

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Hipertensi adalah kondisi di mana tekanan darah lebih tinggi dari batas normal dimana sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik nya ≥ 90 mmHg (Lay & Ernawati, 2024). Penyakit ini dikenal dengan nama *the silent disease*, hal ini dikarenakan biasanya penderita tidak menyadari bahwa dirinya sedang menderita hipertensi sebelum mereka melakukan pemeriksaan terkait tekanan darah ke fasilitas pelayanan kesehatan (Casmuti & Fibriana, 2023). Hal tersebut dibuktikan dengan kondisi saat ini, dimana penyakit hipertensi merupakan penyebab kematian paling tinggi ke-4 di Indonesia (Rokom, 2024). Berdasarkan Riskesdas tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia adalah sebesar 34.1% dan angka kematian yang diakibatkan oleh hipertensi mencapai 427.218 kematian dari 63.309.620 kasus hipertensi (Wulandari et al., 2023). Gejala yang timbul pada penyakit hipertensi biasanya nyeri kepala berdenyut disertai dengan kaku pada leher atau bahu, mata berkunang, dan penglihatan menjadi kabur (Sakaria, 2021).

Penyakit hipertensi secara patologis dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme, di antaranya oleh mekanisme *Renin Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS), sistem *sympathoadrenal*, adanya ketidakaturan metabolik (*metabolic disorder*), dan pengaruh hormon endotel serta autokoid (Kurniawan et al., 2022). Dinding pembuluh darah memiliki reseptor beta adrenergik yang mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah. Proses ini diawali dengan adanya pelepasan renin yang kemudian bertemu dengan Angiotensinogen dan berubah menjadi angiotensinogen I lalu bertemu dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) kemudian berubah kembali menjadi Angiotensin II di mana Angiotensin II ini merupakan hormon yang menyebabkan tekanan darah menjadi tinggi (Chakraborty & Roy, 2021). Hipertensi dapat diobati secara farmakologis dan nonfarmakologis, pengobatan farmakologis dapat dilakukan dengan cara terapi obat menggunakan obat antihipertensi. Terdapat 5 golongan obat lini pertama yang biasanya digunakan sebagai antihipertensi, yaitu: *ACE inhibitor*, *angiotensin receptor blocker*, *calcium*

channel blocker, *diuretic*, dan *beta blocker* (Ariwibowo et al., 2023). Namun, terapi obat tersebut memiliki efek samping yang serius jika dilakukan dalam jangka waktu panjang, sehingga perawatan non-farmakologi dapat dilakukan, baik itu dengan berolahraga, memelihara pola makan, dan mengonsumsi obat yang berbahan herbal (Exa Lorenza et al., 2023).

Penggunaan obat herbal untuk mengobati hipertensi sering kali dilakukan oleh masyarakat, hal ini dikarenakan sebagian besar masyarakat memiliki anggapan bahwa obat herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan obat sintesis (Sumarni et al., 2022). Keanekaragaman hayati di Indonesia menjadi hal yang potensial dalam pengembangan obat herbal berbahan tumbuhan khususnya untuk mengobati penyakit hipertensi. Diperkirakan sekitar 30.000 jenis tumbuhan berpotensi sebagai tumbuhan obat, seperti tumbuhan sirsak, belimbing wuluh, bawang putih, dan pepaya yang sudah dimanfaatkan sebagai obat hipertensi oleh berbagai etnis di Indonesia (Novriana et al., 2024). Selain itu, kersen juga menjadi salah satu tumbuhan yang dipercaya masyarakat dalam mengobati hipertensi (Syarif et al., 2020). Oleh karena itu, pembuktian secara ilmiah menggunakan metode *molecular docking* mengenai khasiat kersen sebagai antihipertensi ini sangat diperlukan untuk dapat menganalisis dan mengonfirmasi bagaimana mekanisme senyawa dalam daun kersen dapat menjadi obat hipertensi melalui analisis interaksi molekuler yang terbentuk antara senyawa yang terkandung dengan reseptor ACE yang menyebabkan penyakit hipertensi.

Kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan spesies tunggal dari *Muntingia* yang memiliki berbagai manfaat sehingga dapat dikonsumsi sebagai bahan alami pengganti obat (Ratih et al., 2017). Daun kersen secara tradisional dapat dikonsumsi sebagai obat dengan cara direbus atau direndam dalam air, air hasil rebusan atau rendaman kersen diminum seperti teh, air hasil rebusan daun kersen dipercaya oleh masyarakat sebagai salah satu obat herbal antihipertensi. Daun kersen mengandung senyawa flavonoid, tannin, triterpene, saponin, dan polifenol yang menunjukkan bahwa daun kersen memiliki aktivitas antioksidan. Flavonoid adalah senyawa fenol yang memiliki segudang manfaat (Ilkafah, 2018). Organ daun merupakan bagian yang memiliki kandungan flavonoid dengan kadar yang tinggi pada tumbuhan

kersen (Puspitasari & Lispita, 2017). Sehingga bagian daun tumbuhan menjadi fokus dalam penelitian mengenai antihipertensi.

Berdasarkan hasil kajian dan studi literatur, senyawa yang berperan dalam menurunkan tekanan darah pada daun kersen adalah senyawa flavonoid. Walaupun terdapat senyawa lainnya yang terkandung dalam daun kersen seperti saponin dan tanin yang memiliki kemampuan dalam mengurangi kolesterol sehingga membantu menurunkan tekanan darah, senyawa flavonoid diketahui memiliki potensi yang lebih baik dalam menurunkan tekanan darah dengan berbagai mekanisme biologis (Baradaran et al., 2014; Maaliki et al., 2019; Mahmood, Nasir, et al., 2014a). Hal ini dikarenakan senyawa tersebut memiliki gugus hidroksil polifenol yang menjadikannya sebagai antioksidan kuat sehingga berpotensi untuk menjadi obat pada penyakit dalam sistem kardiovaskular. Flavonoid yang muncul pada daun kersen yaitu flavonol yang dipercaya memiliki fungsi sebagai antihipertensi (Abeng et al., 2021). Flavonol muncul sebagai glikosida, termasuk quercetin dan kaempferol, efek antihipertensi *quercetin* disebabkan oleh kemampuannya dalam meningkatkan fungsi endotel dan memodulasi sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAAS) (Maaliki et al., 2019). Quercetin diketahui dapat menurunkan hipertensi pada penelitian melalui hewan (Clark et al., 2015). Selain itu flavonol juga dapat mencegah reabsorpsi K^+ , Na^+ , dan Cl^{1-} sehingga elektrolit meningkat di tubulus menyebabkan diuresis dan tekanan darah turun.

Telah dilakukan beberapa penelitian yang membahas potensi daun kersen seperti disebutkan oleh (Ratih et al., 2017) terkait kandungan total fenol flavonoid dari buah kersen (*Muntingia calabura*) yang membuat daun kersen memiliki aktivitas antioksidan. Penelitian lain juga membahas terkait berbagai kandungan kimia dan aktivitas farmakologi daun kersen sebagai antidiabetes, antihiperglikemia, dan antioksidan yang dapat menangani penyakit kardiovaskular (Sumarni et al., 2022) sejalan juga dengan penelitian (Abeng et al., 2021) yang menyatakan bahwa daun kersen mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tannin, triterpenoid, saponin, dan polifenol. Dalam hal ini senyawa flavonoid memainkan peran penting untuk menurunkan tekanan darah. Namun belum ada penelitian yang mengkaji bagaimana mekanisme

penurunan tekanan darah oleh senyawa yang terkandung dalam sampel daun kersen melalui mekanisme *ACE inhibitor* secara *in silico* sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai hal tersebut untuk mengonfirmasi apakah terbentuk ikatan antara senyawa yang terkandung dalam daun kersen dengan reseptor ACE yang menjadi penyebab tekanan darah tinggi.

In silico ini merupakan eksperimen dengan berbantuan komputer di mana kita dapat mengetahui interaksi salah satu senyawa dengan molekul target, dalam hal ini reseptor. Perkembangan metode mengikuti alur digitalisasi dalam dunia kesehatan, farmasi, maupun biologi telah berkembang dalam beberapa dekade terakhir, untuk menjawab kebutuhan dalam memahami struktur molekuler biologi dalam penemuan obat telah dikembangkan salah satunya melalui proses skrining (penapisan) yaitu *In silico* (Tahir et al., 2024). Dengan berbantuan komputasi tersebut kita dapat menganalisis ikatan serta afinitas ikatan antara ligan dengan reseptor sehingga kita dapat memprediksi inhibitor suatu reseptor dengan lebih efektif. Selain itu dilakukan juga analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan prediksi toksisitas untuk mengetahui keamanan dan keefektifan kandungan senyawa dalam daun kersen saat dikonsumsi sebagai antihipertensi.

