontak, toilet yang bersih, bangku yang empuk, pencahayaan ruangan yang cukup, pemesanan yang praktis, serta desain interior dan eksterior yang cantik dengan tujuan membuat konsumen betah menghabiskan waktu dan menggugah momen di kedai kopi yang dirasa estetik agar mempermudah promosi dan marketing (Pratiwi, 2022). Motivasi datang ke kedai kopi bukan hanya untuk sekedar menyeruput kopi, melainkan bisa menjalankan aktivitas sehari-hari seperti melakukan relaksasi untuk menghilangkan penat, mengerjakan tugas, berdiskusi, mencari inspirasi, tempat belajar, tempat bekerja bercengkrama dengan teman, mengadakan pertemuan dengan kerabat, keluarga maupun kolega bisnis (As'ad & Mulyo Aji, 2020; Pratiwi, 2022; Putri *et al.*, 2021; Rohimi, 2022). Kopi sudah menjadi tren di Indonesia yang dapat diperhatikan dengan membeludaknya kedai kopi di Indonesia karena kenaikan

permintaan kopi. Bahkan terdapat beberapa pecandu kopi yang merasa harus meneguk secangkir kopi sebelum melakukan aktivitas dan tidak bisa melewatkan satu hari tanpa minum kopi. Kopi yang merajalela sering ditautkan dengan kejadian hipertensi yang terus meningkat.

Berdasarkan hasil wawancara yang dilakukan pada tanggal 2 Februari 2023 dengan 2 pemilik kedai kopi, 4 barista kopi, dan 14 penikmat kopi kalangan remaja di daerah Bekasi, Jakarta, dan Tasikmalaya menjelaskan kopi campuran susu memiliki peminat yang lebih tinggi daripada menu kopi lainnya. Manfaat yang dirasakan dari menyeruput kopi meliputi menambah ketenangan, menahan kantuk, menurunkan berat badan, menstimulasi semangat, membangkitkan stamina, menajamkan fokus, menurunkan depresi, mengurangi resiko diabetes, dan mengurangi kolestrol. 13 orang menilai kopi dapat meningkatkan hipertensi karena kandungan kafein, 2 orang menuturkan kopi menyebabkan hipertensi tergantung frekuensi minum kopi, 3 orang menjawab kurang tau, dan 2 orang menilai kopi tidak memiliki korelasi dengan hipertensi. Hal ini menggambarkan keyakinan kopi sebagai pemicu hipertensi tinggi.

Hipertensi atau tekanan darah tinggi hingga kini masih menjadi beban kesehatan dunia yang dapat menyerang siapa saja. Hipertensi dikenal sebagai “Pembunuh senyap” karena dapat mendatangkan kematian yang mendadak tanpa gejala yang nampak dan tidak sedikit penderita hipertensi telat menyadari datangnya penyakit ini. Hipertensi yang tidak dikendalikan dengan patuh, selain menyebabkan kematian, hipertensi juga dapat mengancam organ tubuh seperti jantung, otak, mata, ginjal, dan pembuluh darah sebagai sasaran utama. Seringkali hipertensi berjalan seumur hidup tanpa keluhan yang khas selama tidak ada komplikasi di organ tubuh penderita (Livana & Basthomi, 2020). Jumlah penyandang hipertensi berdasarkan data WHO tahun 2015 sebesar 1,13 miliar orang di dunia yang memiliki arti 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis menderita hipertensi (P2PTM, 2019). Prevalensi hipertensi di Indonesia tahun 2018 mengalami penambahan sebesar 34,1% dari 25,8% pada tahun

2013 pada umur ≥ 18 tahun. Jumlah penderita hipertensi Indonesia sebesar 63.309.620 orang dengan angka kematian akibat hipertensi sebesar 427.218 kematian (Kemenkes RI, 2018). Diagnosis hipertensi berdasarkan pengukuran tekanan darah pembuluh arteri pada dua hari berbeda menunjukkan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Tekanan darah ditulis dengan dua angka, angka pertama bernama sistolik yang menunjukkan tekanan darah saat jantung berkontraksi dan angka kedua bernama diastolik mewakili tekanan darah saat jantung melakukan relaksasi (Sultan, 2022; WHO, 2021).

