

BAB 2

TINJAUAN TEORETIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Kersen atau dalam nama latin *Muntingia calabura* L. merupakan tanaman berbuah yang termasuk dalam Ordo *Malvales*. Kersen banyak tumbuh di Indonesia dan dapat mudah ditemukan di pinggir jalan sehingga sering kali digunakan sebagai pohon peneduh karena pohonnya selalu rindang dan hijau. Kersen memiliki beberapa nama berbeda di beberapa daerah yaitu *kerukup siam* di Malaysia, *Jamaican cherry* di Inggris, *talok* di Jawa, dan *ceri* di Kalimantan (Ilkafah, 2018).

2.1.1.1 Morfologi Kersen (*Muntingia calabura* L.)

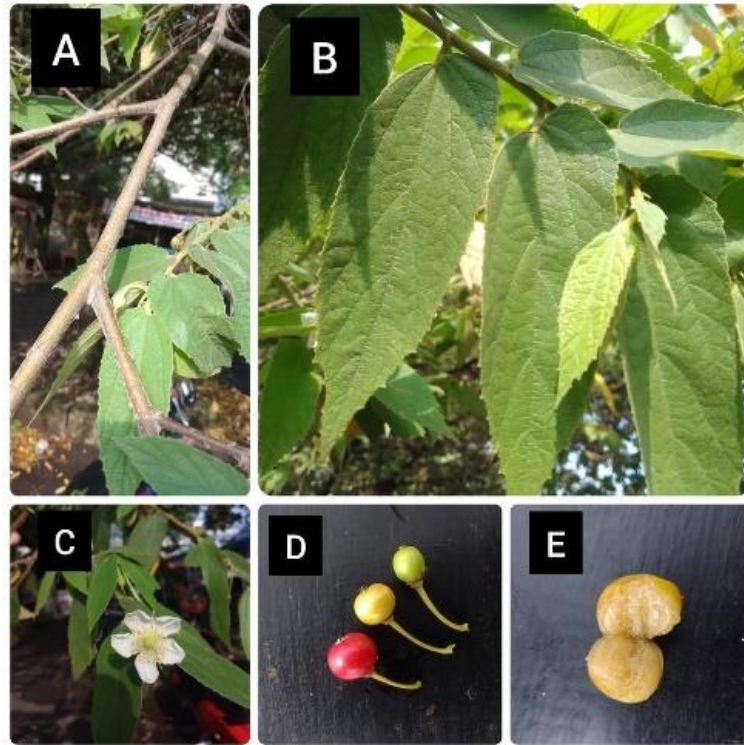
Kersen merupakan tanaman tahunan berjenis pohon yang dapat dijumpai di berbagai tempat, pada umumnya kersen memiliki ukuran yang pendek, namun dapat ditemukan juga kersen yang memiliki batang yang cukup tinggi, pohonnya dapat menjulang tinggi sampai 10 meter. Menurut (Umagapi et al., 2022) pohon kersen memiliki batang berjenis batang berkayu, berbentuk tegak bulat dan memiliki jenis percabangan simpodial. Pohon kersen memiliki batang yang lurus dan keras, memiliki cabang yang relatif pendek, dan pangkal batangnya sedikit berbanir seperti yang tertera pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Pohon Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Sumber: Dokumentasi Pribadi

Kersen memiliki buah yang manis, berbentuk bulat dan berukuran kecil. buah kersen memiliki warna hijau jika belum matang dan akan berwarna kemerahan apabila sudah matang. Biji kersen memiliki ukuran yang kecil dan jumlahnya bisa mencapai ratusan dalam satu buah (Gambar 2.2) Jenis daun kersen merupakan daun tunggal dengan ukuran sekitar 14x4 cm, bentuknya bulat telur (lanset) dengan ujung yang lancip, pangkal daun kersen relatif nyata dan tidak simetris, daging daun seperti kertas dan tulang daunnya menyirip, pada bagian bawah daunnya terdapat rambut-rambut halus sedangkan tepiannya bergerigi (Zahara & Suryady, 2018)



Gambar 2. 2 Morfologi Tanaman Kersen (*Muntingia calabura* L.): A) Ranting;
B) Daun; C) Buah; E) Biji

Sumber; Dokumentasi Pribadi

Kersen seperti yang terlihat pada gambar 2.2 memiliki ranting dengan banyak cabang dan terdapat rambut-rambut halus di permukaannya. Bunga kersen memiliki 1-3 kuntum, letak bunganya di ketiak sebelah atas daun dengan mahkota berupa bulat telur terbalik. Bunga kersen memiliki mahkota berwarna putih dan kelopak berwarna hijau, merupakan bunga sempurna dengan anther berwarna kuning (Nurholis & Saleh, 2019) Karakter bunga kersen dapat dilihat pada gambar 2.2.

2.1.1.2 Klasifikasi Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Berikut klasifikasi dari tanaman kersen menurut (*National Museum of Natural History, Smithsonian Institution, 2023*) :

Kingdom : Plantae
Division : Tracheophyta
Class : Magnoliopsida

Order : Malvales
Famili : Muntingiaceae
Genus : *Muntingia* L.
Species : *Muntingia calabura* L.

Tanaman kersen tersebar luas di Indonesia karena termasuk kedalam buah tropis. Tanaman kersen berasal dari daerah tropis amerika latin dan telah masuk ke berbagai daerah tropis maupun subtropis dengan kondisi ekologis yang beragam (Samosir et al., 2022). Tanaman kersen dapat tumbuh di mana saja walaupun dalam kondisi yang kurang baik untuk hidup, hal ini dikarenakan tanaman kersen memiliki kemampuan adaptasi yang baik (D. A. Puspitasari & Proyogo, 2017). Kersen oleh masyarakat lokal sudah banyak digunakan sebagai obat alami tradisional dan dipercaya dapat menyembuhkan berbagai penyakit seperti obat penurun panas, flu, dan menghilangkan sakit kepala.

