

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Definisi Gula Aren (*Arenga pinnata*)

Gula aren merupakan salah satu olahan makanan yang dihasilkan dari pengolahan air nira yang diperoleh dari tandan bunga jantan pohon aren (*arenga pinnata*). Pengolahan nira hingga menjadi gula aren melalui perebusan hingga nira berubah menjadi cairan kental dan berwarna pekat. Meskipun memiliki bentuk, tekstur, warna, dan rasa yang serupa dengan gula merah atau gula jawa, proses pembuatan gula aren umumnya lebih alami, sehingga zat-zat yang terkandung didalamnya tetap utuh tanpa mengalami kerusakan. Gula aren banyak dikonsumsi sebagai salah satu bahan pemanis alami yang dianggap cukup aman bagi tubuh. Kandungannya memiliki peran penting dalam memenuhi kebutuhan tubuh akan beberapa nutrisi tertentu. Selain itu, proses pembuatan gula aren juga cukup mudah dan bisa dilakukan dengan menggunakan peralatan yang sederhana (Heryani et al., 2016).



Gambar 2. 1 Gula Aren

Sumber: Dokumentasi Pribadi

Gula aren sudah dikenal sejak lama oleh masyarakat Indonesia, terutama di pedesaan yang masih menggunakan gula aren sebagai gula konsumsi sehari-hari. Peran gula merah tidak dapat digantikan oleh jenis pemanis lain karena memiliki

sifat-sifat khas seperti manis, asam dan memiliki aroma karamel yang unik. Rasa karamel pada gula merah diduga muncul karena proses karamelisasi yang terjadi saat pemanasan. Proses ini juga menyebabkan gula merah menghasilkan warna coklat yang khas (Hau et al., 2016).

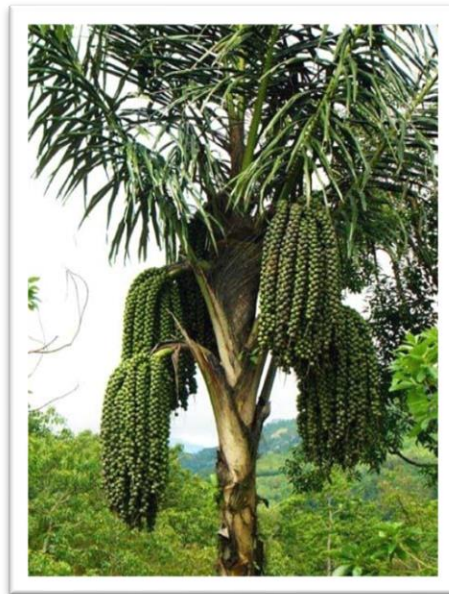
Proses pembuatan gula aren umumnya dimulai dengan menyadap nira. Penyadapan nira dilakukan dua kali sehari yaitu pada pagi dan sore hari. Produksi nira dapat dilakukan pada saat tanaman berumur 10-20 tahun dan dapat menghasilkan 15-20 liter perhari. Terdapat beberapa tahapan dalam penyadapan nira aren yaitu membersihkan tandan atau tangkai bunga jantan. Kemudian tandan di pukul-pukul mulai dari pangkal menggunakan pemukul berahan kayu agar nira aren dapat keluar. Selanjutnya tandan diayun-ayunkan supaya nira bisa keluar dengan lancar. Pemukulan tandan dan pengayunan ini diulangi pada pagi dan sore hari selama 2-3 minggu setiap 2 hari sekali. Selanjutnya dilakukan penorehan pada tandan untuk memeriksa apakah tandan yang disadap menghasilkan nira atau tidak. Kemudian nira ditampung dengan bumbung. Tandan pohon nira dapat disadap selama 2-4 bulan sampai tandan tidak mengeluarkan nira lagi.

Kualitas nira aren merupakan faktor terpenting yang menentukan kualitas gula aren yang dihasilkan. Parameter kualitas nira yang paling penting adalah nilai pH. pH nira merupakan faktor yang sangat menentukan karena pH merupakan indikator tumbuhnya mikroorganisme yang dapat merusak dan menurunkan kualitas nira yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas gula aren yang dihasilkan. Pada umumnya nira aren yang baik dan masih segar memiliki pH basa sehingga cocok sebagai bahan baku gula aren. Nira yang memiliki pH 6-7 cocok untuk produksi gula (Hutami et al., 2023). Selanjutnya nira kemudian dimasak menggunakan kayu bakar di dalam sebuah wajan. Api akan diatur tetap konstan dan stabil selama kurang lebih empat hingga lima jam. Selama pemasakan, nira harus diaduk sesekali dan buih yang terbentuk harus di hilangkan dengan menggunakan saringan. Buih akan menggelapkan warna gula dan membuat gula kotor. Setelah nira mulai mengental, pengadukan dilakukan lebih sering agar gulanya tidak gosong. Apabila gulanya mulai mengental, gula selanjutnya dibentuk

dengan menggunakan cetakan dari batok kelapa. Gula yang sudah padat, kering, dan tidak panas siap untuk dikonsumsi atau dipasarkan. Gula aren terbukti memiliki beragam manfaat bagi kesehatan tubuh, seperti sebagai sumber oksidan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, meningkatkan fungsi sistem pencernaan, mengendalikan tekanan darah, memberikan rasa hangat pada tubuh, mendukung program diet, dan bahkan memiliki efek penyembuhan sariawan ketika digunakan sebagai bahan campuran dalam ramuan obat-obatan tradisional (Sartika, 2022). Dalam pengobatan tradisional, gula aren telah digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan, termasuk hipertensi atau tekanan darah tinggi.

2.1.1.1 Morfologi Tanaman Aren (*Arenga pinnata* (Wurmb) Merr.)

Morfologi tanaman aren terdiri dari alat hara (*organum nutritivum*) dan alat perkembangbiakan (*organum reproductivum*). Alat hara pada tumbuhan aren meliputi daun (*folium*), batang (*caulis*), dan akar (*radix*). Selain alat hara, tumbuhan aren juga memiliki alat perkembangbiakan meliputi bunga (*flos*), buah (*fructus*) dan biji (*semen*).



