SKRIPSI

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF SELEDRI (*Apium graveolens*) SEBAGAI KANDIDAT *INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME* (ACE) PADA HIPERTENSI

Disusun dan Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Meraih Gelar Sarjana Farmasi Universitas Megarezky

BRIGITA DWI NOVYANTI

NIM : D1B122260

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan Judul:

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF SELEDRI (*Apium graveolens*) SEBAGAI KANDIDAT *INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME* (ACE) PADA HIPERTENSI

Telah disetujui untuk dipertahankan di hadapan

Tim Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

Pada hari Jumat tanggal 26 Juni 2026

Pembimbing I	Pembimbing II
apt. Habiburrahim B. S.Si., M.Si	**Dr. apt. Mansur Ibrahim, S.Si., M.Kes**
NUPTK. 5938770671130462	**NUPTK. 8044750651130193**

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Dr. apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si

NUPTK. 6554769670230252

HALAMAN PENGESAHAN

Pada hari ini Jumat tanggal 26 bulan Juni tahun 2026, bertempat di Laboratorium Teknologi Farmasi, Universitas Megarezky, telah dilaksanakan Ujian Skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Program Sarjana Farmasi terhadap mahasiswa atas nama:

Nama : Brigita Dwi Novyanti

Nim : D1B122260

Jenjang : Strata 1

Judul Skripsi : **STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF SELEDRI (*Apiumgraveolens*) SEBAGAI KANDIDAT *INHIBITOR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME* (ACE) PADA HIPERTENSI**

Yang telah diuji oleh Tim Penguji Skripsi, sebagai berikut:

Tim Penguji	**Tanda Tangan**
1. apt. Habiburrahim B. S.Si., M.Si	(……..……..……..)
2. Dr. apt. Mansur Ibrahim, S.Si., M.Kes	(……..……..……..)
3. apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm	(……..……..……..)

Mengetahui,

Dekan	Ketua Program Studi
Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si	**Dr. apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si**
NUPTK. 6455757658230153	**NUPTK. 6554769670230252**

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul: "Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Seledri (*Apium graveolens*) sebagai Kandidat *Inhibitor Angiotensin-Converting Eenzyme* (ACE) pada Hipertensi**"** untuk mencapai gelar Sarjana pada program Studi S1 Farmasi Universitas Megarezky Makassar.

Penyusunan Skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky Makassar. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak, Skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan penuh rasa hormat dan cinta, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada orang tua tercinta bapak Petrus Sapan Tanan dan ibunda Rosalina, yang senantiasa mendoakan, mendampingi, serta memberikan semangat, kasih sayang, dan dukungan moril maupun materil tanpa henti. Tanpa keikhlasan dan doa dari Bapak dan Ibu, penyusunan Skripsi ini tidak akan pernah terwujud.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Dr. H. Alimuddin, SH., MH., M.Kn sebagai Pembina Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas arahan dan pembinaan yang senantiasa menjadi fondasi dalam pengembangan institusi dan mahasiswa.

2. Ibu Alm. Hj. Suryani, SH., MH sebagai Pendiri Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dedikasi dan kontribusi luar biasa dalam mendirikan lembaga pendidikan yang menjadi wadah pengembangan ilmu dan karakter.
3. Bapak Moch. Noer Alim Qolby, S.H., LLM Sebagai Ketua Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dukungan dan kebijakan strategis yang memfasilitasi proses pendidikan dan penelitian secara berkelanjutan.
4. Bapak Prof. Dr. Anwar Ramli, SE., M.Si sebagai Rektor Universitas Megarezky, atas motivasi dan arahannya dalam membangun budaya akademik yang unggul dan berdaya saing.
5. Ibu Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si sebagai Dekan Fakultas Farmasi, atas kesempatan dan dukungan yang diberikan selama masa studi.
6. Ibu Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si sebagai Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, atas bimbingan akademik yang berkelanjutan dan inspiratif.
7. Dosen Pembimbing I Bapak apt. Habiburrahim B, S.Si., M.Si dan Dosen Pembimbing II Bapak Prof Dr. apt. Mansur Ibrahim, S.Si., M.Kes yang telah memberikan arahan, saran, dan evaluasi dalam penyusunan Skripsi ini dengan penuh kesabaran dan keikhlasan.
8. Dosen Penguji Ibu apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm yang telah memberikan kemudahan dalam menyelesaikan pendidikan saya.
9. Ibu apt. Fitriani Fajri Ahmad, S.Farm., M.Si sebagai Pembimbing Akademik (PA), atas pendampingan dan bimbingan akademik selama masa studi penulis.

10. Seluruh Dosen dan Staf Akademik Universitas Megarezky, atas ilmu, perhatian, dan pelayanan yang diberikan selama proses studi.
11. Kepada kakak Prasetyo Silvinus Tanan, adik Dirga Angelyn Trisnawati, serta seluruh keluarga besar penulis atas segala perhatian, pengorbanan, kasih sayang serta doanya yang luar biasa selama ini sehingga penulis mampu menyelesaikan Skripsi ini.
12. Kepada sahabat Lusiana Sisilia Feninlambir, Yunita R. Hadapan, Widya Darwis, Agnes Grace Marchella Mawa, dan Yermina Sara Renleuw yang selalu mensuport Penulis dalam proses menyelesaikan Skripsi ini.
13. Kepada teman-teman Asisten Laboratorium Farmakologi yang telah membersamai penulis dalam proses menyelesaikan Skripsi ini.
14. Teman-teman seperjuangan khususnya Pharmacy E 2022 dan In silico Squad dan semua pihak yang turut membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan Skripsi ini di masa mendatang. Akhir kata, semoga Skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca, serta menjadi kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 22 Mei 2026

Brigita Dwi Novyanti

ABSTRAK

BRIGITA DWI NOYANTI (NIM D1B122260). Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Seledri (*Apium graveolens*) sebagai Kandidat *Inhibitor Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) pada Hipertensi (dibimbing oleh Habiburrahim Burhanuddin dan Mansur Ibrahim).