2.1.1.3 Senyawa Metabolit Sekunder Daun Kersen

Kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi kebermanfaatan yang tinggi. Ekstrak saetanol dari daun kersen mengandung senyawa metabolit sekunder berupa fenol, flavonoid, tanin, terpenoid dan saponin (Syahara et al., 2019). Kandungan senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan yaitu senyawa flavonoid, karena senyawa flavonoid memiliki kemampuan dalam mereduksi radikal bebas (Ratih et al., 2017)

Berbagai senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kersen khususnya flavonoid, sudah terbukti secara ilmiah bahwa kersen memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antidiabetes, hepatoprotektor antiinflamasi, antikanker, analgetik, dan antiplatelet (Dwi Puspitasari & Prayogo, 2016). Penelitian lain oleh (Selvanathan et al., 2021) mengungkapkan bahwa ekstrak daun kersen mengandung senyawa metabolit sekunder potensial seperti glikosida, tannin, flavonoid, dan terpenoid. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh (Khotimah & Chatri, 2024) yang mengatakan bahwa kersen mengandung senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antioksidan seperti flavonoid, fenolik, dan

vitamin C yang dapat menjaga ketahanan tubuh. Antioksidan kemungkinan dapat digunakan sebagai salah satu obat antihipertensi, karena antioksidan dapat meredakan stress oksidatif (Baradaran et al., 2014). Menurut (Prisdiany & Levita, 2019) terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa berbagai terapi antioksidan dapat menurunkan tekanan darah.

Ekstrak daun kersen memiliki aktivitas antihipertensi melalui berbagai mekanisme seperti menjadi vasodilator dan *inhibitor* dari enzim yang berhubungan dengan tekanan darah karena kandungan flavonoidnya (Mahmood, Nasir, et al., 2014b). Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terbentuk dari jalur sikimat, diproduksi dari unit Sinamoil-CoA dengan perpanjangan rantai dengan menggunakan 3 malonil-CoA. Senyawa Flavonoid yang muncul pada daun kersen yaitu jenis flavonol yang dipercaya memiliki fungsi sebagai antihipertensi (Abeng et al., 2021). Quercetin dan kaempferol merupakan salah satu senyawa yang termasuk golongan flavonol, dimana kuersetin dapat memodulasi *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAAS) (Maaliki et al., 2019). Selain itu quercetin juga terbukti berpotensi sebagai antihipertensi dengan menghambat kerja *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) (Utari et al., 2021). Beberapa referensi juga menyebutkan bahwa senyawa lain dalam golongan flavonoid seperti rutin, myricetin dan fisetin memiliki potensi sebagai antihipertensi. Sehingga senyawa flavonoid dalam daun kersen masih perlu di eksplorasi lebih dalam mengenai khasiatnya sebagai antihipertensi. Adapun rangkuman analisis terkait daftar senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kersen berdasarkan hasil kajian literatur tertera pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Senyawa Metabolit Sekunder Daun Kersen dari Beberapa Referensi Utama

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
1.	(Zakaria, Balan, et al., 2014)	Ekstrak daun kersen menggunakan pelarut metanol (MEMC) berdasarkan uji fitokimia menunjukkan bahwa flavonoid positif terkandung dalam daun kersen. Dalam penelitian ini juga dilakukan uji HPLC yang menunjukkan

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
		bahwa terdapat 4 senyawa golongan flavonoid yang teridentifikasi yaitu rutin, quercitrin, fisetin, dan dihydroquercetin.
2.	(Zakaria, Sani, et al., 2014)	Berdasarkan skrining fitokimia, ekstrak daun kersen dengan menggunakan pelarut metanol teridentifikasi mengandung senyawa flavonoid. Penelitian ini juga melakukan uji HPLC terhadap ekstrak 14ethanol daun kersen yang menghasilkan 3 jenis senyawa flavonoid di antaranya rutin, Fisetin, dan quercitrin.
3.	(Mahmood, Mamat, et al., 2014)	Metode yang digunakan dalam pengujian senyawa pada artikel ini adalah HPLC, dengan pelarut metanol. Hasil yang didapatkan teridentifikasi senyawa flavonoid di antaranya rutin, fisetin, dan quercetin.
4.	(Balan et al., 2015)	Berdasarkan uji HPLC pada ekstrak methanol daun kersen dengan fraksi PEF dan EAF menghasilkan bebrapa senyawa flavonoid yang teidentifikasi di antaranya fisetin, quercetin, rutin, dan quercitrin.
5.	(Zakaria et al., 2016)	Berdasarkan uji UHPLC-MS terhadap ekstrak metanol daun kersen dengan fraksi etil asetat menunjukkan terdapat 22 senyawa yang teridentifikasi, beberapa di antaranya merupakan senyawa flavonoid seperti quercitrin-2"-o-gallate, kaempferol-3-o-galactoside, myricetin, quercetin, quercetin dimer, pinocembrin, rhamnetin, pinobaksin, dan kaempferol.
6.	(Halim et al., 2017)	Hasil identifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak metanol daun kersen menggunakan metode UHPLC-ESI-MS/MS menunjukkan terdapat 21 senyawa, dan beberapa di antaranya merupakan senyawa flavonoid, seperti quercetin-3-rutinoside, quercetin-3-glucoside 2, quercetin-3-glucoside 1, myricetin, quercetin, kaempferol-3-(p-coumarylglucoside) 1, kaempferol-3-(p-