Gambar 2. 2 Pohon Aren

Sumber: (Aeni, 2023)

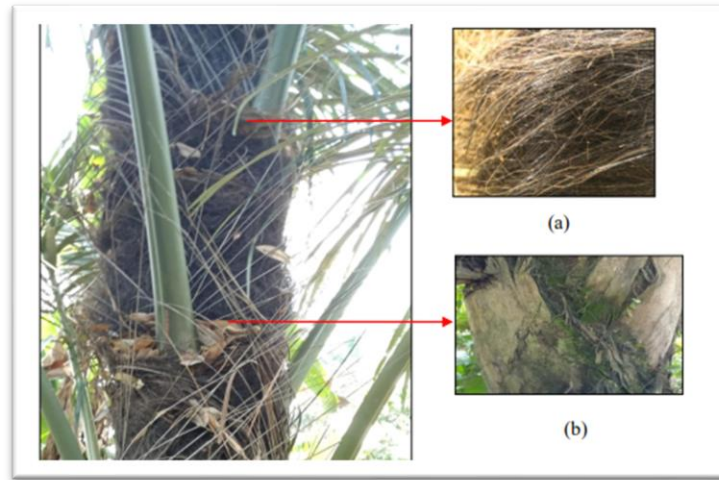
Tumbuhan aren merupakan jenis tumbuhan palma yang memiliki akar serabut keras, kaku, dan cukup besar mirip seperti tambang: (Engga Maretha et al., 2020). Akar tanaman aren juga merupakan salah satu akar yang mampu menyerap air dengan baik, sehingga memungkinkan pohon aren dapat tumbuh di wilayah yang cenderung kering atau gersang tanpa memerlukan perawatan yang intensif.



Gambar 2. 3 Akar tanaman aren

Sumber: (Engga Maretha et al., 2020)

Batang tanaman aren memiliki struktur yang khas dan mirip dengan pohon kelapa. Umumnya tanaman aren berdiameter 65 cm dan tingginya mencapai 15 meter (Hanafiah, 2021). Batang tanaman aren merupakan batang berkayu tetapi tidak memiliki kambium pada bagian tengahnya. Berbentuk bulat dan permukaan batang berambut halus. Arah tumbuh batang tanaman aren tegak lurus keatas dan tidak mengalami percabangan. Batang tanaman aren berbentuk bulat serta memiliki ruas-ruas batang bekas tempat tumbuh pelepah. Batang tanaman aren berwarna hijau gelap kehitaman dengan permukaan luar batang diselimuti lapisan ijuk berwarna hitam tebal serta bagian sentral berwarna putih dan lunak. Ijuk pada batang aren berfungsi untuk melindungi bagian pucuk tanaman yang sangat muda. Serat ijuk berwarna hitam pekat dan tidak bisa lapuk.



Gambar 2. 4 Batang tanaman aren

(a) Lapisan ijuk yang menempel pada permukaan batang aren (b) Batang tanaman aren

Sumber: (Engga Maretha et al., 2020)

Menurut Wulantika (2020) pada tumbuhan aren, terdapat bunga jantan dan bunga betina pada satu pohon, namun berada pada tandan yang berbeda. Bunga betina pada tanaman aren terletak di atas, sedangkan bunga jantan terletak di bawahnya. Oleh karena itu, bunga aren termasuk dalam kelompok tanaman *monoecios uniseksual*. Perbedaan bunga jantan dan bunga betina juga bisa dilihat dari warna dan bentuknya.

Bunga aren tumbuh secara basiferal, dimana bunga paling awal muncul diujung sementara tunas berikutnya tumbuh dengan mengarah ke bawah batang. Pada umumnya, tumbuhan aren membentuk bunga pada usia 12-16 tahun. Bunga yang muncul pertama kali adalah bunga betina, dan sekitar 3 bulan kemudian bunga jantan mulai tumbuh di bawah bunga betina. Bunga jantan biasanya berwarna keunguan atau kecoklatan, berbentuk bulat telur memanjang, dan memiliki daun bunga tiga dengan 3 helai kelopak. Bunga jantan ini yang nantinya akan diambil niranya untuk membuat gula aren. Sementara itu, bunga betina berwarna hijau dan memiliki mahkota bunga segitiga yang berua-ruas. Bunga betina merupakan sumber kolang-kaling (Indrawanto, 2014).



Gambar 2. 5 Bunga aren

Sumber: (Socfindo Conservation, 2022)

Bunga aren berfungsi sebagai alat reproduksi dari pohon aren. Bunga jantan menghasilkan serbuk sari yang akan dibawa oleh serangga atau angin ke bunga betina untuk membuahi sel telur dan membentuk buah aren. Apabila tujuan menanam pohon aren untuk memproduksi nira untuk dibuat gula aren, maka petani akan menghindari bunga betina dan membuangnya agar tidak mengganggu produksi nira yang berasal dari tandan bunga jantan. Bunga jantan lebih sering disadap karena jumlah dan mutu hasil lebih memuaskan dibandingkan dengan bunga betina. Bunga jantan lebih pendek daripada bunga betina dengan panjang sekitar 50 cm, sementara bunga betina mencapai 175 cm. Bunga jantan dapat disadap saat sudah mengeluarkan benang sari. Jumlah tandan manggar atau bunga aren yang dihasilkan oleh pohon aren setiap tahunnya bisa berbeda-beda tergantung pada berbagai faktor, seperti usia pohon, kondisi lingkungan tempat tumbuhnya, dan teknik budidaya yang diterapkan. Namun pada umumnya, pohon aren yang telah dewasa biasanya mampu menghasilkan sekitar 3-4 tandan manggar setiap tahunnya (Ridanti et al, 2022).

Wulantika (2020) menyatakan bahwa daun aren termasuk daun majemuk dengan tata letak daun yang berhadapan dan bersilang. Bentuk daun pelepah dengan tepi rata, bagian atas daun licin mengkilap berwarna hijau gelap dan keputih-

putihan karena terdapat lapisan lilin di sisi bawahnya. Ujung daunnya terbelah, sementara pangkalnya meruncing. Daun ini memiliki tekstur yang licin dan panjangnya dapat mencapai hingga 5 meter.