Tekanan darah dipengaruhi oleh mekanisme sistem saraf simpatis yang bertanggung jawab meregulasi tekanan darah jangka pendek dan mekanisme *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS) yang bertanggung jawab meregulasi jangka panjang. Sistem saraf simpatis menstimulasi jantung memompa lebih cepat sehingga curah jantung meningkat dan tekanan darah meningkat. Dinding pembuluh darah memiliki reseptor beta adrenergik yang membuat vasokonstriksi pembuluh darah. *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS) yang bertanggungjawab untuk regulasi jangka panjang tekanan darah. Proses ini diawali pelepasan renin yang selanjutnya bertemu Angiotensinogen berubah menjadi Angiotensinogen I kemudian bertemu dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan berubah menjadi Angiotensin II sebagai hormon meningkatkan tekanan darah (Allikmets, 2022; Filippo, 2022; Geleijnse, 2022; Iqbal & Jamal, 2022; Kujawska *et al.*, 2021; Mangopo *et al.*, 2022; Melik *et al.*, 2019; Nadhira Zakiyah, 2021; Palatini *et al.*, 2022; Sureshkumar, 2022; Van Oort *et al.*, 2020; Yamaji *et al.*, 2022). Peningkatan tekanan darah terjadi karena faktor yang tidak dapat dikontrol seperti keturunan, jenis kelamin, dan usia serta faktor yang dapat dikontrol seperti gaya hidup, pola makan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan konsumsi garam (Ayu *et al.*, 2022; Livana & Basthomi, 2020; Nurhikmawati *et al.*, 2020).

Konsumsi kopi yang dicap menjadi gaya hidup masyarakat sekarang yang dianggap sebagai pemicu hipertensi masih menjadi kontroversi yang tidak kunjung konsisten. Kafein dalam kopi memiliki sifat jahat yang dapat meningkatkan tekanan darah seseorang. Namun, beberapa penelitian menyatakan bahwa kopi justru merupakan faktor proteksi hipertensi karena memiliki kandungan asam klorogenat sebagai polifenol utama yang dapat menyeimbangkan kafein untuk menurunkan tekanan darah (Amaluddin & Malik, 2018; Kurniawaty & Insan, 2016). Asam klorogenat dapat meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah, melindungi pembuluh darah dari stres oksidatif, dan meningkatkan bioavailabilitas oksida nitra sehingga menurunkan tekanan perifer darah (Han et al., 2022; Kajikawa et al., 2018; Saifur Rohman et al., 2020; Surma & Oparil, 2021; Suzuki et al., 2006; Yamaji et al., 2022). Dalam penelitian ini menggunakan kopi jenis robusta yang dikenal mempunyai kandungan asam klorogenat yang lebih melimpah dengan harga yang lebih ekonomis (Farah, 2012; Surma & Oparil, 2021). Kehadiran kandungan asam klorogenat pada kopi robusta sebagai antihipertensi perlu divalidasi secara ilmiah dengan metode *in silico*.

Metode *in silico* memakai pemodelan secara komputasi guna merancang obat baru. Metode *in silico* sanggup menyurutkan waktu dan anggaran. Metode *in silico* yang digunakan pada penelitian ini yaitu *molecular docking* dan prediksi toksisitas. *Molecular docking* digunakan guna mengenali posisi pengikatan dan energi afinitas antara ligan dan reseptor. Semakin negatif nilai energi afinitas maka interaksi ligan dengan reseptor menjadi lebih konstan. Bila interaksi konstan sehingga aktivitas keahlian obat akan semakin besar. Prediksi toksisitas dilakukan guna mengenali keamanan dari senyawa yang masuk dan diserap tubuh. Metode *in silico* termasuk wujud penerapan ilmu Bionformatika (Hardjono, 2017; Nursanti, 2022).

Penelitian ini penting dilakukan karena peserta didik pada jenjang menengah atas belum banyak dikenalkan dengan bioinformatika yang mencurahkan kekayaan

data biologis bersifat abstrak secara komputasi pada suatu organisme serta kemampuan berpikir komputasi penting dimiliki di perkembangan abad 21 saat ini guna membantu pemecahan masalah jadi efektif dan efisien dan juga melahirkan sumber daya manusia yang bermutu yang siap menghadapi persaingan dunia ditengah serbuan perkembangan digital. Konsep biologi yang bersifat abstrak semacam hayati sel, metabolisme makhluk hidup, biosistematika, mikrobiologi, genetika, dan bioteknologi bisa disegarkan oleh bioinformatika (Dwisandi, 2021; Mahrus *et al.*, 2021).