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah. Seledri (*Apium graveolens*) mengandung beberapa senyawa bioaktif dengan aktivitas antihipertensi yang potensial. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif seledri sebagai ACE inhibitor menggunakan pendekatan *in silico*. Senyawa yang diuji meliputi apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin, dengan captopril sebagai kontrol. Metode yang digunakan adalah molecular docking terhadap reseptor ACE (PDB ID: 2X8Z), validasi RMSD, visualisasi interaksi molekuler, prediksi ADMET, dan evaluasi *Lipinski's Rule of Five*. Hasil docking menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai *binding affinity* lebih negatif dibandingkan captopril (-6,0 kcal/mol), dengan nilai terbaik pada apiin (-10,9 kcal/mol), diikuti quercetin dan luteolin (-8,5 kcal/mol), apigenin (-8,2 kcal/mol), serta 3-n-butylphthalide (-6,3 kcal/mol). Nilai RMSD seluruh ligan berada di bawah 2 Å. Sebagian besar senyawa menunjukkan profil ADMET dan *Lipinski* yang cukup baik. Dengan demikian, senyawa bioaktif seledri berpotensi sebagai kandidat ACE inhibitor, namun masih memerlukan validasi lanjutan melalui uji in vitro dan in vivo.

Kata Kunci: ACE Inhibitor, ADMET, *Apium graveolens*, Hipertensi, In Silico, Molecular Docking

ABSTRACT

BRIGITA DWI NOYANTI (NIM D1B122260). *In Silico Study of Bioactive Compounds from Celery (Apium graveolens) as Candidate Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) in Hypertension (supervised by Habiburrahim Burhanuddin and Mansur Ibrahim).*

Hypertension is a chronic disease associated with increased angiotensin-converting enzyme (ACE) activity, which plays an important role in blood pressure regulation. Celery (Apium graveolens) contains bioactive compounds with potential antihypertensive effects. This study evaluated the potential of celery bioactive compounds as ACE inhibitors using an in silico approach. The tested compounds were apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, and luteolin, with captopril as the control. Methods included molecular docking against the ACE receptor (PDB ID: 2X8Z), RMSD validation, molecular interaction analysis, ADMET prediction, and Lipinski's Rule of Five evaluation. Docking results showed that all compounds had lower binding affinity values than captopril (-6,0 kcal/mol), with apiin showing the best value (-10,9 kcal/mol), followed by quercetin and luteolin (-8,5 kcal/mol), apigenin (-8,0 kcal/mol), and 3-n-butylphthalide (-6,3 kcal/mol). All ligands showed RMSD values below 2 Å. Most compounds exhibited favorable ADMET and Lipinski profiles. Therefore, celery bioactive compounds have potential as ACE inhibitor candidates, although further in vitro and in vivo validation is required.

Keywords: *ACE Inhibitor, ADMET, Apium graveolens, Hypertension, In Silico, Molecular Docking*

DAFTAR ISI

Halaman

SKRIPSI ..... **i**

HALAMAN PERSETUJUAN ..... **ii**

HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**

KATA PENGANTAR ..... **iv**

ABSTRAK ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

DAFTAR ISI ..... **ix**

DAFTAR TABEL ..... **xi**

DAFTAR GAMBAR ..... **xii**

DAFTAR SINGKIATAN ..... **xiii**

BAB I PENDAHULUAN **1**

A. Latar Belakang 1

B. Rumusan Masalah 5

C. Tujuan Penelitian 5

D. Manfaat Penelitian 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **7**

A. Hipertensi 7

B. Klasifikasi Obat Antihipertensi 11

C. Reseptor 14

D. *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) 15

E. Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) 19

F. Senyawa Aktif Seledri 21
G. *Molecular Docking*/*In Silico* 27
H. Kerangka Konsep 29
I. Kerangka Teori 30
BAB III METODOLOGI PENELITIAN 31
A. Jenis Penelitian 31
B. Waktu dan Tempat Penelitian 31
C. Alat dan Bahan 31
D. Prosedur Penelitian 32
E. Pengumpulan dan Analisis Data 36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 37
A. HASIL 37
B. PEMBAHASAN 56
BAB V PENUTUP 68
A. KESIMPULAN 68
B. SARAN 69
DAFTAR PUSTAKA 70
LAMPIRAN 77
SKEMA KERJA 80

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1: Daftar senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) 37

Tabel 4.2: Nilai *binding affinity* ligand uji terhadap reseptor ACE..... 38

Tabel 4.3: Hasil validasi RMSD ligand uji 39

Tabel 4.4: Interaksi asam amino *native ligand* captopril terhadap reseptor ACE . 40

Tabel 4.5: Interaksi asam amino ligand uji apigenin terhadap reseptor ACE 42

Tabel 4.6: Interaksi asam amino ligand uji apiin terhadap reseptor ACE..... 44

Tabel 4.7: Interaksi asam amino ligand uji 3-n-butylphthalide terhadap reseptor ACE..... 46

Tabel 4.8: Interaksi asam amino ligand uji quercetin terhadap reseptor ACE 47

Tabel 4.9: Interaksi asam amino ligand uji luteolin terhadap reseptor ACE..... 49

Tabel 4.10: Jenis interaksi residu asam amino yang sering terjadi 51

Tabel 4.11: Hasil prediksi absorbsi senyawa uji 52

Tabel 4.12: Hasil prediksi distribusi senyawa uji..... 53

Tabel 4.13: Hasil prediksi metabolisme senyawa uji 53

Tabel 4.14: Hasil prediksi ekskresi senyawa uji 54

Tabel 4.15: Hasil prediksi toksisitas senyawa uji..... 54

Tabel 4.15: Hasil prediksi *lipinski's rule of five* senyawa uji 55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Lokasi kerja penghambat ACE dan penyekat reseptor angiotensin II 15

Gambar 2.2: Struktur 3D ACE-Captopril PDB 17

Gambar 2.3: Seledri (*Apium graveolens L.*) 19

Gambar 2.4: Struktur senyawa apigenin 22

Gambar 2.5: Struktur senyawa apiin 23

Gambar 2.6: Struktur senyawa 3-n-butylphthalide 24

Gambar 2.7: Struktur senyawa quercetin 25

Gambar 2.8: Struktur senyawa luteolin 26

Gambar 2.9: Kerangka konsep 29

Gambar 2.10: Kerangka teori 30

Gambar 4.1: Visualisasi 2D *native ligand* captopril terhadap reseptor ACE 40

Gambar 4.2: Visualisasi 2D ligand uji apigenin terhadap reseptor ACE 42

Gambar 4.3: Visualisasi 2D ligand uji apiin terhadap reseptor ACE 43

Gambar 4.4: Visualisasi 2D ligand uji 3-n-butylphthalide terhadap reseptor ACE 45