Buah aren tergolong dalam buah buni bulat. Buah buni adalah buah berdaging yang terbentuk dari bakal buah (*ovarium*) tunggal. Buah aren berbentuk lonjong, bergaris tengah 4 cm, memiliki hampir 10 sampai 20 buah pada setiap tangkai buahnya dan mengandung 3 sampai 4 biji pada setiap buahnya (Engga Maretha et al., 2020).



Gambar 2. 6 Buah aren

Sumber: (Djarmiko, 2024)

2.1.1.2 Klasifikasi Aren (*Arenga pinnata* (Wurm (Merr.))

Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS, 2010) klasifikasi tanaman aren adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Division : *Tracheophyta*
Subdivision : *Spermatophyta*
Class : *Monocotyledonae*
Order : *Arecales*
Family : *Arecaceae*
Genus : *Arenga* Labill.
Species : *Arenga pinnata* (Wurmb) Merr.
 (ITIS, 2010)

2.1.1.3 Kandungan Gula Aren (*Arenga pinnata*)

Gula aren sangat banyak digunakan oleh masyarakat karena mengandung nutrisi yang tinggi. Gula aren terbuat dari nira pohon aren yang diolah secara tradisional kemudian dicetak dengan batok kelapa atau bambu. Gula ini dikenal sebagai gula alami karena proses pembuatannya tidak menggunakan bahan kimia. Saat ini, banyak masyarakat yang beralih menggunakan gula aren dibandingkan dengan gula putih karena dianggap lebih sehat.

Nira aren merupakan cairan manis yang diperoleh dari tandan bunga pohon aren. Nira ini mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berperan penting dalam kesehatan. Menurut penelitian, nira aren mengandung sukrosa, glukosa, fruktosa, serta sejumlah vitamin seperti vitamin C dan vitamin B kompleks (timin, riboflavin, asam folat, dan kolin). Selain itu, nira aren juga mengandung polifenol, saponin, flavonoid, dan asam fenolat (Afita, 2020).

Gula aren, yang dihasilkan dari proses pemanasan nira, tetap mempertahankan sebagian besar kandungan bioaktifnya, meskipun terjadi penurunan kadar vitamin akibat pemanasan. Proses pembuatan gula aren dilakukan secara alami, sehingga zat-zat yang terkandung didalamnya tidak rusak dan tetap utuh (Aprianto, 2024). Gula aren mengandung sejumlah mineral penting seperti kalium, fosfor, zinc, zat besi, dan lain sebagainya. Selain itu, gula aren juga mengandung sejumlah fitonutrien seperti polifenol, flavonoid, saponin, dan antioksidan (Qothrunnada, 2024). Terdapat juga kandungan vitamin B, terutama inositol (vit B8) yang dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan sel-sel sehat, seperti timin, riboflavin, asam folat, dan kolin (Fadlah, 2020).

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi adanya kandungan flavonoid, polifenol, vitamin c, saponin dan asam fenolat dalam gula aren yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan dan antihipertensi (Sulistiowati, 2023). Menurut (Afita, 2020) menyatakan bahwa gula aren mengandung flavonoid, glikosida, dan triterpenoid. Gula aren memiliki banyak asupan baik dan memiliki beragam manfaat untuk kesehatan tubuh seperti menjaga kadar gula darah, mengendalikan tekanan darah, menjaga kesehatan tulang, dan menurunkan risiko batu ginjal (Bella, 2022). Gula aren mengandung

flavonoid seperti quercetin dan kaempferol (Maulida, 2024). Gula aren diketahui memiliki efek antihipertensi. Manfaat ini didukung oleh berbagai penelitian yang menyatakan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat pada gula aren dapat memberikan efek relaksasi pada pembuluh darah, sehingga bisa menurunkan tekanan darah secara signifikan (Bella, 2022). Namun hal tersebut perlu diteliti lebih lanjut, untuk mengetahui kandungan gula aren dengan pasti pada penelitian ini akan menggunakan alat GC-MS (Gas chromatography-mass spectrometry). GC-MS (Gas chromatography-mass spectrometry) merupakan alat untuk mengidentifikasi senyawa yang berbeda pada sampel uji dengan menggunakan metode kromatografi gas cair dan spektrometri massa (Mahmiah et al., 2017).

2.1.2 Hipertensi

Hipertensi berasal dari kata “*hyper*” yang berarti “lebih” dan “*tension*” yang berarti “tekanan”. Hipertensi adalah suatu keadaan dimana nilai tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Batas tekanan darah tersebut umumnya digunakan bagi orang yang berusia 18 tahun keatas (Ervina, 2022). Tekanan darah tinggi atau hipertensi adalah kondisi medis dimana terjadi peningkatan tekanan darah secara kronis dalam jangka waktu lama. Pada pemeriksaan tekanan darah, akan didapatkan dua angka, yaitu angka yang lebih tinggi (sistolik) saat jantung berkontraksi, dan angka yang lebih rendah (diastolik) saat jantung berelaksasi. Tekanan darah ditulis sebagai tekanan sistolik garis miring tekanan diastolik, misalnya 120/80 mmHg atau lebih, atau tekanan diastolik mencapai 90 mmHg atau lebih, diukur di kedua lengan tiga kali dalam jangka waktu beberapa minggu.

Prevelensi hipertensi mengalami peningkatan secara terus menerus setiap tahunnya, sehingga hipertensi dinilai menjadi salah satu penyakit tidak menular yang masih menjadi masalah di dunia. Hipertensi disebut sebagai “*the silent killer*” karena seringkali tidak menimbulkan gejala atau tidak disadari oleh penderitanya sampai tekanan darah sudah sangat tinggi atau hipertensi sudah menimbulkan komplikasi. Hal ini membuat hipertensi menjadi penyakit yang membunuh secara diam-diam.