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
		coumarylglucoside) 2, luteolin, narigenin, dan diosmetin, apigenin.
7.	(Nasir et al., 2017)	Berdasarkan analisis UHPLC-MS pada ekstrak metanol daun kersen, didapatkan 13 senyawa fenolik. Dari daftar senyawa tersebut teridentifikasi beberapa senyawa flavonoid di antaranya quercitrin-200-o-gallate, kaempferol-3-o-galactoside, quercetin-3-o-galactoside, quercetin dimer, pinobaksin, pinocembrin, kaempferol-3-o-glucoside, dan kaempferide.
8.	(Zakaria et al., 2018)	Metode pengujian senyawa menggunakan UHPLC-ESI-MS/MS pada ekstrak daun kersen dengan pelarut campuran metanol dan air menghasilkan 25 senyawa fenolik, teridentifikasi beberapa senyawa flavonoid di antaranya myricetin, quercetin, kaempferol, quercitrin-2''-o-gallate, kaempferol-3-o-galactoside, kaempferol-3-o-glucoside 1, kaempferol-3-o-glucoside 2, pinostrobin, pinocembrin, pinobaksin, dan kaempferide.
9.	(Zebua et al., 2019)	Dilakukan 2 jenis pengujian untuk mengidentifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun kersen, yaitu uji fitokimia dengan menambahkan 1 ml HCl pekat 0,1 gram serbuk Mg dan 2 ml amil alkohol dalam ekstrak daun kersen dan analisis Kromatografi Lapis Tipis ekstrak daun kersen dengan pelarut etanol 96%. Berdasarkan hasil kedua pengujian ekstrak daun kersen diidentifikasi mengandung senyawa flavonoid.
10.	(Zakaria et al., 2019)	Dilakukan 2 metode pengujian senyawa pada ekstrak metanol daun kersen yaitu GC-MS dan UHPLC-MS. Hasil GCMS menunjukkan beberapa senyawa yang teridentifikasi di antaranya golongan steroid, oksima, asam lemak, ester karboksilat, dan indol. Sedangkan hasil UHPLC-MS mengidentifikasi sebanyak 26 senyawa dan

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
		beberapa di antaranya adalah senyawa flavonoid seperti quercetin-3-o-glucuronide, quercitrin-2''-o-gallate, kaempferol-3-o-galactoside, myricetin, quercetin-3-o-galactoside, kaempferol-3-O-glucoside, quercetin, quercetin dimer, rhamnetin, pinobaksin, pinocembrin, kaempferol, dan genistein.
11.	(Syahara et al., 2019)	Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun kersen menggunakan pelarut 16ethanol dan n-heksana kemudian residunya diekstraksi dengan etanol 80% dan ditambahkan 0,5 g logam Mg serta HCl 0,5 M. Hasil menunjukkan terdapat senyawa flavonoid dalam ekstrak daun kersen.
12.	(Reza Ghozaly & Herdiyanti, 2020)	Metode yang digunakan merupakan eksperimen dengan berbagai uji pada ekstrak daun kersen dengan pelarut etanol 70%. Dilakukan skrining fitokimia yang menghasilkan adanya senyawa flavonoid yang teridentifikasi dalam ekstrak. Kemudian dilakukan penentuan kadar flavonoid menggunakan Spektrofotometri Uv-Vis dengan panjang gelombang 510 dengan larutan baku kuersetin yang menunjukkan diperoleh sebesar 5,653 mg equivalen kuersetin/g pada ekstrak etanol daun kersen.
13.	(Dyah Pertiwi et al., 2020)	Dilakukan 2 jenis pengujian untuk mengidentifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun kersen, yaitu uji fitokimia dan analisis Kromatografi Lapis Tipis ekstrak daun kersen dengan pelarut etanol 96%, 70%, dan 50%. Berdasarkan hasil kedua pengujian tersebut ekstrak daun kersen diidentifikasi mengandung senyawa flavonoid dan berdasarkan hasil kuantifikasi quercetin menggunakan kromatografi lapis tipis kadar kuersetin tertinggi ada pada ekstrak etanol 50%.

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
14.	(A. Sari et al., 2020)	Metode yang digunakan adalah pengujian fitokimia dengan menggunakan berbagai pelarut polar yang berbeda yaitu etanol, etil asetat, dan n-hexane. Hasil yang diperoleh yaitu flavonoid teridentifikasi sangat kuat pada ekstrak etanol dan kuat pada ekstrak etil asetat.
15.	(Zolkeflee et al., 2021)	Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan mengekstraksi daun kersen melalui berbagai cara pengeringan seperti pengeringan udara, pengeringan beku, dan oven, menggunakan dua macam pelarut di antaranya etanol 50% dan 100%. Melalui analisis NMR ditemukan 43 senyawa dengan 32 di antaranya merupakan senyawa bioaktif, teridentifikasi senyawa flavonoid golongan Flavonol, flavanol, dan isoflavone, dengan rincian catechin, genistein, kaempferol, daidzein, rhein, velutin, yangoin, kaempferol 7-(600-p-coumarylglucoside), myrtillin, isoliquiritigenin, hiravanone, dan lain sebagainya.
16.	(Jisha et al., 2021)	Berdasarkan hasil analisis GCMS pada ekstrak methanol daun kersen terdapat 14 senyawa yang dicantumkan dalam artikel, dalam daftar senyawa tersebut terdapat senyawa flavonoid jenis tectochrysin dan hispidulin.
17.	(Illiyin Akib et al., 2021)	Metode pengujian flavonoid dilakukan dengan 2 langkah yaitu pengujian kualitatif dengan metode KLT dan kuantitatif dengan uji kadar flavonoid menggunakan pembanding kuersetin. Pengujian dilakukan pada ekstrak etanol daun kersen. Hasil pengujian KLT menunjukkan bahwa ekstrak mengandung senyawa flavonoid golongan flavonol dan kadar flavonoid total yang diperoleh sebesar 12,97 mg/gram kuersetin.
18.	(Situmorang et al., 2022)	Metode yang digunakan dalam pengujian senyawa aktif daun kersen adalah skrining fitokimia dengan