Gambar 4.5: Visualisasi 2D ligand uji quercetin terhadap reseptor ACE 47

Gambar 4.6: Visualisasi 2D ligand uji luteolin terhadap reseptor ACE 48

Gambar 4.7: Diagram jenis interaksi residu asam amino yang terjadi 50

Gambar 4.8: Diagram interaksi residu asam amino yang berikatan dengan reseptor ACE 51

DAFTAR SINGKATAN

2D	: 2 Dimensi
ACEI	: *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*
ADMET	: Absorbsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas
ARB	: *Angiotensin Receptor Blocker*
BBB	: *Blood-Brain Barrier*
Caco-2	: *Human Colon Adenocarcinoma*
CCB	: *Calcium Channel Blocker*
CLTOT	: *Total Clearance*
CNS	: *Central Nervous System*
CYP	: *Cytochrome*
CYP2D6	: *Cytochrome P450 2D6*
CYP3A4	: *Cytochrome P450 3A4*
FDA	: *Food and Drug Administration*
HIA	: *Human Intestinal Absorpsi*
hERG	: *Human ether-a-go-go related gene*
JNC	: *Joint National Commite*
LD50	: *Lethal Dose 50*
MTD	: *Maxium Tolerated Dose*
MRTD	: *Maximum Recommended Tolerated Dose*
NBP	: 3-N-Butylphthalide
OBA	: Obat Bahan Alam
PDB	: *Protein Data Bank*

PkCSM : *Pharmacokinetics and Toxixity Prediction System Modeling*

PCO : *Potasium Channel Openers*

PubChem : *Public Chemical Database*

PyMOL : *Python-based Molecular Visualization System*

QSAR : *Quantitative Structure-Activity Relationship*

RAAS : *Renin Angiotensin Aldesteron System*

Renal OCT2 : *Renal Organis Cation Transporter 2*

RMSD : *Root Mean Square Deviation*

SKI : Survei Kesehatan Indonesia

SMILES : *Simplified Molecular Input Line Entry System*

VDss : *Volume of Distribution at Steady State*

WHO : *World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi dikenal sebagai salah satu penyakit kronis tidak menular dan bertanggung jawab sebagai pemicu utama terjadinya penyakit jantung serta stroke. Kondisi ini terjadi saat seseorang mengalami kenaikan tekanan darah melebihi ambang batas wajar yang dapat memicu peningkatan tingkat morbiditas dan angka mortalitas. Tekanan darah sebesar 140/90 mmHg, dengan angka sistolik 140 yang merepresentasikan tahap saat jantung sedang mendorong darah keluar dan angka diastolik 90 yang menandai tahap darah kembali mengalir ke jantung (Wati et al., 2023).

Menurut *Joint National Commite* (JNC) VIII, menyarankan beberapa alternatif pengobatan awal terhadap individu penderita hipertensi tanpa kondisi kesehatan lain, baik pasien yang berusia dibawah 60 tahun maupun diatas 60 tahun yaitu dengan pemanfaatan obat-obatan hipertensi dari kelas diuretik thiazide*, angiotensin receptor blocker* (ARB), *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *calcium channel blocker* (CCB) yang diaplikasikan secara tunggal atau dalam bentuk kombinasi. JNC VIII tidak menyetuji penggunaan obat beta bloker sebagai pilihan terapi utama terkait pengobatan hipertensi karena biayanya yang lebih tinggi dan juga efektivitasnya yang kurang memadai (Malioy & Bertorio, 2024).

Berdasarkan definisinya, obat tradisional yang sekarang dikenal dengan obat bahan alam (OBA) merupakan campuran bahan-bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, sediaan galenik, atau kombinasi dari unsur-unsur tersebut yang

telah digunakan oleh masyarakat secara turun-temurun sebagai penyembuhan dan disesuaikan dengan norma yang berlaku di lingkungan masyarakat. OBA cukup familiar bagi masyarakat dan seringkali merupakan bagian integral dari berbagai praktik pengobatan tradisional di wilayah penelitian (Muhith et al., 2022). Berbagai tanaman obat asli Indonesia diantaranya daun seledri (*Apium graveolens*) dapat digunakan sebagai penatalaksaan hipertensi (Yolanda et al., 2024).

Seledri (*Apium graveolens*) adalah salah satu jenis tanaman yang umum dijumpai di Indonesia dengan cuaca yang sangat sesuai untuk pertumbuhan seledri karena tingkat kelembaban yang tinggi namun suhu yang rendah. Seledri memiliki berbagai manfaat kesehatan, diantaranya sebagai agen antihipertensi (Naqiyya, 2020). Menurut (Handayani et al., 2021), rebusan daun seledri dapat menghambat enzim ACE, memberikan efek dilatasi pada pembuluh darah, dan secara umum mengendalikan tekanan darah.

Tanaman seledri (*Apium graveolens*) dipilih sebagai objek penelitian karena telah lama dimanfaatkan secara tradisional untuk membantu menurunkan tekanan darah. Dari aspek fitokimia, seledri diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis sebagai antihipertensi dan berperan sebagai ACE inhibitor. Seledri juga mudah diperoleh, sering di konsumsi sebagai bahan pangan, serta memiliki tingkat keamanan yang relatif baik. Secara klinis, obat antihipertensi seperti captopril diketahui efektif, namun dapat menimbulkan efek samping salah satunya batuk kering. Hal tersebut mendorong pencarian alternatif dari bahan alam yang berpotensi memberikan efek terapi serupa dengan efek samping yang lebih minimal. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan

menggunakan pendekatan *in silico* untuk mengevaluasi potensi seledri terhadap target protein ACE serta membandingkannya dengan captopril sebagai kontrol, sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai potensinya sebagai alternatif antihipertensi berbasis bahan alam.

Berbagai penelitian mengenai seledri lebih menyoroti dampak keseluruhan dari ekstrak dan berbagai mekanisme, sehingga belum ada pemahaman jelas mengenai peran tiap senyawa bioaktif di dalamnya. Studi *in silico* pada seledri juga pernah membahas sasaran yang berbeda, seperti ACE II untuk kondisi lain, sehingga tidak langsung menjawab sasaran hipertensi yang lebih relevan pada ACE sehingga masih ada peluang besar untuk melakukan *screening* yang lebih teratur pada kelompok senyawa utama seledri dengan membandingkannya terhadap obat standar, serta penyaringan kandidat berdasarkan profil farmakokinetik dan toksisitas.