Kerusakan organ target akibat komplikasi hipertensi akan tergantung kepada besarnya peningkatan tekanan darah dan lamanya kondisi tekanan darah yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati. Organ-organ tubuh yang menjadi target antara lain otak, mata, jantung, ginjal, dan juga berakibat pada pembuluh darah arteri perifer. Hipertensi merupakan salah satu pintu masuk atau faktor risiko penyakit seperti jantung, gagal ginjal, diabetes dan stroke (P2PTM, 2019). Gejala yang dapat muncul ketika tekanan darah terlalu tinggi seperti mual dan muntah, sakit kepala, mimisan, nyeri dada, gangguan penglihatan, telinga berdenging, gangguan irama jantung, dan kencing berdarah. Oleh karena itu, penting untuk rutin memeriksakan tekanan darah ke dokter, terutama bagi individu yang memiliki risiko di atas usia 65 tahun, jarang berolahraga, memiliki keluarga dengan riwayat hipertensi, obesitas, diabetes, penyakit ginjal, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol. Menurut Sebastian (2023) menyatakan bahwa hipertensi dibagi menjadi dua jenis yang memiliki perbedaan, antara lain sebagai berikut:

1) Hipertensi Primer

Hipertensi primer merupakan jenis hipertensi yang paling banyak dialami, sekitar 90% dari penderita hipertensi. Penyebab hipertensi primer belum diketahui dengan pasti. Namun, gaya hidup yang tidak sehat dinilai menjadi faktor utama dari hipertensi primer antara lain pola makan tinggi garam, kurangnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol yang berlebihan, dan obesitas

2) Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder umumnya disebabkan karena adanya penyakit-penyakit lain pada penderita, diantaranya penyakit endokrin, penyakit tiroid, akromegali, serta penggunaan obat tertentu. Hipertensi sekunder terjadi secara tiba-tiba dan menyebabkan tekanan darah tinggi dibandingkan hipertensi primer.

Untuk menegakkan diagnosis hipertensi dilakukan pengukuran darah minimal dua kali dengan jarak 1 minggu. Klasifikasi menurut Kementerian kesehatan (Kemenkes) tahun 2018, yaitu:

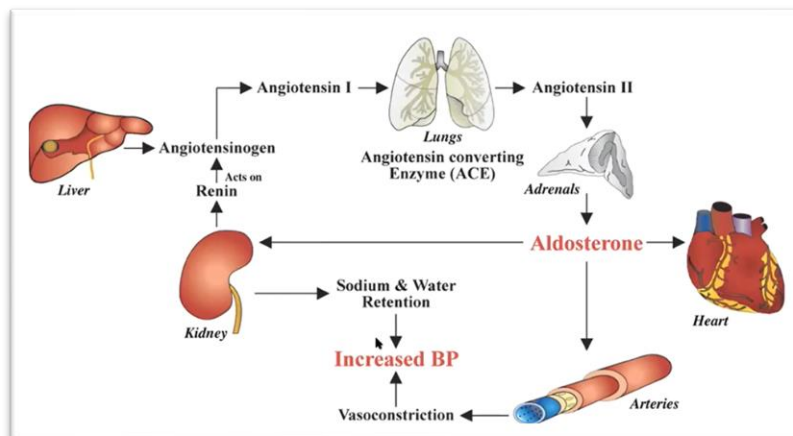
Tabel 2. 1 Klasifikasi Hipertensi

Kategori	TDS (mmHg)		TDD (mmHg)
Normal	< 120	Dan	< 80
Pra-hipertensi	120-139	Atau	80 – 89
Hipertensi tingkat 1	140 – 159	Atau	90 – 99
Hipertensi tingkat 2	> 160	Atau	> 100
Hipertensi Sistolik Terisolasi	> 140	Dan	< 90

Sumber: (Kemenkes, 2018)

2.1.2.1 Patofisiologi Hipertensi

Patofisiologi hipertensi di dasarkan pada peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, yang menyebabkan peningkatan produksi katekolamin seperti adrenalin dan noradrenalin. Kedua zat ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan denyut jantung, yang keduanya berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Peningkatan aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) juga merupakan faktor kunci dalam patofisiologi hipertensi. Proses ini dimulai ketika ginjal mendeteksi penurunan tekanan darah atau aliran darah. *Macula densa* di ginjal merangsang pelepasan renin, mengubah angiotensinogen (yang dihasilkan oleh hati) menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). Angiotensin II berperan dalam vasokonstriksi dan merangsang sekresi aldosteron, yang menyebabkan retensi natrium dan air. Ini meningkatkan volume darah, yang berkontribusi pada peningkatan *cardiac output* dan tekanan darah. Selain itu disfungsi endotel juga berperan dalam hipertensi, proses aterosklerosis dan faktor genetik dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang mengurangi produksi oksida nitrat (NO), zat yang berfungsi melebarkan pembuluh darah. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi lebih lanjut dan peningkatan tekanan darah.



Gambar 2. 7 Mekanisme sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS)

Langkah awal pada penderita hipertensi yang telah terdiagnosis adalah mengonsumsi obat hipertensi yang dapat menurunkan tekanan darah agar dapat terkontrol kembali normal, sehingga mencegah terjadinya komplikasi lainnya. Berbagai jenis obat yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah antara lain *ACE inhibitor*, *angiotensin receptor blocker (ARB)*, *calcium channel blocker diuretic*, β -*Blocker* dan lain sebagainya. Obat-obatan ini membantu pembuluh darah menjadi lebih rileks dan melebar, sehingga tekanan darah dapat turun. Namun seperti halnya obat-obatan lainnya, penggunaan obat tersebut dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan efek samping.

Efek samping dari penggunaan obat antihipertensi bisa berbeda satu dengan yang lain, tergantung jenis, dosis, dan respon pasien terhadap pengobatan. Namun beberapa efek samping yang mungkin terjadi setelah menggunakan obat antihipertensi seperti batuk, pusing, sakit kepala, diare, konstipasi, ruam pada kulit, mual atau muntah, disfungsi ereksi dan penurunan atau kenaikan berat badan secara tiba-tiba (Pane, 2021).