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka akan dilakukan penelitian terkait analisis *in silico* daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai kandidat antihipertensi untuk sumber belajar biologi guna mengetahui potensi penurunan tekanan darah tinggi oleh senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun kersen menggunakan metode *molecular docking*. Pengetahuan mengenai hal tersebut akan dikemas dalam bentuk *booklet* menarik sehingga hasil penelitian ini memiliki sumbangsih dalam dunia pendidikan yaitu luarannya dapat dijadikan sebagai sumber belajar biologi pada mata kuliah bioinformatika.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah “Bagaimana analisis *in silico* daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai kandidat antihipertensi untuk sumber belajar biologi?”

1.3. Definisi Operasional

Untuk menghindari kesalahpahaman terhadap istilah-istilah yang ada pada judul dalam penelitian ini, maka penulis mengemukakan maksud dari istilah yang digunakan dalam penelitian ini, di antaranya:

1.3.1 Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Kersen termasuk dalam tanaman buah tropis yang mudah ditemukan di pinggir jalan. Kersen umumnya memiliki tinggi 3-12 meter, dengan percabangan mendatar, menggantung ke arah ujung, daunnya tunggal berbentuk bulat telur atau lanset dengan tepi bergerigi, buah kersen berwarna merah kusam dengan diameter 15mm dan memiliki biji. Dalam penelitian ini, bagian dari tanaman kersen yang akan menjadi sampel yang akan di analisis secara *in silico* adalah organ daun dengan kriteria daun yang dipilih merupakan daun muda, karena daun muda memiliki kativitas metabolisme yang aktif sehingga kandungan metabolit sekundernya cenderung lebih tinggi. Daun kersen telah digunakan sebagai obat herbal untuk mengobati berbagai penyakit karena memiliki kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, tannin, triterpene, dan polifenol. Kandungan flavonoid yang tinggi menjadikan daun kersen dipercaya untuk mengobati hipertensi. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kersen diprediksi dapat berikatan dengan protein ACE sebagai reseptor hipertensi. Flavonoid dapat berikatan dengan ACE pada *Active site* ACE sehingga dapat dijadikan sebagai obat antihipertensi.

1.3.2 Antihipertensi

Antihipertensi merupakan kelompok obat yang digunakan sebagai penurun tekanan darah pada seseorang yang menderita hipertensi atau tekanan darah tinggi. Kelompok obat ini bisa berasal dari senyawa alami yang terkandung dalam tumbuhan maupun senyawa sintesis yang dikembangkan di laboratorium instansi kesehatan. Beberapa senyawa alami sedang banyak dikembangkan sebagai kandidat antihipertensi untuk meminimalkan efek samping dalam penggunaannya. Jenis antihipertensi yang menjadi fokus penelitian ini merupakan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI). ACEI bekerja untuk menghambat mekanisme kerja ACE, di mana ACE ini merupakan salah satu reseptor hipertensi

berupa enzim yang memiliki peran penting dalam mengaktifkan Angiotensin II yang merupakan hormon penyebab tekanan darah tinggi. Sehingga jika ACE dihambat maka angiotensin II tidak akan aktif, hal tersebut akan menjaga pembuluh darah tetap terbuka dan dalam kondisi rileks sehingga tekanan darah menurun.