No	Penulis dan Tahun	Ringkasan Hasil Penelitian
		menggunakan pelarut etanol fraksi etil asetat, hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa flavonoid positif terkandung dalam ekstrak daun kersen.
19.	(Dewi et al., 2023)	Metode analisis kandungan senyawa menggunakan GC-MS dengan pelarut etanol 96%. Hasil menunjukkan terdapat senyawa flavonoid yang terdeteksi yaitu golongan Rhamnetin, dan Biochanin B.
20.	(Samodra et al., 2023)	Metode yang digunakan untuk menguji senyawa dalam daun kersen yaitu dengan skrining fitokimia dengan pelarut etanol. Uji tersebut menunjukkan ekstrak etanol daun kersen mengandung senyawa flavonoid yang ditandai dengan warna merah.
21.	(Andalia et al., 2023)	Pengidentifikasian senyawa dalam daun kersen pada penelitian ini menggunakan berbagai tahapan mulai dari skrining fitokimia, kromatografi lapis tipis (KLT), dan spectrum inframerah (FT-IR) pada ekstrak etanol daun kersen. Hasil pengujian fitokimia dan KLT menunjukkan bahwa senyawa dalam daun kersen didominasi dengan senyawa flavonoid, dan hasil FT-IR menunjukkan bahwa adanya gugus fungsi OH dan CH yang mengonfirmasi adanya senyawa flavonoid golongan flavon, flovanol, auran, dan fenol.

Berdasarkan berbagai sumber literatur yang tercantum pada tabel 2.1. di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun kersen terbukti mengandung senyawa flavonoid seperti Quercetin, Kaempferol, Myricetin, Rutin, dan Fisetin, ekstrak paling banyak diteliti yaitu yang menggunakan pelarut etanol, metanol, dan etil asetat dengan berbagai metode pengujian. Pengujian yang dilakukan di antaranya *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*, *Ultra High Performance Liquid Chromatography Electrospray Ionization Mass Spectrometry (UHPLC-ESI-MS/MS)*, *Ultra High Performance Liquid Chromatography Mass*

Spectrometry (UHPLC-MS), *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dan Skrining Fitokimia.

2.1.2 Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu kondisi dimana tekanan darah meningkat secara kronis. Menurut (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023) hipertensi merupakan salah satu yang termasuk kedalam penyakit tidak menular yang menjadi permasalahan serius di tingkat global. Hipertensi adalah penyakit kronik yang disebabkan oleh desakan darah pada arteri, tekanan yang dimaksud adalah tekanan yang muncul saat jantung memompa darah. Saat ini, hipertensi menjadi faktor risiko penyebab kematian tertinggi no 4 di Indonesia dengan persentase 10,29% (Kemenkes, 2024)

Kriteria seseorang mengalami tekanan darah adalah ketika tekanan darahnya lebih tinggi dari batas normal di mana sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolic nya ≥ 90 mmHg. Hipertensi 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). kategori hipertensi pada orang dewasa dapat dibagi menjadi beberapa derajat berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastoliknya (Tabel 2).

Tabel 2. 2 Klasifikasi hipertensi pada orang dewasa

Klasifikasi	TD Sistolik (mmHg)		TD Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	Dan	<80
Normal	120-129	Dan/atau	80-84
Prehipertensi (Normal tinggi)	130-139	Dan/atau	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	Dan/atau	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	Dan/atau	100-109
Hipertensi derajat 3	≥ 180	Dan/atau	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	Dan	<90

Sumber : Wiliam (dalam Kemenkes, 2023)

Pada anak, penyakit hipertensi diklasifikasikan berdasarkan usia 1-13 tahun dan anak >13 tahun. Berikut klasifikasi hipertensi pada anak berdasarkan American Academy of Pediatrics (AAP) dalam (Kemenkes, 2023).

Tabel 2. 3 Klasifikasi Hipertensi Pada Anak

	Usia 1-13 Tahun	Usia \geq13 Tahun
Tekanan darah normal	Sistolik dan diastolik < persentil 90	<120/80mmHg
Pre Hipertensi	Sistolik dan diastolik \geq persentil 90 tetapi < persentil 95 atau 120/80mmHg < persentil 95	120/<80mmHg atau -129/< 80mmHg
Hipertensi Tingkat 1	Sistolik dan diastolik diantara persentil 95 dan persentil 95+12mmHg, Atau 130/80 mmHg -138/89mmHg	130/80 mmHg atau -138/80mmHg
Hipertensi tingkat 2	Sistolik atau diastolik \geq persentil 95+12mmHg, atau \geq 140/90 mmHg.	\geq 140/90mmHg

Sumber : Wiliam (dalam Kemenkes, 2023).

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi terbagi menjadi 2, yaitu hipertensi primer atau hipertensi esensial, jenis hipertensi ini adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebab pastinya apa, jenis hipertensi ini paling umum diderita, terjadi pada 90-95% penderita hipertensi. Jenis yang kedua adalah hipertensi sekunder, jenis ini merupakan penyakit hipertensi pada arteri yang penyebabnya dapat diketahui, sehingga jenis ini dapat diobati jika faktor penyebabnya ditangani (Rossi et al., 2020). Menurut (Paramita et al., 2018) hipertensi dapat mengganggu fungsi dari organ lain dalam tubuh, terutama pada organ vital seperti jantung dan ginjal. Sejalan dengan pendapat (Laila et al., 2020) bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama pada penyakit kardiovaskular.

2.1.2.1 Patofisiologi

Hipertensi terjadi melalui mekanisme yang kompleks dimana hal tersebut melibatkan pengontrolan kontriksi dan relaksasi pada pembuluh darah. Secara umum, tekanan darah dapat dikontrol oleh dua mekanisme yaitu sistem saraf simpatis dan sistem Renin-Angiotensin Aldosteron (RAA). Tekanan darah salah satunya dipengaruhi oleh ACE yang merupakan salah satu bagian yang berperan penting dari sistem renin angiotensin yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah (D. Abdullah & Bayuhansah, 2021). *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dapat meningkatkan tekanan darah dengan mengubah angiotensin I yang tidak

aktif menjadi angiotensin II yang aktif. Angiotensin II berfungsi sebagai vasokonstriktor kuat, yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan meningkatkan tekanan darah. Selain itu, angiotensin II merangsang pelepasan hormon aldosteron dari kelenjar adrenal, yang mengakibatkan peningkatan retensi natrium dan air oleh ginjal, sehingga tekanan darah semakin naik.