2.1.3 Analisis *In Silico*

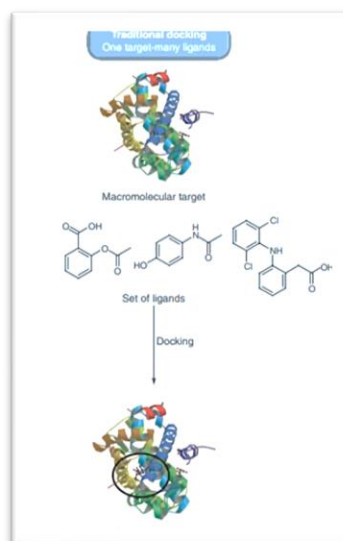
In silico adalah istilah yang menggambarkan proses “melakukan eksperimen dengan komputer atau melalui simulasi komputer”. Istilah ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1989 oleh Pedro Miramontes, seorang ahli matematika dari *National Autonomous University of Mexico* dalam *workshop*

“*Cellular Automata: Theory and Application*” di Los Alamos, New Mexico (Khaerunnisa et al., 2020). *In silico* merupakan metode percobaan atau pengujian yang dilakukan dengan menggunakan simulasi komputer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang banyak digunakan dalam pencarian senyawa obat baru dan optimalisasi aktivitas senyawa untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi dalam pengembangan obat. Pendekatan *in silico* adalah metode eksperimen yang menggunakan perangkat lunak komputer untuk mempelajari berbagai aspek senyawa, termasuk sifat fisikokimia, toksisitas, dan farmakokinetik. Salah satu teknik yang sering digunakan dalam pendekatan ini adalah *molecular docking*. Tahapan analisis *in silico* dimulai dari memprediksi, mengajukan hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi.

2.1.4 *Molecular Docking*

Molecular docking secara *in silico* adalah teknik berbasis komputasi yang diterapkan untuk menghitung energi afinitas pengikatan dari antara ligan (calon obat) dan reseptor (protein target). Teknik ini membantu dalam menentukan posisi optimal pengikatan ligan pada reseptor (Fransiska, 2023). *In silico* adalah metode yang memanfaatkan teknologi komputasi dan *database* untuk penelitian pengembangan obat (Makatita et al., 2020). Pengembangan senyawa sebagai kandidat obat melalui studi *in silico* sangat bermanfaat sebagai informasi awal agar pengembangan obat tidak bersifat coba-coba (*trial and error*).

Salah satu metode *in silico* yang paling banyak digunakan *molecular docking*. Teknik ini melibatkan simulasi docking molekul untuk menemukan konformasi ikatan tiga dimensi yang paling menguntungkan dari ligan terhadap protein target. Hasil dari *molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi target protein yang sesuai dan memahami mekanisme aksi obat, serta mengantisipasi efek samping yang tidak diinginkan. Menggunakan studi penambatan molekuler dapat mengurangi biaya dan meningkatkan kemungkinan menemukan kandidat obat baru yang lebih efisien.



Gambar 2. 8 *Molecular Docking*

Sumber: (Kharkar et al., 2014)

Pada *molecular docking*, berbagai macam ligan akan dilakukan docking untuk satu macam target protein (*one target-many ligands*). Konsep dasar *molecular docking* yaitu sistem konformasi/*docking* dan skoring. Hasil akhir *molecular docking* adalah daftar target yang diurutkan berdasarkan skor afinitas ikatannya antara ligan dengan protein target (Faratisha, 2018).

2.1.5 Prediksi Fisikokimia dan Farmakokinetika

Prediksi fisikokimia dan farmakokinetika merupakan dua aspek penting dalam penelitian pengembangan obat untuk menentukan suatu senyawa memiliki karakteristik yang sesuai sebagai kandidat obat. Prediksi fisikokimia mencakup analisis terhadap karakteristik dasar senyawa, seperti struktur kimia dan properti fisiknya. Sifat fisikokimia suatu senyawa dievaluasi menggunakan *Lipinski Rule of Five*. *Lipinski Rule of Five* adalah seperangkat aturan yang dikembangkan oleh Christopher A. Lipinski pada tahun 1997 untuk membantu dalam proses penemuan dan pengembangan obat (Wardani, 2012). Prediksi *Lipinski Rule of Five* dilakukan untuk mengetahui profil fisikokimia dari senyawa yang akan diuji agar dapat ditentukan kemampuan senyawa uji menjadi obat sediaan oral. Senyawa uji dianalisis melalui situs *SwissADME*. Persyaratan Lipinski terdiri dari berat molekul (BM) idealnya di bawah 500 g/mol, tidak memiliki nilai koefisien partisi (logP)

yang lebih dari 5, jumlah ikatan hydrogen donor maksimal 5, dan ikatan hydrogen reseptor maksimal 10 (Riyaldi et al., 2022). Meskipun disebut sebagai *Rule of Five*, jumlah empat kriteria ini didasarkan pada kelipatan lima. Dengan memenuhi kriteria ini, suatu senyawa biasanya memiliki sifat fisikokimia yang mendukung penyerapan yang baik dalam tubuh ketika dikonsumsi.

Farmakokinetika mengacu pada bagaimana senyawa obat bergerak melalui tubuh, mulai dari absorpsi hingga ekskresi. Prediksi farmakokinetika mencakup proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi), yang memberikan gambaran tentang bagaimana senyawa akan diproses oleh tubuh (Praceka et al., 2022). Parameter yang terkait dengan kemampuan senyawa untuk diserap dalam tubuh meliputi *water solubility* (kelarutan air), *GI Absorption* (Absorpsi di saluran gastrointestinal), *Caco-2 Permeability*. Setelah di serap, penting untuk memprediksi bagaimana senyawa didistribusikan dalam tubuh meliputi *Blood-Brain Barrier* (BBB) *Permeability*, dan *P-glycoprotein* (P-gp) Substrate/Inhibitor. Parameter metabolisme memperkirakan bagaimana senyawa akan dimetabolisme di tubuh, terutama oleh enzim hati yaitu CYP450 Inhibition. Eksresi merujuk pada bagaimana senyawa dikeluarkan dari tubuh, terutama melalui ginjal dan hati.