ACE memiliki posisi krusial di dalam sistem renin angotensin aldesteron (RAAS) yang bertugas mengonversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang berfungsi sebagai vasokontriksi sekaligus terlibat dalam proses pemecahan bradikinin yang berperan sebagai vasodilator. Ketika aktivitas ACE meningkat, hal ini akan meningkatkan produksi angiotensin II yang pada akhirnya mendorong peningkatan hambatan di pembuluh darah, penahanan natrium melalui aldesteron, serta naiknya tekanan darah. Oleh karena itu, ACE dijadikan sasaran utama dalam pengobatan hipertensi dan ini yang menjadi landasan penggunaan obat-obat dari kelompok ACE inhibitor dalam praktik klinis. Pendekatan penelitian yang fokus pada ACE juga sangat sesuai dengan mekanisme biologis hipertensi, sehingga

temuan kandidat penghambat dari bahan alami akan lebih mudah dilanjutkan ke tahap uji coba berikutnya yang relevan.

Studi *in silico* memberikan metode singkat untuk mengevaluasi bagaimana zat-zat tertentu berinteraksi dengan protein target sebelum melakukan uji di laboratorium. *Molecular docking* bisa memprediksi letak ikatan ligan dan menghitung seberapa kuat ikatan ligan dengan bagian aktif protein yang mendukung proses skrining virtual untuk menemukan kandidat dari sekumpulan zat. Penelitian dengan metode ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* dapat menekan waktu dan biaya pengembangan karena peneliti bisa langsung memilih kandidat terbaik sejak awal. Dalam penelitian ini, *docking* terhadap ACE bisa disusul dengan verifikasi internal menggunakan inhibitor standar seperti captopril sebagai pembanding, kemudian dilanjutkan dengan prediksi ADMET (Absorbsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas). Pendekatan ini membuat penelitian lebih terarah karena peneliti bisa fokus pada beberapa senyawa terbaik untuk pengujian lanjutan.

Untuk itu, penelitian ini melakukan studi *in silico* senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) sebagai ACE inhibitor pada hipertensi melalui tahapan identifikasi senyawa kandidat bioaktif, *molecular docking* terhadap ACE, pemeringkatan afinitas ikatan dengan pembanding inhibitor standar, serta penyaringan lanjutan menggunakan prediksi sifat farmakokinetik dan kemanan untuk mendapatkan kandidat paling potensial sebagai dasar penelitian eksperimental berikutnya.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana nilai energi ikatan bebas senyawa bioaktif dari seledri (*Apium graveolens*) terhadap reseptor ACE dibandingkan dengan obat standar captopril sebagai kontrol melalui pendekatan *in silico*?
2. Bagaimana profil ADMET senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) sebagai kandidat ACE inhibitor?
3. Apakah senyawa bioaktif dari seledri (*Apium graveolens*) memenuhi kriteria aturan Lipinski (*Rule of Five*) sebagai kandidat obat oral yang potensial?
4. Bagaimana hasil visualisasi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) dengan sisi aktif ACE dibandingkan dengan captopril?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui dan menganalisis nilai energi ikatan bebas senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) terhadap reseptor ACE serta membandingkannya dengan captopril sebagai kontrol melalui pendekatan *in silico*.
2. Menganalisis profil ADMET senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) guna memprediksi keamanan dan farmakokinetiknya secara *in silico*.
3. Mengevaluasi kesesuaian senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) terhadap aturan Lipinski untuk menilai kelayakan sebagai kandidat obat oral.
4. Mengidentifikasi dan memvisualisasikan interaksi molekuler antara senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) dan residu asam amino pada sisi aktif ACE.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

   Penelitian ini diharapkan dapat menambah kajian ilmiah di bidang kimia medisinal dan bioinformatika terkait potensi senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) sebagai ACE inhibitor melalui pendekatan *in silico*. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan pada tahap *in vitro* maupun *in vivo* dalam pengembangan kandidat obat antihipertensi berbasis bahan alam.

2. Manfaat Praktis

   a. Bagi Masyarakat

      Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang lebih jelas mengenai potensi seledri sebagai terapi komplementer dalam pengelolaan hipertensi. Dengan adanya pendekatat berbasis molekuler, Masyarakat dapat memperoleh pemahaman yang lebih rasional terhadap penggunaan tanaman herbal, sehingga penggunaannya menjadi lebih bijak dan berdasarkan bukti ilmiah.

   b. Bagi Tenaga Kesehatan

      Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi ilmiah bagi tenaga kesehatan, khususnya apoteker dalam memberikan edukasi dan konseling terkait penggunaan obat herbal sebagai terapi pendukung hipertensi. Selain itu, penelitian ini dapat mendukung pengembangan praktik farmasi berbasis bukti serta membuka peluang inovasi formulasi sediaan berbahan alam yang memiliki potensi sebagai ACE inhibitor.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi Hipertensi

Hipertensi atau yang kerap disebut sebagai "*silent killer*" karena penyakit ini umumnya tidak menimbulkan tanda-tanda yang jelas. Banyak orang yang mengidap hipertensi mereka dalam kondisi sehat walaupun tekanan darah mereka sudah melampaui batas normal. Seseorang dapat dikatakan mengalami hipertensi apabila tekanan darah sistoliknya lebih dari 140mmHg dan tekanan darah diastoliknya lebih dari 90mmHg. Tekanan darah sistolik merujuk pada tekanan di dalam pembuluh darah ketika jantung sedang berkontraksi atau berdetak, sedangkan tekanan darah diastolik adalah tekanan dalam pembuluh darah saat jantung berada dalam keadaan istirahat di antara dua denyutan (Zahro et al., 2025).

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), diperkirakan sekitar 972 juta individu di dunia yang mewakili sekitar 26,4% dari keseluruhan penduduk bumi mengidap hipertensi. Jumlah ini diprediksi akan meningkat menjadi 29,2% pada tahun 2025. Dari keseluruhan penderita hipertensi tersebut, sekitar 333 juta tinggal di negara-negara maju, sedangkan sisanya sebanyak 639 juta berada di negara-negara berkembang termasuk Indonesia (Trianaputri & Rantung, 2025). Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) yang dilakukan pada tahun 2023, tercatat bahwa jumlah kasus hipertensi yang terdiagnosis oleh dokter di Indonesia mencapai 638.178 kasus. Provinsi Jawa

Barat mencatatkan prevalensi tertinggi dengan 114.619 kasus, sedangkan Provinsi Papua Selatan memiliki angka paling rendah yaitu 987 kasus.

