

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang sangat tinggi. Terdapat lebih dari 30.000 spesies tumbuhan, sekitar 9.600 diantaranya diketahui memiliki potensi sebagai obat tradisional (Susidarti, 2017). Sejak dulu masyarakat di Indonesia telah mengenal dan memanfaatkan tumbuhan berkhasiat obat untuk mengatasi masalah kesehatan (Emilda et al., 2017). Pengetahuan tentang pemanfaatan tanaman obat ini merupakan bagian dari tradisi masyarakat yang diwariskan secara turun-temurun. Hingga saat ini pemanfaatan obat tradisional masih tetap tinggi, meskipun pelayanan kesehatan modern telah berkembang. Salah satu tanaman obat yang sering digunakan adalah tanaman aren. Tanaman ini memiliki banyak bagian yang berkhasiat sebagai obat tradisional. Salah satunya yaitu dapat menghasilkan nira, yang selanjutnya nira ini dapat diolah menjadi gula aren. Manfaat dari gula aren sangat beragam termasuk sebagai bahan dasar dalam pembuatan masakan yang memberikan cita rasa khas Indonesia. Selain rasanya yang khas dan manis, gula aren juga diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan, termasuk sebagai antihipertensi (Aprianto et al., 2024).

Beberapa penelitian sebelumnya mengidentifikasi adanya kandungan senyawa bioaktif dalam gula aren seperti flavonoid, polifenol, vitamin C, saponin dan asam fenolat yang memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan dan antihipertensi (Sulistiowati, 2023). Selain itu, gula aren juga mengandung nutrisi penting seperti kalium, fosfor, kalsium, magnesium, dan vitamin D yang berperan dalam menjaga kesehatan tubuh (Fadli, 2021). Menurut Afita (2020), gula aren mengandung flavonoid, glikosida, dan triterpenoid. Manfaat kesehatan dari gula aren meliputi menjaga kadar gula darah, menurunkan tekanan darah, menjaga kesehatan tulang, dan menurunkan risiko batu ginjal (Bella, 2022). Meskipun manfaat kesehatan gula aren telah dibuktikan, penelitian mengenai

senyawa bioaktifnya masih terbatas, terutama yang menggunakan pendekatan *in silico* untuk menganalisis potensi antihipertensinya.

Untuk lebih memahami senyawa bioaktif dalam gula aren, metode GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) digunakan dalam penelitian ini. GC-MS adalah teknik analitis yang sangat efektif dalam mengidentifikasi komponen senyawa *volatile* dan *semi-volatile* dalam suatu sampel (Mahmiah et al., 2017). Dengan menggunakan GC-MS, senyawa bioaktif yang terkandung dalam gula aren dapat diidentifikasi secara lebih mendetail, memberikan informasi mengenai struktur kimia dan konsentrasi senyawa-senyawa tersebut. Hal ini penting untuk mengonfirmasi kandungan bioaktif yang berpotensi sebagai antihipertensi, yang kemudian akan dianalisis lebih lanjut menggunakan pendekatan secara *in silico*.

Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, merupakan masalah kesehatan global yang dapat menyebabkan komplikasi penyakit, seperti jantung, stroke, dan gagal ginjal, jika tidak dikelola dengan baik (Azizah W, 2022). Menurut data dari *World Health Organization* (WHO, 2023), hampir 1,3 miliar orang diseluruh dunia mengalami hipertensi. Di Indonesia, hipertensi merupakan salah satu penyebab utama masalah kesehatan dan kematian, dengan sekitar 63 juta orang menderita hipertensi dan lebih dari 427.000 kematian setiap tahunnya yang terkait dengan penyakit ini (Kemenkes, 2019). Salah satu terapi utama untuk mengatasi hipertensi adalah penggunaan obat antihipertensi golongan *angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitor, seperti kaptopril (Stefanie, 2021). Obat ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim ACE, yang berperan dalam pembentukan angiotensin II, suatu senyawa yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Penggunaan obat sintetik seperti captopril memang efektif, namun dapat menyebabkan efek samping dalam jangka panjang, seperti pusing, batuk, dan angioedema. Selain itu pengobatan yang tidak tepat dapat menimbulkan komplikasi serius akibat hipertensi, yang berisiko mengancam kesehatan bahkan kematian. Oleh karena itu, penanganan dan pengendalian hipertensi sangat penting untuk menjaga kesehatan masyarakat. Penggunaan bahan alami sangat diperlukan karena tingginya harga obat sintesis dan adanya efek samping yang dapat merugikan kesehatan (Ningsih, 2016).