Pernyataan tersebut sejalan dengan (Rahmawati & Kasih, 2023) yang mengatakan bahwa Ginjal berperan penting dalam terjadinya hipertensi. adanya produksi renin yang memiliki peran dalam pengaktifan *system renin-angiotensin Aldosterone system* (RAAS), renin adalah protease aspartate yang memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I, kemudian ACE hadir sehingga Angiotensin I berubah menjadi angiotensin II yang akan memicu adanya aldosteron. Dalam prosesnya, angiotensin II akan meningkatkan resistensi perifer sedangkan aldosteron akan meningkatkan *cardiac output*.

Dari pernyataan tersebut, dapat disimpulkan bahwa selain sistem saraf simpatik, system RAAS berperan penting dalam mengatur tekanan darah. Begitupun dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang memiliki hubungan erat dengan RAAS memiliki peranan penting dalam meningkatkan tekanan darah.

2.1.2.2 Faktor Risiko

Hipertensi merupakan penyakit yang bersifat multifaktoral. Terdapat dua jenis faktor yang termasuk dalam faktor risiko yaitu faktor yang dapat dimodifikasi, dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Contoh faktor yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi alkohol, merokok, kadar gula tinggi, gangguan fungsi ginjal, konsumsi garam berlebih, obesitas, dan lain sebagainya. Sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi di antaranya usia, jenis kelamin, ras, dan genetic (Kemenkes, 2023).

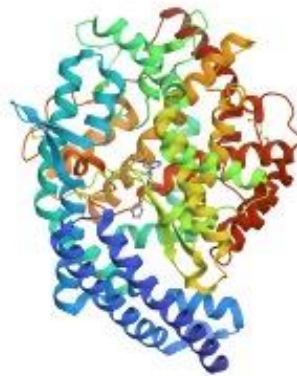
Faktor risiko memiliki peran yang sangat penting terhadap terjadinya hipertensi. Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Ansar & Dwinata, 2019) disebutkan bahwa akan mudah untuk melakukan pencegahan hipertensi apabila faktor risikonya diketahui. Hasil dari penelitiannya menjelaskan bahwa Riwayat keluarga, obesitas sentral, dan merokok memiliki hubungan yang signifikan

terhadap hipertensi yang artinya ketiga hal tersebut bertindak sebagai faktor risiko independen yang dapat meningkatkan penyakit kardiovaskular khususnya hipertensi.

2.1.3 Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan satu enzim penting yang ada dalam tubuh setiap manusia. Guerrero et al., (2012) menjelaskan bahwa ACE merupakan zink terglukosilasi dipeptidyl-karboksipeptidase yang memiliki fungsi utama sebagai pengatur tekanan darah pada arteri dan keseimbangan elektrolit melalui system renin-angiotensin-aldosteron. ACE seperti yang tercantum pada gambar 2.3 terdiri dari rantai polipeptida tunggal yang memiliki 2 domain, yaitu N dan C, terdapat 2 katalitik dari masing-masing domain tersebut. ACE memiliki konsentrasi tinggi pada kapiler paru, namun dapat ditemukan juga pada tubulus proksimal ginjal, saluran gastrointestinal, organ jantung, dan juga otak. Terdapat 2 isoform dari ACE dan keduanya di transkripsi dari gen yang sama dengan cara spesifik pada jaringan. Pada jaringan somatik, ACE hadir sebagai glikoprotein yang tersusun dari satu kesatuan rantai polipeptida besar sebanyak 1.277 asam amino, sedangkan pada sel sperma, tersusun dari glikoform amino 701 yang memiliki massa molekul rendah.

Menurut Abdullah & Bayuhansah, (2021) dalam penelitiannya ACE merupakan salah satu bagian yang berperan penting dari sistem renin angiotensin yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah. ACE menjadi salah satu pemicu terjadinya tekanan darah tinggi (Utari et al., 2021). ACE dapat meningkatkan tekanan darah melalui suatu mekanisme proses perubahan decapeptida inaktif angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan bentuk aktifnya. Angiotensin II hadir sebagai vasokonstriktor kuat, Angiotensin II akan meningkatkan tekanan darah dengan memicu penyempitan pembuluh darah kemudian merangsang pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal sehingga terjadi peningkatan retensi natrium dan air oleh ginjal. Hal ini sejalan dengan Zeng dalam (Utari et al., 2021) yang memaparkan bahwa Ketika angiotensin II terbentuk, maka pembuluh darah akan menyempit sehingga memicu tekanan darah tinggi.



Gambar 2. 3 Struktur 3D ACE (PDB ID:1O86)

Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/>

2.1.4 Analisis In Silico

Metode *in silico* merupakan metode penelitian yang dikembangkan seiring dengan kemajuan teknologi menggunakan basis komputer. *In silico* merupakan kegiatan penelitian eksperimen dengan berbantuan komputer, uji ini dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, contohnya reseptor (Setiawan & Istyastono, 2015). *In silico* sudah banyak digunakan sebagai alternatif penelitian penemuan atau pengembangan obat karena relatif murah dan tidak memerlukan waktu yang lama. Dengan menggunakan *in silico*, peneliti dapat memprediksi suatu kandidat obat melalui teknik komputasi tanpa perlu mengujikannya pada organisme hidup (Pappalardo et al., 2019). Dengan metode *in silico* peneliti dapat menganalisis senyawa yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat dengan beberapa parameter yang dapat dihitung, dengan menggunakan *in silico* suatu senyawa dapat diprediksi apakah senyawa tersebut dapat menjadi inhibitor suatu reseptor dari penyakit atau tidak, dan apakah aman atau tidak jika dikonsumsi sebagai obat.