Hipertensi mampu menyebabkan gangguan pada organ tubuh lainnya, baik melalui mekanisme langsung maupun tidak langsung. Beberapa dampak dan komplikasi yang umum terjadi pada penderita hipertensi adalah stroke hemoragik, gagal ginjal, dan ensefalopati. Penderita hipertensi umumnya akan merasakan berbagai gejala seperti sakit kepala, mimisan, pusing berputar, rasa pegal di area tengkuk, mudah emosi, gangguan penglihatan, mual dan muntah, kesemutan di tangan dan kaki, napas pendek, kejang atau koma, serta nyeri dada (Puspita et al., 2026).

2. Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah secara terus menerus dalam jangka panjang. Perkembangan hipertensi ini melibatkan berbagai mekanisme yang rumit, meliputi faktor genetik, pengaruh lingkungan, serta perubahan pada fungsi tubuh. Berikut adalah beberapa aspek utama dalam patofisiologi hipertensi (Nia et al., 2025):

a. Regulasi Tekanan Darah

Sistem saraf otonom: Ketika sistem saraf simpatis teraktivasi, detak jantung dan kontraksi pembuluh darah akan meningkat, sehingga tekanan darah ikut naik. Sistem Renin-Angiotensin-Aldesteron:

1) Renin yang dihasilkan oleh ginjal mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I yang kemudian diubah lagi menjadi angiotensin II oleh enzim ACE.

2) Angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan merangsang pelepasan hormon tersebut.
3) Aldesteron berfungsi menahan natrium dan cairan dalam tubuh yang mengakibatkan peningkatan volume darah.

b. Faktor Genetik

Kecenderungan genetik dapat memengaruhi cara tubuh seseorang merespons berbagai faktor dari luar serta berperan dalam pengaturan tekanan darah.

c. Faktor Lingkungan

1) Pola makan: Asupan garam yang berlebihan dapat menyebabkan penimbunan cairan dan meningkatkan tekanan darah.
2) Obesitas: Kelebihan berat badan dapat memicu resistensi insulin serta mengaktifkan sistem RAAS.
3) Stress: Tekanan psikologis dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis.

d. Perubahan Vaskular

1) Perubahan struktur pembuluh darah: Tekanan darah yang tinggi dapat menimbulkan perubahan pada struktur dinding pembuluh darah seperti pertumbuhan otot polos dan penebalan arteri.
2) Gangguan fungsi endotel: Endotel yang tidak bekerja dengan optimal dapat menurunkan produksi zat pelebar pembuluh darah seperti *nitric oxide* (NO) yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah.

3. Target Terapi Hipertensi

Tujuan utama dalam penanganan hipertensi adalah mengendalikan tekanan darah tinggi serta mengidentifikasi faktor-faktor risiko lain yang dapat memicu penyakit kardiovaskular seperti gangguan lipid, diabetes, obesitas, dan kebiasaan merokok (Widyastuti et al., 2022). Keberhasilan pengobatan hipertensi dapat dinilai dari kemampuannya mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Berdasarkan pedoman JNC III, target penurunan tekanan darah untuk hipertensi tanpa komplikasi pada pasien berusia <60 tahun adalah <140/90 mmHg, sedangkan untuk pasien berusia >60 tahun adalah <150/100 mmHg (Baroroh et al., 2023).

Terapi lini pertama untuk pasien hipertensi dimulai dengan perubahan gaya hidup seperti menurunkan berat badan, mengurangi konsumsi natrium dan meningkatkan asupan kalium, menerapkan pola makan yang sehat, melakukan aktivitas fisik secara rutin, serta membatasi minuman alkohol. Apabila diperlukan terapi farmakologis, maka obat yang direkomendasikan sebagai pilihan pertama meliputi diuretik tiazid, ACE inhibitor atau ARB, dan CCB. Namun demikian, beta bloker kini tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi utama pada kasus hipertensi tanpa disertai penyakit kardiovaskular (Utami et al., 2025).

B. Klasifikasi Obat Antihipertensi

1. Golongan Obat Antihipertensi

Obat antihipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan cara kerja atau kelompok farmakologinya. Berikut adalah beberapa kelompok obat penurun tekanan darah yang umum digunakan (Haryanto, Usman, et al., 2024):

a. Diuretik: Obat ini bekerja meningkatkan pembuangan natrium dan cairan dari dalam tubuh sehingga volume darah dan tekanan darah berkurang. Kelompok ini terbagi menjadi lima jenis, yaitu diuretik loop (diuretik kuat) yang bekerja di lengkung henle asendens, diuretik tiazid yang bekerja di tubulus distal, diuretik hemat kalium yang bekerja di duktus kolektivus, dan diuretik osmosis yang bekerja di tubulus proksimal, lengkung henle descending dan tubulus kolektivus, serta inhibitor anhydrase karbonat yang bekerja di tubulus proksimal.

b. ACE Inhibitor: Obat ini menghambat enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan bekerja di permukaan sel endothelium.

c. *Angiotensin Receptor Blocker*: Obat ini memblokir reseptor angiotensin II, menghasilkan efek yang sama dengan ACE inhibitor dan bekerja di permukaan sel endothelium.

d. *Beta Blocker*: Obat ini menghambat efek adrenalin, menurukan detak jantung dan mengurangi kontraksi jantung, bekerja di pembuluh darah coroner jantung dan bronkus.

e. *Calcium Channel Blocker*: Obat ini menghambat masuknya kalsium ke dalam sel, mengendurkan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah serta bekerja di saluran kalsium.
f. *Alpha Blocker*: Obat ini memblokir reseptor alpha, menyebabkan pelebaran pembuluh darah, bekerja di sistem saraf simpatis pada pembuluh darah (alfa 1).
g. *Central Alpha Agonist*/*Central Blocker*: Obat ini merangsang reseptor alpha di otak, mengurangi pelepasan zat kimia yang menyempitkan pembuluh darah, bekerja di reseptor alfa 2 adrenergik.
h. *Vasodilator*/*Potasium Channel Openers* (PCO): Obat ini melebarkan pembuluh darah secara langsung dan bekerja di saluran ion kalium.
i. Penghambat Enzim Renin: Obat ini menghambat enzim renin, namun efeknya dalam menurunkan tekanan darah masih kurang memuaskan sehingga penggunaannya dalam praktik sangat terbatas, bekerja di ginjal dengan contoh obat enalkiren.