Kemajuan teknologi komputer pada saat ini dapat menjadi alternatif alat bantu dalam penelitian dan penemuan kandidat obat baru, salah satunya melalui metode *in silico* dengan teknik *molecular docking*. Metode ini menggunakan komputer dan perangkat lunak khusus untuk melakukan simulasi dan analisis dalam penelitian obat. Metode *in silico* digunakan untuk penemuan senyawa obat baru berbasis komputasi dengan melakukan penambatan molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih (Nabilah, 2022). Penambatan molekul adalah proses dimana senyawa obat (ligan) berinteraksi dengan reseptor protein untuk membentuk ikatan yang stabil. *In silico* dapat juga digunakan untuk memahami dan memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, serta toksisitas. Metode *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil dengan target biologis seperti protein (Makatita, 2020).

Berdasarkan hasil studi literatur dan pendapat para ahli yang telah dipaparkan, penulis tertarik untuk menganalisis senyawa bioaktif yang terkandung dalam gula aren sebagai penghambat aktivitas reseptor ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) dengan kode PDB: 1O86, menggunakan pendekatan *in silico* dengan teknik *molecular docking*. Kontrol positif atau ligan pembanding digunakan pada penelitian ini yaitu captopril (CID: 44093) yang merupakan obat antihipertensi dengan mekanisme kerjanya menghambat enzim ACE, aktif secara oral dan banyak digunakan sebagai agen antihipertensi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam bidang Pendidikan, berupa suplemen bahan ajar dalam bentuk *booklet* yang berisi panduan *molecular docking* dan prediksi toksisitas dalam bioinformatika, untuk mempermudah proses pembelajaran biologi komputasi di jenjang sekolah menengah, perguruan tinggi, serta bagi guru biologi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan, penulis merumuskan masalah sebagai berikut: “Bagaimana potensi senyawa bioaktif gula aren (*Arenga pinnata*) dalam menghambat aktivitas *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) sebagai target antihipertensi berdasarkan analisis *molecular docking* 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 yang terdapat dalam penelitian ini.

- a) Antihipertensi adalah obat atau senyawa yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi (hipertensi), dengan mekanisme kerja yang bervariasi, salah satunya adalah menghambat aktivitas enzim *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) (Hastuti, 2022). Obat-obatan golongan ACE inhibitor, seperti captopril, enalapril, fosinopril, dan lisinopril, bekerja dengan mencegah penyempitan pembuluh darah yang dapat memperburuk hipertensi. Selain itu, bahan alami yang mengandung senyawa bioaktif juga mulai dikembangkan sebagai alternatif pengobatan hipertensi. Penggunaan bahan alami ini memberikan keunggulan, seperti risiko efek samping yang lebih rendah dan biaya yang lebih terjangkau dibandingkan obat sintetik.
- b) Senyawa bioaktif gula aren adalah senyawa-senyawa alami yang terkandung dalam gula aren, yang berperan dalam memberikan efek fisiologis pada tubuh dan berpengaruh positif terhadap kesehatan manusia. Gula aren diketahui mengandung senyawa bioaktif flavonoid seperti quercetin dan kaempferol. Senyawa tersebut diketahui memiliki efek antihipertensi. Manfaat ini didukung oleh berbagai penelitian yang menyatakan bahwa terdapat senyawa bioaktif pada gula aren yang dapat memberikan efek relaksasi pada pembuluh darah, sehingga bisa menurunkan tekanan darah secara signifikan. Untuk memastikan kandungan senyawa bioaktif dalam gula aren, penelitian ini akan menggunakan alat GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*), yang berfungsi untuk mengidentifikasi berbagai senyawa dalam sampel dengan menggabungkan teknik kromatografi gas cair dan spektrometri massa (Mahmiah et al., 2017). Hasil analisis GC-MS mengidentifikasi 22 senyawa dalam gula aren, 8 diantaranya berpotensi sebagai antihipertensi, yaitu 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene, 10-Octadecenoic acid, methyl ester, Desulphosinigrin, d-

Glycero-d-ido-heptose, d-Mannose, 16-Octadecenoic acid, 11-Octadecenoic acid, dan Dodecanoic acid, 2,3-bis (acetyloxy)propyl ester.