2.1.6 Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan untuk penilaian senyawa yang akan digunakan sebagai kandidat obat. Tujuan dilaksanakannya prediksi toksisitas adalah untuk mengetahui toksisitas serta resiko-resiko yang dapat muncul dari senyawa dan bisa memberikan dampak pada manusia. Prediksi toksisitas pada penelitian ini menggunakan *ProTox-II*. *ProTox-II* merupakan laboratorium virtual untuk prediksi toksisitas pada molekul kecil. Prediksi toksisitas pada suatu senyawa dikategorikan menjadi beberapa kelas seperti berikut: Kelas I; fatal saat tertelan ($LD_{50} \leq 5$), Kelas II; fatal jika tertelan ($5 < LD_{50} \leq 50$), Kelas III; beracun bila tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300$), Kelas IV; berbahaya saat tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000$), Kelas V; mungkin berbahaya bila tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000$), Kelas VI; tidak beracun ($LD_{50} > 5000$). *Lethal Dose 50* (LD_{50}) ialah dosis dalam satuan milligram per kilogram hewan uji yang dapat membunuh 50% dalam jangka waktu tertentu. Semakin rendah kelasnya, semakin beracun senyawa tersebut, dan semakin tinggi

kelasnya, semakin aman senyawa tersebut. Sebagai kandidat obat, setidaknya harus berada di kelas 4 dan 5 (Nursanti, 2021).

2.1.7 Basis Data dan Perangkat Lunak

Untuk melakukan teknik *molecular docking* diperlukan basis data yang berisi struktur 3D protein dan senyawa, serta perangkat lunak khusus untuk melakukan proses docking dan analisis hasil. Basis data adalah kumpulan informasi yang di simpan di dalam komputer secara sistematis sehingga dapat diperiksa menggunakan program komputer untuk memperoleh informasi dari basis data tersebut (Sukmawati, 2015). Basis data yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1) *Protein Data Bank (PDB)*

molecular docking memerlukan protein yang dapat ditemukan pada *data base Research Collaboration Struktural Bioinformatik Protein Data Bank (RCSB PDB)*. Kolaborasi penelitian untuk bank data protein bioinformatika merupakan kumpulan struktur tiga dimensi protein, DNA, dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan *x-ray crystallography* atau *NMR spektroskopi*. Sumber utama untuk data struktur protein terdapat pada PDB yang tersedia dalam situs (<https://rcsb.org/>). Situs ini dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB)* dan dapat dinyatakan sebagai arsip data struktural tunggal di dunia (Wahyuni, 2022).

2) *PubChem*

PubChem adalah salah satu basis data kimia yang dapat diakses secara publik, menyediakan beragam informasi yang sangat berguna untuk penelitian ilmiah di berbagai bidang seperti kimia, biologi (Kondoy et al., 2023). Basis data ini menyimpan informasi dalam beberapa kategori penting, masing-masing berkontribusi terhadap pemahaman mendalam tentang senyawa kimia dan interaksi biologis mereka. Salah satu kategori utama di *PubChem* adalah *substance*, yang mencakup informasi tentang struktur kimia yang di sintesis dari suatu zat. Kategori ini menyediakan detail seperti nama senyawa, struktur 2D

dan 3D, sifat fisikokimia, dan berbagai dentifer lain yang berguna untuk identifikasi dan karakterisasi senyawa.

3) *Swiss-Model*

Swiss-Model adalah server otomatis untuk pemodelan komparatif struktur 3 dimensi protein. Pemodelan protein target dianalisis secara *in silico* dapat menyediakan informasi dalam memahami karakter, sifat dan interaksi protein di tingkat molecular. Pemodelan dilakukan melalui pendekatan homologi menggunakan *Swiss-Model*. Memasukkan sequence protein target pada upload target *sequence* file kemudian memilih *build model* untuk mendapatkan hasil prediksi protein target. Model yang dipilih sesuai parameter *Quality Model Energy Analysis* (QMEAN), dan *Global Model Quality Estimation* (GMQE). Pemilihan template dengan identity diatas 50% menjadi pilihan utama dalam memprediksi struktur tiga dimensi protein, karena jika identity antara target dengan template hanya berkisar 30-50% maka strukttur prediksi masih sangat jauh dari strukturnya. Hasil pemodelan dilakukan dengan memilih template yang memiliki nilai *identity* tertinggi akan mengurangi kesalahan dalam memprediksi struktur tiga dimensi protein target (Suprianto., 2021).

Perangkat lunak untuk *molecular docking* adalah program komputer yang dirancang khusus untuk memfasilitasi simulasi interaksi molekuler antara molekul target (protein) dan molekul obat (ligan). Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1) *PyRx*

PyRx merupakan sebuah *software* yang digunakan untuk mereaksikan suatu senyawa dengan ligannya. Reaksi yang disebut *docking* senyawa dilakukan dalam *software* ini. *Docking* adalah proses interaksi suatu senyawa reseptor dengan senyawa lain. Tujuan dari docking ini untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan interaksi yang terjadi dari kedua senyawa ata lebih.

Selain proses *docking*, *software PyRx* juga memiliki fitur *Binding affinity*. *Binding affinity* atau afinitas pengikatan merupakan angka yang menunjukkan seberapa besar *energy* yang dibutuhkan suatu senyawa atau reseptor untuk saling berikatan. Semakin besar atau semakin positif *binding affinity* suatu senyawa terhadap reseptor, maka semakin sulit keduanya untuk saling berikatan. Sedangkan semakin rendah atau semakin negatif *binding affinity* suatu senyawa terhadap reseptor akan semakin mudah untuk keduanya saling berikatan. Hal ini disebabkan *energy* yang dibutuhkan suatu senyawa untuk saling berikatan sangat rendah, jadi mudah bagi keduanya saling berikatan tanpa mengeluarkan banyak energi untuk saling berinteraksi (Khalil, 2023)

2) *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*

BIOVIA Discovery Studio Visualizer merupakan perangkat lunak yang dapat digunakan untuk visualisasi struktur molekul agar dapat dilihat gambaran yang interaktif dari struktur tersebut. Pada penelitian ini *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* Digunakan untuk membersihkan molekul air dan native ligan pada reseptor untuk mendapatkan reseptor murni serta visualisasi hasil docking. Hasil *docking* dengan pose terbaik dianalisa menggunakan software ini, parameter yang dianalisis meliputi residu asam amino, ikatan hydrogen, konstanta inhibisi produksi dan energi bebas ikatan serta nilai konstanta inhibisi dari ligan.(Rahadian, 2023).