2. ACE Inhibitor

*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (*ACE Inhibitor) merupakan salah satu golongan obat untuk mengatasi tekanan darah tinggi dan gagal jantung kongestif, bahkan menjadi pilihan utama pengobatan hipertensi pada beberapa kondisi. Berbagai obat antihipertensi dari golongan ACE inhibitor telah tersedia di Indonesia, di antaranya adalah benazepil, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kuinapril, lisinopril, perindopril, ramipril, dan trandolapril. Meskipun demikian, captopril sebagai obat ACE inhibitor yang pertama kali

ditemukan hingga saat ini masih menjadi obat yang paling banyak digunakan untuk menangani hipertensi (Luthfi et al., 2018).

Mekanisme kerja dari obat ACE inhibitor bekerja dengan menghambat enzim ACE sehingga pembentukan angiotensin II berkurang dan kadar bradikinin meningkat. Hal ini menyebabkan pelebaran pembuluh darah, pengurangan volume darah, penurunan tekanan darah, serta penurunan kebutuhan oksigen oleh jantung. Karena mekanisme tersebut, ACE inhibitor banyak digunakan untuk menurunkan tekanan darah dan mengurangi konsumsi oksigen jantung dengan cara menghambat aktivitas sistem RAAS.

Beberapa efek samping yang sering muncul akibat penggunaan ACE inhibitor antara lain hipotensi setelah dosis pertama, gangguan fungsi ginjal, peningkatan kadar kalium dalam darah (hiperkalemia), dan batuk. Efek samping yang lebih jarang terjadi meliputi pembengkakan akibat reaksi alergi (angioedema) dan gangguan fungsi hati. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan ACE inhibitor dapat menyebabkan pertumbuhan gusi berlebihan (*gingival overgrowth*) dan pembengkakan pada lidah. ACE inhibitor juga dikaitkan dengan reaksi merugikan pada janin, sehingga obat ini tidak boleh diberikan kepada ibu hamil. Golongan obat ini termasuk dalam kategori D dalam sistem klasifikasi kehamilan *Food and Drug Administration* (FDA) karena diketahui dapat menyebabkan gangguan seperti hypoplasia tengkorak, tidak ada produksi urin (anuria), tekanan darah rendah, gagal ginjal, hipoplasia paru-paru, kelainan tulang, kekurangan cairan tubuh (oligohidramnion), hingga kematian janin (Haryanto, Salman, et al., 2024).

C. Reseptor

Reseptor merupakan makromolekul atau struktur polimer protein yang terletak pada permukaan maupun di dalam sel, yang memiliki kemampuan untuk berikatan dengan senyawa agonis (ligan) yang memiliki struktur spesifik seperti obat-obatan, neurotransmitter, hormon, limfokin, dan lektin. Senyawa-senyawa tersebut berperan sebagai utusan molekul (*molecular messenger*) yang menghasilkan efek spesifik di dalam sel. Utusan molekul didefinisikan sebagai senyawa, metabolit, atau ion yang mampu meningkatkan maupun menurunkan respons biologis. Bentuk reseptor ini memiliki signifikansi yang tinggi karena menyerupai enzim, reseptor berfungsi melalui peningkatan terhadap senyawa mikromolekul lain (ligan). Gaya antar molekul serta bentuk komplementer menentukan kekuatan ikatan antara reseptor dan ligan yang pada umumnya bersifat *reversible* (Siswandono, 2020).

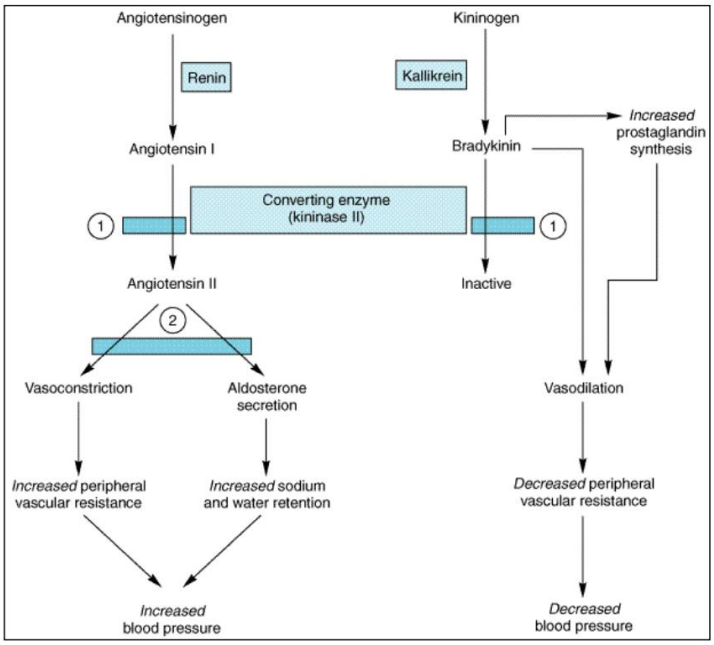
Secara farmakologis, reseptor berperan penting dalam mekanisme kerja obat karena efek farmakodinamik suatu obat ditentukan oleh kemampuan obat tersebut berikatan dengan reseptor targetnya. Ikatan inilah yang dapat menghasilkan aktivasi (agonis), penghambatan (antagonis) atau modulasi aktivitas biologis (Brunton & Knollmann, 2018).

Dalam konteks terapi hipertensi, salah satu target molekuler penting adalah enzim ACE yang secara fungsional bertindak sebagai reseptor sekaligus enzim katalitik dalam sistem RAAS.

D. *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)

1. Struktur dan Fungsi ACE

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) yaitu sebuah metalloprotein yang mengandung zinc, adalah bagian penting dari sistem renin-angiotensin (RAS). Fungsi utama ACE adalah mengubah hormon angiotensin I menjadi angiotensin II yang aktif serta memecah bradikinin (sebagai vasodilator) yang mengakibatkan penyempitan pembuluh darah dan kenaikan tekanan darah (Haryanto, Salman, et al., 2024).