Teknik dalam metode *in silico* yang umum digunakan oleh para peneliti adalah teknik *molecular docking*. Metode ini dapat membantu skrining secara *in silico* dengan tujuan memprediksi apakah kandungan senyawa tertentu dapat berpotensi sebagai bahan obat (Kinasih et al., 2023). Dalam penelitiannya

(Setiyabudi et al., 2022) memaparkan beberapa aplikasi yang biasa digunakan dalam *molecular docking* adalah Pyrx-Autodock dan vina, Marvin Sketch, dan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*.

Penelitian ini akan menggunakan metode *molecular docking* untuk dapat mensimulasikan bagaimana senyawa golongan flavonoid seperti 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, dapat berikatan dengan target protein ACE. Energi ikatan yang terbentuk digunakan untuk melakukan analisis afinitas antara ligan dengan ACE, dalam *molecular docking* semakin negatif energi ikatan yang dihasilkan maka ikatannya semakin kuat dan stabil (Utari et al., 2021). Untuk menentukan bahwa metode *molecular docking* yang dilakukan valid, maka sebelumnya dilakukan validasi metode terlebih dahulu dengan cara melakukan *re docking* antara *native ligand* dengan protein target ACE, hasil validasi ini didapatkan dari nilai RMSD (*Root Mean Square Distance*) yang merupakan parameter validasi metode *molecular docking*, menurut (Rahayu et al., 2024) hasil *molecular docking* akan dinyatakan valid saat nilai $RMSD \leq 3,0$.

Penelitian *in silico* dalam pengembangan obat sudah banyak dilakukan, seperti penelitian oleh (Fadillah et al., 2023) terkait analisis *molecular docking* senyawa ekstrak seledri untuk penghambatan *Angiotensin converting enzyme 2* sebagai obat penghambat COVID-19. Selain itu dilakukan juga penelitian oleh (Kurniawan et al., 2022) terkait pengembangan kandidat antihipertensi dari senyawa fukoidan rumput laut coklat dan menghasilkan kesimpulan bahwa senyawa tersebut dapat dijadikan kandidat antihipertensi karena mampu menghambat ACE. Juga penelitian oleh (Perdana et al., 2021) yang meneliti kandidat anticovid-19 menggunakan analisis *in silico* dengan metode *molecular docking* yang menghasilkan beberapa senyawa dapat digunakan sebagai kandidat anticovid-19 karena memiliki energi ikatan yang baik dengan reseptor SARS-CoV-2. Beberapa penelitian tersebut membuktikan bahwa *in silico* sudah banyak dan cukup efektif dilakukan dalam pengembangna kandidat suatu obat.

Penelitian *in silico* dalam bidang pengembangan obat sangat menjanjikan dengan adanya kemajuan teknologi yang mendukung kemajuan teknik *molecular docking*, dengan adanya teknik ini proses pengembangan obat dapat berlangsung dengan lebih cepat karena teknik ini dapat memperlihatkan simulasi interaksi antara molekul obat dengan target secara akurat. Teknik *molecular docking* diperkirakan akan berperan penting dalam penemuan obat di masa depan, khususnya untuk penelitian obat multi-target dengan prediksi dan efek samping yang lebih akurat melalui integrasi antara teknik komputasi dan basis data yang lebih canggih (Pinzi & Rastelli, 2019).

2.1.4.1 Uji Sifat Fisikokimia

Uji sifat fisikokimia merupakan metode yang digunakan dalam mengevaluasi sifat fisik dan kimia suatu bahan (Rai et al., 2023). Dalam hal ini untuk menentukan suatu senyawa berpotensi sebagai kandidat obat atau tidak dapat diketahui melalui *skrining* fisikokimia dengan menerapkan aturan *Lipinski Rule of Five*, senyawa kandidat obat memenuhi kriteria *Lipinski Rule of Five* jika memiliki berat molekul <500 g/mol, gugus donor ikatan hidrogen maksimal 5, gugus penerima ikatan hidrogen maksimal 10, dan nilai $\log P_{o/w} \leq 4,15$. (Narwanti & Hidayati, 2023). Proses uji fisikokimia ini dilakukan dengan menggunakan *website* Swiss ADME dengan cara menyalin SMILE dari senyawa yang akan diujikan yang diperoleh dari Pubchem.

2.1.4.2 Uji Sifat Farmakokinetik

Uji sifat farmakologi komputasi dan analisis sifat kemiripan obat dapat memudahkan penelitian pengembangan obat dalam memutuskan apakah suatu senyawa berpotensi sebagai kandidat obat atau tidak (Ahmad et al., 2023). Evaluasi profil farmakokinetik suatu molekul merupakan aspek yang penting dalam penemuan dan pengembangan obat, farmakokinetik ini mencakup parameter *absorption, distribution, metabolism, excretion, dan toxicity* (ADMET) (Hernandez et al., 2024). Dalam penelitian ini, prediksi sifat farmakokinetik dilakukan melalui *website* Swiss ADME dan lebih lanjut lagi menggunakan *website* pkCSM dengan cara menyalin SMILE dari senyawa yang akan diujikan yang diperoleh dari Pubchem.

Masing-masing parameter akan dianalisis untuk menilai sifat farmakokinetiknya, pada *website* pkCSM terdapat 25 prediktor yang menampilkan sifat farmakokinetik senyawa yang akan diuji yaitu profil absorpsi ditampilkan sebanyak 7 prediktor, distribusi sebanyak 4 prediktor, metabolisme sebanyak 7 prediktor, ekskresi sebanyak 2 prediktor, dan toksisitas sebanyak 10 prediktor. Namun yang akan digunakan dalam penelitian ini hanya profil ekskresinya saja. Sedangkan pada Swiss ADME akan menampilkan profil farmakokinetik dengan 9 prediktor di antaranya *GI absorption*, *BBB permeant*, *p-gp substrate*, *inhibitor CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, dan *Log K_p (skin permeation)*. Beberapa prediksi tersebut akan dianalisis untuk memutuskan apakah senyawa yang diuji dapat dijadikan obat oral atau tidak.