- c) *Molecular docking* secara *in silico* adalah metode komputasi dalam biologi molekuler yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan protein target. Proses ini melibatkan pemodelan molekuler dan simulasi komputer untuk memprediksi bagaimana ligan berinteraksi dengan protein target, serta mengidentifikasi kemungkinan ikatan yang terbentuk antara keduanya. Dalam *molecular docking*, ligan akan di *docking* ke dalam situs aktif protein target untuk memprediksi ikatan dan interaksinya. Hasil akhir dari *molecular docking* adalah daftar target yang disusun berdasarkan skor afinitas ikatannya antara ligan dengan protein (Kharkar, 2014). Selain itu, penelitian ini juga mencakup analisis prediksi fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa yang diuji. Prediksi fisikokimia melibatkan penilaian sifat seperti ukuran molekul dan logP untuk menilai kesesuaian senyawa dengan aturan Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*). Prediksi farmakokinetik dilakukan untuk menentukan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME).

Sementara itu, prediksi toksisitas dilakukan untuk mengevaluasi keamanan senyawa. Pada penelitian ini ligan yang digunakan yaitu senyawa bioaktif hasil analisis GC-MS dari gula aren, yaitu 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene, 10-Octadecenoic acid, methyl ester, Desulphosinigrin, d-Glycero-d-ido-heptose, d-Mannose, 16-Octadecenoic acid, 11-Octadecenoic acid, dan Dodecanoic acid, 2,3-bis (acetyloxy)propyl ester. Sedangkan reseptor yang digunakan pada penelitian ini yaitu *angiotensin converting enzyme* (ACE).

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif dari gula aren (*Arenga pinnata*) dalam menghambat aktivitas *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) sebagai target antihipertensi berdasarkan hasil analisis *molecular docking* secara *in silico*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan oleh penulis ini diharapkan dapat memberikan manfaat serta kegunaan bagi semua pihak yang berkepentingan baik kegunaan secara praktis maupun teoritis. Kegunaan yang diharapkan oleh peneliti yaitu:

1.5.1 Kegunaan Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, tingkat toksisitas serta afinitas energi pada senyawa bioaktif gula aren yang berpotensi untuk menghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE). Dengan demikian, penelitian ini dapat memperlihatkan potensi senyawa gula aren sebagai inhibitor ACE secara *in silico*

1.5.2 Kegunaan Praktis

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

1) Bagi Peneliti

Dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai potensi senyawa bioaktif dalam gula aren sebagai inhibitor ACE secara *in silico* melalui teknik *molecular docking* dan prediksi toksisitas.

2) Bagi Masyarakat

Dapat dijadikan sebagai media informasi ilmiah baru bagi masyarakat mengenai pemanfaatan gula aren sebagai antihipertensi.

3) Bagi Pendidikan

Dapat dijadikan sebagai suplemen bahan ajar, khususnya untuk mata kuliah Bioinformatika dan panduan *molecular docking* dalam bentuk booklet, sebagai upaya untuk memperkenalkan pembelajaran bioinformatika, yang merupakan kebutuhan ilmu biologi modern saat ini. Booklet ini bertujuan memperkenalkan pembelajaran bioinformatika sebagai cabang ilmu modern yang menjadi kebutuhan penting dalam biologi saat ini.

Pada tingkat SMA, booklet ini dapat digunakan sebagai bahan pendukung dalam pembelajaran konsep bioteknologi, dengan *molecular docking* sebagai

salah satu contoh aplikasi teknologi modern dalam pengembangan obat berbasis teknologi. Selain itu, guru biologi juga dapat menggunakan booklet ini untuk meningkatkan kompetensi pendidik dan siswa dalam memahami aplikasi biologi modern, sehingga mampu menghadirkan pembelajaran yang aplikatif dan inovatif.