Gambar 2.1 Lokasi kerja penghambat ACE dan penyekat reseptor angiotensin II
Sumber: (Widiasari, 2018)

Renin yang dihasilkan dari korteks ginjal dipicu oleh penurunan tekanan arteri renal, aktivasi sistem saraf simpatis, serta berkurangnya transportasi natrium atau meningkatnya konsentrasi natrium di tubulus renalis distal. Renin berperan dalam mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I yang selanjutnya angiotensin I Sebagian besar diubah oleh ACE yang berada di

endotel menjadi angiotensin II yang kemudian akan diubah menjadi angiotensin III di kelenjar adrenal. Angiotensin II merupakan mediator penting karena memiliki efek menyempitkan pembuluh darah dan menahan natrium. Baik angiotensin II maupun angiotensin III keduanya memicu pelepasan aldosterone. Angiotensin II juga dapat menyebabkan pembesaran otot jantung. Oleh karena itu, obat-obatan dari kelompok ini sangat bermanfaat bagi pasien hipertensi yang mengalami pembesaran ventrikel kiri. Dari jalur ini, terdapat empat kelas obat yang memberikan efek terapi sesuai targetnya, yaitu: ACE inhibitor, bloker reseptor angiotensin, renin inhibitor, dan inhibitor reseptor aldesteron. Inhibitor reseptor aldesteron juga mempunyai efek diuretik dan termasuk dalam kelompok diuretik hemat kalium. Selain itu, beta-blocker juga diketahui dapat menurunkan sekresi renin (Mayangsari & Lestari, 2019).

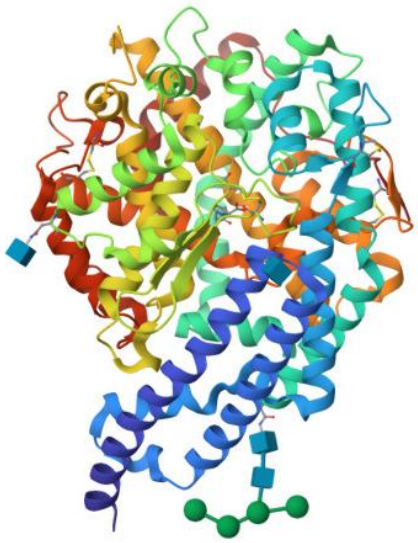
2. Mekanisme ACE dalam Hipertensi

Enzim ACE memiliki fungsi fisiologis yang sangat penting dalam mengatur tekanan darah. Ketika darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati, zat ini kemudian diubah menjadi angiotensin I oleh hormon renin. Setelah itu, angiotensin I dikonversi menjadi angiotensin II oleh ACE yang sebagian besar terdapat di paru-paru. Angiotensin II memiliki peran kunci dalam meningkatkan tekanan darah melalui dua mekanisme utama, yaitu meningkatkan pelepasan hormon antidiuretik (ADH) serta memicu rasa haus dan merangsang pelepasan aldosterone dari korteks adrenal (Rompas & Jamaluddin, 2025).

ACE Inhibor bekerja dengan cara menghambat enzim ACE, sehingga proses perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II tidak berlangsung. Akibatnya,

angiotensin II tidak terbentuk dan efek vasokontriksi tidak terjadi. Melalui mekanisme penghambatan ini, terjadi vasodilatasi sekaligus penurunan produksi aldosterone. Vasodilatasi ini menyebabkan tekanan darah menjadi lebih rendah. Sementara itu, berkurangnya kadar aldosterone mengakibatkan peningkatan penyerapan Kembali air dan natrium oleh ginjal yang menyebabkan kalium tertahan di dalam tubuh (Purwaningtyas & Barliana, 2021).

3. Struktur Molekuler ACE untuk *Molecular Docking*



Gambar 2.2 Struktur 3D ACE-Captopril PDB
Sumber: PubChem

Struktur 3D ACE sudah dapat diakses melalui Protein Data Bank (PDB) dan menjadi landasan penting dalam penelitian *molecular docking*. Salah satu struktur yang sering digunakan adalah PDB ID 2X8Z, yang berhasil diperoleh menggunakan teknik kristalografi sinar-X dengan resolusi tinggi. Struktur ini menggambarkan domain katalik ACE manusia, Dimana ion Zn^{2+} terletak di bagian aktif enzim. Informasi struktur tersebut bisa dilihat langsung disitus RCSB Protein Data Bank dan dimanfaatkan sebagai reseptor dalam simulasi

docking untuk menguji afinitas serta orientasi ligan berikatan dengan enzim target.

Secara struktural, ACE mempunyai celah katalik (*active site cleft*) yang cukup dalam dan sempit sehingga menjadi tempat berikatannya substrat maupun inhibitor (Brew, 2003). Area aktif enzim ini ditandai dengan adanya motif konservatif HEMGH (*Histidine-Glutamate-Methionine-Glycine-Histadine*) yang bertanggung jawab dalam mengkoordinasikan ion Zn^{2+} melalui residu histidin bersamaan dengan residu glutamat yang menjalankan fungsi katalitis. Keberadaan ion Zn^{2+} ini sangat penting karena perannya sebagai kofaktor dalam proses pemecahan ikatan peptida (Acharya et al., 2003). Selain residu yang mengikat seng tersebut, terdapat beberapa residu lainnya seperti tirosin, lisin, dan alanin yang memiliki peran dalam membentuk ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik dengan ligan (Jobe et al., 2023). Keberadaan ion logam bersama dengan residu polar di *active site* menjadikan area ini sebagai fokus utama dalam menetapkan *grid box* saat melakukan *molecular docking*, karena interaksi di wilayah tersebut sangat menentukan nilai energi ikatan dan stabilitas kompleks yang terbentuk.

Interaksi antara ACE dengan inhibitor standar captopril telah banyak dipelajari melalui berbagai penelitian kristalografi, dan hasil studinya sering dijadikan sebagai acuan dalam dalam memvalidasi metode *docking*. Menurut (Acharya et al., 2003), captopril merupakan ACE inhibitor generasi pertama yang memiliki gugus tiol (-SH) yang mampu berikatan langsung dengan ion Zn^{2+} di bagian katalitik enzim, sehingga membentuk ikatan koordinasi yang sangat

kuat. Selain itu, captopril juga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu aktif serta mengalami interaksi hidrofobik di area *binding pocket*. Kombinasi kedua pola inilah yang menghambat proses konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang pada akhirnya menyebabkan penurunan tekanan darah. Struktur kompleks ACE-captopril yang tersimpan di PDB umumnya dimanfaatkan sebagai kontrol positif dalam berbagai studi *docking* untuk mengevaluasi akurasi metode yang digunakan dengan cara membandingkan orientasi ligan serta nilai *root mean square deviation* (RMSD) yang dihasilkan.