2.1.4.3 Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan bertujuan untuk menganalisis dan memprediksi kemungkinan toksisitas dan efek samping yang akan dirasakan ketika mengonsumsi obat dengan kandungan senyawa yang diuji. Penilaian awal dari sifat toksi pada suatu senyawa sangat penting untuk dilakukan dalam pengembangan obat, hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa tersebut berbahaya atau tidak. Uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan *website* Protox II di mana web tersebut akan menampilkan prediksi tingkat toksisitas oral dari suatu molekul (Fadzillah et al., 2024).

Penggunaan web Protox II cukup mudah dilakukan, untuk dapat memprediksi potensi toksisitas suatu senyawa, dapat dilakukan dengan memasukkan SMILE dari senyawa yang diuji yang diperoleh dari Pubchem, dalam web Protox juga terdapat pilihan terkait model prediksinya (Banerjee et al., 2018). Pada penelitian ini analisis akan dilakukan pada model *Organ toxicity*, dan *Toxicity endpoints*. Hasil prediksi toksisitas akan muncul dalam nilai LD₅₀ dengan satuan mg/kg. Menurut Kurniawati et al. (2023) Nilai LD₅₀ adalah dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% dari populasi organisme dalam percobaan yang ditentukan. Penentuan toksisitas dilihat dari semakin kecil nilai LD₅₀ maka semakin toksik senyawa yang diuji, dan semakin besar nilai LD₅₀ maka semakin rendah tingkat toksisitasnya. Adapun kelas toksisitas ditentukan oleh sistem

klasifikasi pelabelan kimia yang diselaraskan secara global (GHS) di mana nilai kelas I fatal jika tertelan ($LD_{50} \leq 5$). Kelas II mematikan jika tertelan ($5 < LD_{50} \leq 50$). Kelas III beracun jika tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300$). Kelas IV berbahaya jika tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000$). Kelas V mungkin berbahaya jika tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000$). Kelas VI tidak beracun ($LD_{50} > 5000$).

2.1.5 Sumber Belajar

Proses pembelajaran dilakukan di sekolah tentu tidak dengan tanpa tujuan, tujuan pembelajaran disusun untuk menentukan apakah proses pembelajaran dapat mencapai target atau tidak. Keberhasilan proses pembelajaran perlu didukung oleh beberapa faktor seperti adanya perangkat pembelajaran yang baik dan relevan. Perangkat pembelajaran yang dapat digunakan oleh peserta didik dalam proses pembelajaran biologi merupakan sumber belajar (D. A. Puspitasari et al., 2021). Sumber belajar merupakan segala hal yang berada di lingkungan tempat kegiatan belajar yang secara fungsional dapat dimanfaatkan untuk membantu dalam mengoptimalkan hasil belajar dari segi proses hasil belajar (Sulastri et al., 2023). Sumber belajar memiliki banyak jenis, dapat berbentuk apapun yang bisa membantu proses pembelajaran di lingkungan tempat berlangsungnya pembelajaran salah satunya adalah media pembelajaran berbentuk *booklet*.

Booklet merupakan salah satu media pembelajaran yang inovatif dan terkesan menarik, karena dalam *booklet* disediakan gambar dan tulisan yang dikemas secara unik dan menarik sehingga mampu meningkatkan minat peserta didik dalam proses pembelajaran (Sary et al., 2023). *Booklet* dapat menjadi sumber belajar yang digunakan oleh mahasiswa dalam memahami sesuatu karena *booklet* berisi beberapa informasi yang bisa dijadikan sebagai bahan referensi ketika belajar.

Dalam penelitian ini *booklet* yang disusun memiliki beberapa informasi yang berkaitan dengan senyawa yang terkandung dalam daun kersen dan bagaimana cara menganalisis secara komputasi senyawa tersebut menggunakan metode *molecular docking* untuk mengetahui apakah senyawa tersebut dapat dijadikan sebagai obat antihipertensi atau tidak. Beberapa informasi tersebut dapat

digunakan oleh mahasiswa jurusan biologi sebagai referensi dalam mempelajari mata kuliah Bioinformatika, karena informasi dan pengetahuan yang tercantum di dalam *booklet* berkaitan dengan Capaian Pembelajaran mata kuliah Bioinformatika pada topik *molecular docking* yang berbunyi “Mahasiswa mampu menguasai konsep, prinsip, dan prosedur bioinformatika serta tanggung jawab moral yang menyertainya”.

2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Beberapa penelitian terdahulu terkait dengan manfaat daun kersen yang relevan dengan penelitian ini di antaranya penelitian pengamatan lapangan yang dilakukan oleh (Saranani et al., 2021) terkait etnomedisin tanaman berkhasiat obat hipertensi di Sulawesi Tenggara menyatakan bahwa daun kersen merupakan salah satu obat herbal yang sering digunakan masyarakat setempat untuk mengobati hipertensi dengan cara direbus lalu disaring air rebusannya. Daun kersen digunakan dalam pengobatan hipertensi karena mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid. Penelitian penelitian lain juga dilakukan seperti penelitian terkait etnomedisin obat hipertensi di kabupaten kebumen oleh (Khuluq et al., 2021). Penelitian tersebut mengemukakan bahwa daun kersen bisa digunakan sebagai penurun tekanan darah, pengolahan kersen biasanya dilakukan dengan cara daunnya direbus lalu hasil rebusan tersebut diminum.