1.3.3 Analisis *In silico*

In silico merupakan metode penelitian eksperimen dengan berbantuan komputer dan *database* biologi yang digunakan untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan molekul target. Ligan yang dimaksudkan adalah suatu senyawa sedangkan molekul target dapat berupa reseptor atau enzim, reseptor merupakan molekul yang berikatan dengan ligan. Dalam praktiknya dengan menggunakan metode *in silico* kita dapat menganalisis ikatan serta afinitas ikatan antara ligan dengan reseptor sehingga kita dapat memprediksi inhibitor suatu reseptor dengan lebih efektif. Analisis *in silico* ini biasanya dilakukan dalam penelitian yang mengarah pada pembuatan atau pengembangan obat dari suatu penyakit. Dalam penelitian ini, ligan yang digunakan merupakan 12 senyawa metabolit sekunder daun kersen golongan Flavonoid yaitu *quercetin-3-o-glucuronide*, *kaempferol-3-o-galactoside*, *myricetin*, *quercetin-3-o-galactoside*, *kaempferol-3-O-glucoside*, *quercetin*, *quercetin dimer*, *rhamnetin*, *pinobaksin*, *pinocembrin*, *kaempferol*, dan *genistein*, sedangkan reseptor yang dijadikan sebagai protein target yang digunakan adalah *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), dengan ligan kontrol Lisinopril. Lisinopril dijadikan sebagai ligan kontrol karena selain sudah digunakan sebagai obat antihipertensi secara komersial, lisinopril juga merupakan senyawa sintesis yang terbukti memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor ACE yang dibuktikan dengan energi afinitas dan ikatan molekulernya yang kuat terhadap ACE. Afinitas ikatan antara senyawa uji dengan ACE menjadi fokus dalam penelitian ini untuk menentukan apakah senyawa dalam ekstrak daun kersen dapat menjadi *inhibitor* ACE ataukah tidak.

Dalam penelitian ini, terdapat beberapa langkah yang akan dilakukan selama penelitian, yaitu:

1.3.3.1 Melakukan kajian literatur terkait dengan senyawa yang terkandung dalam daun kersen.

1.3.3.2 Mengunduh berkas senyawa yang sebelumnya ditemukan berdasarkan kajian literatur di *website* pubchem.

1.3.3.3 Melakukan analisis *docking* menggunakan aplikasi PyRx.

1.3.4 Sumber Belajar Biologi

Sumber belajar biologi merupakan segala hal yang dapat digunakan dalam mendukung proses pembelajaran biologi. Penelitian ini akan memunculkan hasil analisis *in silico* terkait daun kersen, di mana daun kersen dapat digunakan sebagai kandidat obat antihipertensi, kemudian sebagai luaran penelitian ini hasil tersebut akan disusun sebagai sumber belajar. Sumber belajar yang dirancang merupakan *booklet* kajian *in silico* daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai kandidat antihipertensi. Pembahasan dalam *booklet* akan difokuskan kepada apa saja senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kersen secara spesifik yang memiliki potensi sebagai antihipertensi dan dikaitkan dengan kajian *in silico* meliputi bagaimana cara menguji senyawa tersebut menggunakan metode *molecular docking* sehingga didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa daun kersen dapat digunakan sebagai obat antihipertensi. Sumber belajar ini berkaitan dengan Capaian Pembelajaran mata kuliah Bioinformatika di perguruan tinggi pada topik “*Molecular docking*”.

1.4. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui analisis *in silico* daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai kandidat antihipertensi untuk sumber belajar biologi.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini di antaranya:

1.5.1 Kegunaan teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, memberikan sumbangsih pemikiran ilmiah, menjadi sumber referensi terkait analisis *in silico* senyawa metabolit sekunder daun kersen (*Muntingia calabura* L.) untuk menghambat reseptor *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) yang menjadi salah satu pemicu hipertensi.

1.5.2 Kegunaan praktis

- a. Bagi peneliti, hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan, keterampilan, dan pengalaman dalam melakukan *molecular docking* senyawa metabolit sekunder dalam daun kersen (*Muntingia calabura* L.) untuk bekal dalam kehidupan sehari-hari.
- b. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat memberikan pengetahuan baru tentang potensi daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai antihipertensi yang telah dibuktikan secara ilmiah.
- c. Bagi pendidikan, penelitian ini dapat menjadi sumber referensi untuk mata kuliah Bioinformatika terkait *molecular docking* dan sebagai sumber belajar materi biologi yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskular serta manfaat tumbuhan.
- d. Bagi institusi kesehatan, penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan dalam pembuatan kandidat obat antihipertensi dari bahan herbal yaitu senyawa metabolit sekunder dalam daun kersen (*Muntingia calabura* L.).

1.5.3 Kegunaan Empiris

Penelitian ini akan memberikan wawasan empiris terkait bukti ilmiah yang menjadi dasar penggunaan daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai kandidat antihipertensi.