2.1.9 Ligan dan Reseptor

Ligan dalam biokimia dan farmakologi adalah zat (biasanya molekul kecil), yang membentuk kompleks kimia dengan biomolekul untuk melayani tujuan biologis. Dalam arti yang lebih sempit, ligan adalah molekul pemicu sinyal yang terikat ke sebuah daerah ikatan pada protein target. Ikatan ini terjadi oleh gaya antarmolekul, seperti ion, ikatan hydrogen, dan gaya van der Waals (Gibson, 2012). Ligan yang digunakan pada penelitian ini yaitu senyawa bioaktif dalam gula aren hasil GC-MS, yang memiliki manfaat sebagai antihipertensi. Dalam biokimia dan farmakologi, reseptor adalah molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel. Ketika sinyal kimia tersebut berikatan dengan reseptor, terjadi beberapa bentuk respons seluler, seperti perubahan aktivitas listrik sel. Reseptor dapat berlokasi di

membran sel, sitoplasma, dan nukleus. Molekul yang berikatan dengan reseptor disebut ligan, yang berupa peptida, neurotransmitter, hormon, obat, atau toksin. Dalam pengobatan hipertensi, reseptor terletak pada pembuluh darah dan jaringan tubuh yang terlibat dalam regulasi tekanan darah. Terdapat beberapa jenis reseptor yang berperan dalam pengobatan hipertensi. Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *angiotensin converting enzyme (ACE)*. *Angiotensin converting enzyme (ACE)* bekerja dengan cara menghambat enzim khusus untuk memproduksi hormon angiotensin II, yaitu hormon yang dapat memicu penyempitan pembuluh darah. Dengan begitu, pembuluh darah melebar, aliran darah dapat lebih lancar, dan tekanan darah dapat menurun (Pane, 2021).

2.1.9 Suplemen Bahan Ajar

Suplemen bahan ajar digunakan dalam proses pembelajaran untuk melengkapi bahan ajar yang telah ada (Novianti, 2021). Dengan adanya suplemen bahan ajar dapat membantu proses pembelajaran menjadi efektif dapat memahami materi dengan baik. Booklet dapat menjadi sumber bahan ajar untuk proses pembelajaran sehingga meningkatkan efektivitas peserta didik. Booklet merupakan buku yang memiliki ukuran kecil dengan ketebalan yang tipis dan penyajian informasi di dalamnya dilengkapi dengan gambar-gambar (Putri, 2022). Kelebihan booklet yaitu kemasannya yang berukuran kecil serta tipis, sehingga praktis, sederhana, dan fleksibel dengan penyajian informasi yang didalamnya ringkas, sistematis, dan dilengkapi gambar yang dapat membantu memahami konsep maupun fakta, sekaligus memberikan minat dan kesenangan dalam mempelajarinya. Hasil penelitian ini akan disajikan dalam bentuk *booklet* yang dapat digunakan sebagai bahan ajar atau sumber referensi khususnya untuk mata kuliah Bioinformatika dan panduan *molecular docking* sebagai upaya untuk memperkenalkan pembelajaran bioinformatika yang merupakan kebutuhan ilmu biologi modern saat ini, dapat digunakan di jenjang sekolah menengah atas, perguruan tinggi serta guru biologi untuk meningkatkan kompetensi.

2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Putri et al. (2020), menyebutkan bahwa bagian-bagian tanaman aren mengandung senyawa bioaktif

seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, galaktomanan, dan fenol yang bertindak sebagai antioksidan. Selain itu, hasil penelitian yang dilakukan oleh Teniwut (2023) terkait gula aren berperan penting dalam menjaga kerja jantung dan pembuluh darah. Oleh karena itu gula aren dapat dijadikan opsi pemanis alami bagi penderita tekanan darah tinggi (hipertensi). Namun meskipun gula aren mengandung sejumlah nutrisi sehingga bisa dikatakan lebih sehat dibandingkan dengan gula lainnya tetap disarankan mengonsumsi gula aren dalam batas yang wajar. Anjuran konsumsi gula harian orang dewasa tidak lebih dari 30gram atau 7 sendok perhari, anak 2-10 tahun berkisar di rentang 19-24gram atau 4-6 sendok teh perhari. Gula aren banyak digunakan dalam ramuan tradisional, yang menunjukkan khasiatnya sebagai obat penurunan demam dan sakit perut. Ini mengindikasikan bahwa gula aren memiliki potensi terapeutik yang lebih luas, termasuk efek antihipertensi. Gula aren kaya akan kandungan kalium, yang berperan penting dalam menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah. Kalium diketahui dapat membantu menurunkan tekanan darah sehingga dikatakan gula aren memiliki efek antihipertensi.