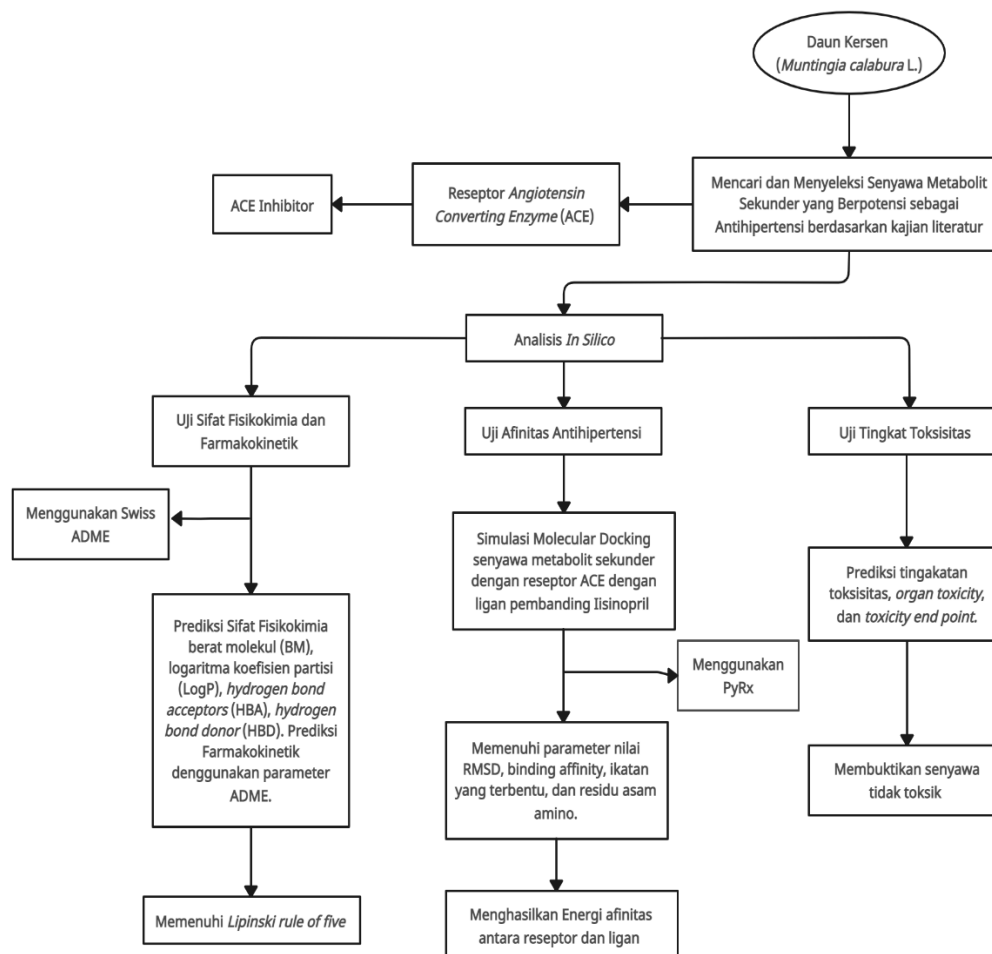
Penelitian tersebut sejalan yang dilakukan oleh (Sumarni et al., 2022) terkait kandungan kimia dan aktivitas farmakologi daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang menyebutkan bahwa daun kersen memiliki segudang manfaat untuk pengobatan penyakit, seperti antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, analgetik, hiperlipidemia, dan antelmintik. Kandungan antioksidan yang tinggi dapat digunakan sebagai pengobatan penyakit kardiovaskular dan hipertensi termasuk dalam penyakit kardiovaskular, hal ini dikarenakan daun kersen memiliki banyak senyawa kimia di antaranya flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid. Menurut penelitian tersebut golongan senyawa flavonoid yang muncul dari hasil ekstraksi adalah auron, flavonol, dan flavon.

Ketiga penelitian terdahulu tersebut memiliki kesamaan yaitu menyatakan bahwa daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sudah dimanfaatkan oleh masyarakat

sebagai obat herbal untuk hipertensi karena memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid yang dapat digunakan sebagai *Angiotensin Converting Enzym (ACE) inhibitor*. Namun dalam beberapa penelitian tersebut belum dijelaskan secara detail Flavonoid jenis apa yang memiliki kemampuan sebagai ACE *inhibitor* tersebut. Maka dari itu dalam penelitian ini peneliti akan mengonfirmasi apa saja senyawa spesifik yang memiliki potensi dalam menghambat ACE serta bagaimana afinitas ikatannya.

2.3 Kerangka Konseptual

Daun kersen adalah bagian dari tanaman kersen yang sudah banyak digunakan sebagai obat herbal oleh masyarakat Indonesia. Hal ini dikarenakan daun kersen memiliki senyawa metabolit sekunder yang dipercaya dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit. Untuk dapat mengetahui apa saja kandungan senyawa metabolit sekunder yang ada dalam daun kersen dilakukan analisis literatur secara mendalam dari berbagai artikel jurnal yang kredibel. Setelah mengetahui senyawa yang terkandung dalam daun kersen maka akan dilakukan analisis secara *in silico* untuk mengetahui senyawa apa yang dapat menjadi *inhibitor* dari *Angiotensin Converting Enzym (ACE)* sebagai salah satu reseptor pemicu hipertensi dan menganalisis bagaimana interaksi dan kekuatan afinitas senyawa tersebut dengan reseptor ACE sehingga dapat digunakan sebagai antihipertensi. Kerangka konseptual dari penelitian ini secara jelas akan disampaikan pada gambar berikut.



Gambar 2. 4 Kerangka Konseptual Penelitian

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.4 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka pertanyaan penelitian dari penelitian ini adalah:

1. Apakah hasil kajian literatur menunjukkan bahwa daun kersen mengandung senyawa flavonoid yang memiliki potensi antihipertensi?
2. Apakah senyawa metabolit sekunder pada daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang memiliki potensi antihipertensi memiliki afinitas terhadap reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang menjadi salah satu pemicu hipertensi?

3. Bagaimana hasil prediksi fisikokimia, farmakokinetik, dan tingkat toksisitas senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi antihipertensi secara *in silico* sebagai antihipertensi terhadap reseptor *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) yang menjadi salah satu pemicu hipertensi?