Berdasarkan kurikulum merdeka yang dipakai saat ini di Indonesia, capaian pembelajaran peserta didik pada fase E yang umumnya kelas X SMA/MA/Program Paket C yaitu memiliki kemampuan responsif yang meliputi mengamati, mempertanyakan dan mempreiksi, merencanakan dan melakukan penelitian, memproses dan menganalisis data dan informasi, mengevaluasi dan merefleksi serta mengkomunikasikan dalam bentuk proyek sederhana atau simulasi visual menggunakan aplikasi teknologi sehingga berperan aktif dalam memberikan penyelesaian masalah terhadap isu-isu global. Bioteknologi sebagai salah satu materi biologi yang dapat ditunjang oleh bioinformatika. Kini penerapan bioteknologi dapat dilakukan oleh peserta didik dengan praktikum *molecular docking* dan prediksi toksisitas untuk merancang senyawa alami kandidat obat untuk mengatasi beberapa penyakit seperti hipertensi sehingga berguna bagi kesehatan (Nugroho & Rahayu, 2018).

Berdasarkan hasil literasi yang sudah dijabarkan, hingga penulis tertarik untuk menganalisis secara *in silico* asam klorogenat selaku anti hipertensi yang sanggup membatasi aktivitas reseptor beta adrenergik dengan kode PDB 7BVQ dan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan kode PDB 3BKK melalui metode *molecular docking* dan prediksi toksisitas asam klorogenat (CID: 1794427) yang masuk dikala mengonsumsi kopi robusta. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi sokongan terhadap pendidikan sebagai suplemen bahan ajar, seperti modul penuntun *molecular*

docking dan prediksi toksisitas dalam bioinformatika, yang dapat digunakan oleh guru biologi, mahasiswa, dan peserta didik jenjang menengah untuk memfasilitasi proses pembelajaran dari biologi komputasi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah yang diajukan pada penelitian ini yaitu “Bagaimana hasil analisis *molecular docking* dan prediksi toksisitas kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai antihipertensi secara *in silico*?”

1.3. Definisi Operasional

Untuk menghindari perbedaan pengertian terhadap istilah-istilah yang dipakai dalam penelitian ini, maka perlu dikemukakan definisi operasional untuk istilah-istilah umum yang dipakai dalam penelitian ini.

- a. *Molecular docking* atau penambatan molekuler secara *in silico* adalah teknik berbasis komputasi yang digunakan untuk menghitung energi afinitas pengikatan dari suatu ligan terhadap reseptor dan menentukan posisi optimal. Ligan dilihat sebagai mikromolekul yang berikatan dengan daerah ikatan reseptor yang bertindak sebagai makromolekul protein yang menjadi target dengan parameter yang disebut config. Hasil perhitungan energi afinitas yang semakin kecil mengakibatkan pose pengikatan reseptor dan ligan semakin optimal. Ligan dan reseptor menyertakan interaksi hidrogen, kovalen, *van der waals*, hidrofobik, ionik (elektrostatik), dipol-dipol dan transfer muatan. *Molecular docking* membutuhkan *web server* PubChem dan *Protein Data Bank* (PDB) serta membutuhkan perangkat lunak berupa *Biovia Discovery Studio 2021 Client*, *AutoDock Tools*, dan *AutoDock Vina*. *Molecular docking* diawali persiapan alat dan bahan yaitu perangkat keras seperti laptop dan tetikus, perangkat lunak, ligan berupa asam klorogenat yang diunduh pada PubChem serta reseptor beta adrenergik dan *Angiotensin Converting*

Enzyme (ACE) yang diunduh pada *Protein Data Bank* (PDB). Selanjutnya preparasi ligan di *Biovia Discovery Studio 2021 Client* untuk membuat format ligan menjadi *.pdb dan melakukan preparasi di *AutoDock Tools* dengan menambahkan atom hidrogen polar, menambah muatan, dan pengecekan torsi serta preparasi reseptor di *Biovia Discovery Studio 2021 Client* untuk membuang air dan ligan yang tidak digunakan lalu dilanjutkan preparasi di *AutoDock Tools* dengan menambahkan atom hidrogen polar dan menambah muatan. Selanjutnya menambatkan ligan dan reseptor dengan grid box. Setelah itu hasil grid box dicatat pada config melalui aplikasi notepad. Selanjutnya dengan *Autodock vina* melihat hasil *docking* berupa energi afinitas dan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Langkah terakhir yaitu visualisasi hasil interaksi ligan dan reseptor dalam bentuk 2D dan 3D pada *Discovery Studio 2021 Client*.