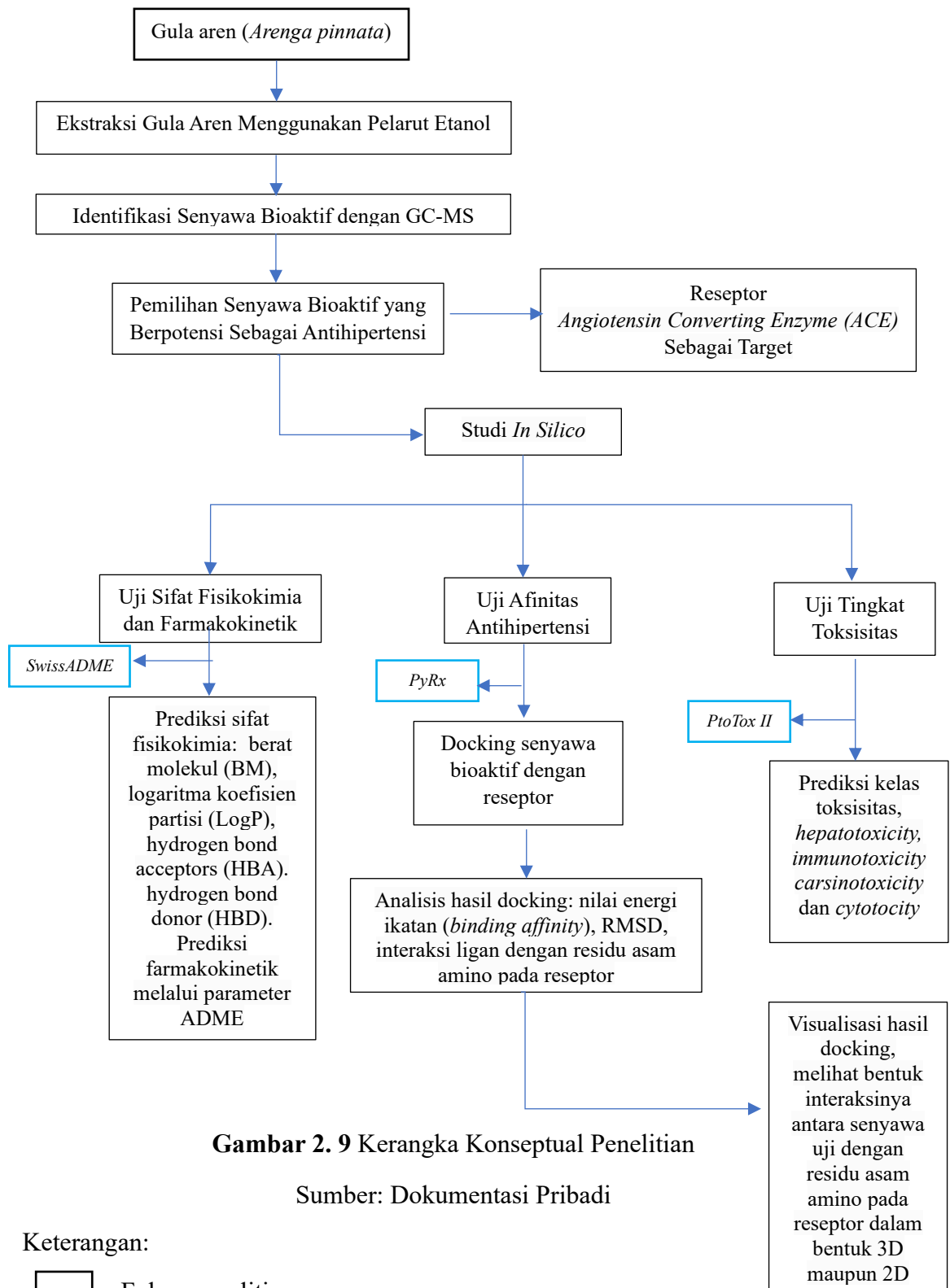
Hasil penelitian oleh (Meutia et al., 2019) menunjukkan bahwa penambahan gula aren pada joruk ikan ocil dapat mempengaruhi aktivitas enzim ACE yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah. Dengan menghambat aktivasi ACE, gula aren berpotensi menurunkan tekanan darah. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan Agus et al. (2022) terkait Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang mampu merubah peptida angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat penyebab hipertensi. Fukoidan (4,5-dihydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-yl hydrogen sulfate) adalah salah satu senyawa kimia polisakarida yang banyak terkandung dalam rumput laut dan dilaporkan mempunyai kemampuan dalam menghambat ACE secara *in vitro*.

2.3 Kerangka Konseptual

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang memerlukan pengobatan efektif. Pengobatan hipertensi yang ada sering memiliki efek samping, sehingga diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman. Senyawa

bioaktif dari bahan alami seperti gula aren berpotensi menjadi agen antihipertensi. Gula aren mengandung senyawa bioaktif yang diduga memiliki aktivitas farmakologis, termasuk sebagai antihipertensi. Senyawa tersebut harus diidentifikasi dan dianalisis untuk memahami potensi terapeutiknya. Untuk mengetahui senyawa bioaktif pada gula aren adalah dengan menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Teknik ini memungkinkan identifikasi dan karakterisasi komponen kimiawi dari gula aren. Setelah senyawa bioaktif teridentifikasi melalui GC-MS, teknik *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi senyawa tersebut dengan target molekuler yang berperan dalam regulasi tekanan darah, yaitu enzim *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE).

Pada penelitian ini dilakukan beberapa pengujian yang akan dilakukan yaitu pengujian afinitas antihipertensi, fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif gula aren yang berpotensi sebagai antihipertensi, dan pengujian toksisitasnya. Pengujian afinitas antihipertensi merupakan proses pengujian afinitas antara senyawa yang terdapat pada gula aren dengan reseptor melalui *docking*. Proses *docking* menggunakan aplikasi *PyRx*. Hasil *docking* kemudian dianalisis dengan melihat nilai energi afinitas, *RMSD*, ikatan hydrogen dan kesamaan residu asam amino antara senyawa uji dengan senyawa pembanding (captopril). Hasil *docking* dengan pose terbaik dianalisa menggunakan software ini, parameter yang dianalisis meliputi residu asam amino, ikatan hydrogen, konstanta inhibisi produksi dan energi bebas ikatan serta nilai konstanta inhibisi dari ligan menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer*. Kemudian dilakukan prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa uji gula aren dengan menggunakan *webserver SwissADME* dimana prediksi tersebut mengacu pada aturan kemiripan obat yaitu *Lipinski rule of five*. Pengujian tingkat toksisitas senyawa uji menggunakan *webserver ProTox II* dengan melihat parameter kelas toksistas, *hepatotoxicity*, *immunotoxicity*, *carsinotoxcity* dan *cytotoxicity*.



2.4 Pertanyaan Penelitian

Agar penelitian yang dilakukan lebih jelas dan terarah maka diperlukan pertanyaan penelitian, berikut beberapa pertanyaan yang dapat diambil oleh penulis dari penelitian ini diantaranya sebagai berikut:

- 1) Apakah senyawa bioaktif pada gula aren (*arenga pinnata*) memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap enzim *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berdasarkan analisis *in silico*?
- 2) Bagaimana prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif dari gula aren untuk menghambat enzim *ACE* berdasarkan analisis *in silico*?
- 3) Bagaimana hasil prediksi toksitas senyawa bioaktif dari gula aren dalam tubuh manusia berdasarkan analisis *in silico*?