- b.** Prediksi Toksisitas secara *in silico* adalah meramalkan efek-efek yang timbulkan dari bahan kimia tertentu berbasis komputasi. Keamanan menjadi hal utama dalam mengonsumsi bahan kimia sehingga diperlukan prediksi toksisitas untuk menilai keamanan yang dapat diperoleh melalui uji pra klinis dan klinis. Namun toksisitas bahan kimia dapat diketahui lebih cepat, lebih ramah lingkungan, murah, dan akurat dengan menggunakan metode *in silico* sehingga meminimalisasi kegagalan saat uji klinis. Prediksi toksisitas secara *in silico* memakai *web server* pkCSM dan Protox II dengan menggunakan canonical SMILES untuk melihat prediksi keamanan jika dikonsumsi secara oral dengan kriteria *lipinski's rule of five* dan ADMET pada pkCSM serta melihat kelas toksisitas melalui ProTox-II.
- c.** Kopi robusta (*Coffea canephora*) adalah salah satu jenis kopi yang menonjol dan digemari di Indonesia karena memiliki rasa yang pahit dan aroma yang kuat. Kopi robusta kebanyakan digunakan dalam pembuatan kopi instan karena biaya produksinya yang murah. Kopi robusta memiliki kandungan asam klorogenat yang paling tinggi dari semua jenis kopi. Asam klorogenat selaku antioksidan yang mencegah stress oksidatif yang menimbulkan penyakit seperti kanker, gangguan

kardiovaskular, dan penyakit neuredegeneratif. Asam klorogenat dapat mengimbangi kafein untuk menurunkan tekanan darah dengan mengurangi stres oksidatif. Stres oksidatif yang menurun membuat peningkatan fungsi endotel dan otot polos pembuluh darah, penurunan kolesterol serta menghambat reseptor beta adrenergik dan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Reseptor beta adrenergik adalah reseptor yang berada pada dinding pembuluh darah yang mengontrol diameter pembuluh darah yang sensitif dengan hormon epinefrin yang memicu vasokonstriksi pembuluh darah yang menyebabkan hipertensi. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) merupakan enzim yang berada di paru-paru yang merangsang angiotensin I berubah menjadi angiotensin II yang menjadi agen vasokonstriksi yang kuat pada pembuluh darah sehingga memicu hipertensi.

1.4. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang diajukan, maka tujuan dari penelitian ini yaitu untuk menganalisis hasil *molecular docking* dan prediksi toksisitas kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai antihipertensi secara *in silico*.

1.5. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi guna, berupa :

1.5.1 Kegunaan Teoritis

Diharapkan temuan penelitian ini akan memberikan kontribusi untuk kemajuan pengetahuan khususnya di cakupan bioinformatika, bioteknologi, dan biokimia serta berfungsi sebagai acuan untuk penelitian di masa yang akan datang. Bersama dengan bioinformatika, pemahaman tentang isu pada organisme hidup dapat diperdalam, sehingga strategi baru dapat dikembangkan untuk mengobati penyakit.

1.5.2 Kegunaan Praktis

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan kegunaan praktis sebagai berikut:

1) Bagi Peneliti

Berguna dalam meningkatkan pemahaman dan pengetahuan ilmu biologi melalui sajian *molecular docking* dan prediksi toksisitas kopi robusta sebagai antihipertensi.

2) Bagi Masyarakat

Berguna menjadi sumber informasi bagi masyarakat terkait pemanfaatan kopi robusta sebagai antihipertensi yang bertolakbelakang pada keyakinan masyarakat terhadap kopi yang ikut bertanggungjawab meningkatkan hipertensi.

3) Bagi Pendidikan

Berguna sebagai suplemen bahan ajar berupa modul penuntun *molecular docking* dan prediksi toksisitas dalam bioinformatika untuk mendekatkan diri pada perkembangan abad 21 yang membutuhkan pendidik dan pelajar yang memiliki kompetensi berbasis komputasi.