Keberadaan struktur kristal beresolusi tinggi seperti PDB ID 2X8Z dan didukung dengan informasi lengkap mengenai residu *active site* serta bagaimana interaksi *inhibitor* standar menjadikan ACE sebagai target molekuler yang sangat tepat untuk dikaji melalui pendekatan *in silico* berupa *molecular docking*. Pendekatan ini sangat bermanfaat dalam upaya menemukan kandidat obat antihipertensi baru.

E. Tanaman Seledri (*Apium graveolens*)

1. Klasifikasi dan Morfologi Tanaman

Berdasarkan taksonominya, tanaman seledri di klasifikasikan sebagai berikut (Anuar & Levita, 2018):



Gambar 2.3 Seledri (*Apium graveolens* L.)
Sumber: (Anuar & Levita, 2018)

Kingdom : Plantae

Sub Kingdom : Tracheobionta

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Apiales

Famili : Apiaceae

Genus : Apium L.

Spesies : *Apium graveolens L.*

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan tanaman herba yang dapat mencapai ketinggian hingga 30 cm. Sistem perakarannya bersifat tunggang dengan warna putih kekuningan. Batangnya bersifat tidak berkayu (*herbaceous*), memiliki bentuk persegi bersegi empat, tumbuh tegak dengan struktur beruas-ruas, bercabang, serta memiliki permukaan beralur dengan warna hijau pucat. Daunnya bersifat majemuk dengan susunan menyirip ganjil, terdiri atas 3-7 helai anak daun yang memiliki pangkal dan ujung meruncing. Tepi daun bergerigi dengan panjang 2-7,5 cm dan lebar 2-5 cm, serta memiliki pertulangan menyirip. Tangkai daun memiliki Panjang 1-2,7 cm dengan warna hijau. Bunganya berbentuk majemuk dalam susunan payung, dengan panjang tangkai mencapai 2 cm dan terdiri atas 8-12 kuntum bunga. Tangkai kelopak memiliki Panjang 2,5 cm berwarna hijau. Mahkota bunga terbagi menjadi lima bagian yang saling berlekatan pada pangkalnya serta berwarna putih. Benang sari berjumlah lima helai yang saling berlepasan dan berselingan dengan mahkota. Buah berbentuk

kotak dengan konfigurasi kerucut, memiliki Panjang 1-1,5 mm dan berwarna hijau kekuningan (Wahyuni et al., 2016).

2. Kandungan Fitokimia Seledri

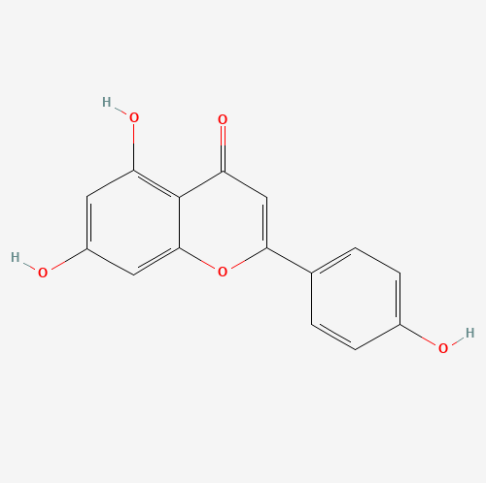
Seledri (*Apium graveolens*) memiliki kandungan istimewa berkat komposisi kimianya yang sangat kompleks serta beragamnya manfaat kesehatan yang dapat disediakannya. Tanaman ini diketahui mengandung senyawa glikosida berupa apiin, isokuersetin, dan umbelliferon yang termasuk dalam kelompok flavonoid serta memiliki aktivitas antiradikal bebas yang berpotensi mendukung ketahanan tubuh.

Selain itu, seledri juga mengandung berbagai senyawa lain seperti manitte, inosite, asparagine, glutamine, choline, linamarose, pro vitamin A, vitamin C, dan vitamin B yang menunjukkan kekayaan nilai nutrisinya. Pada bagian biji seledri, terkandung minyak atsiri yang dilengkapi dengan asam renin, asam lemak seperti palmitat, oleat, linoleate, dan petrosilenat, serta senyawa kumarin yang meliputi bergapten, seselin, isomperatorin, osthenol, dan issopimpinelin (Widyawaty et al., 2023).

F. Senyawa Aktif Seledri

Seledri (*Apium graveolens L.*) merupakan tanaman herbal yang mengandung berbagai senyawa bioaktif golongan flavonoid dan senyawa fenolik lainnya yang berpotensi sebagai antihipertensi. Beberapa senyawa utama yang telah banyak diteliti antara lain apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin. Senyawa-senyawa ini berperan dalam mekanisme vasodilatasi, penghambatan ACE, aktivitas antioksidan, serta proteksi endotel pembuluh darah.

1. Apigenin

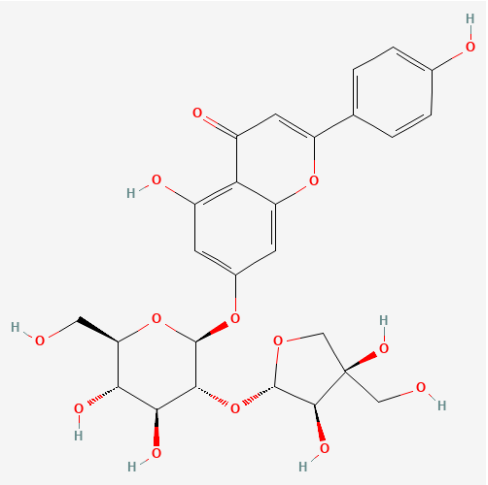


Gambar 2.4 Struktur senyawa apigenin
Sumber: PubChem

Apigenin merupakan senyawa organik alami yang termasuk dalam kategori flavonoid, khususnya dalam subkelompok flavon. Senyawa ini memiliki banyak kandungan dalam berbagai spesies tanaman, di antaranya adalah peterseli, seledri, chamomile, serta beberapa varietas citrus. Berbagai penelitian telah mengungkapkan bahwa senyawa ini memiliki baragam manfaat, baik dari nutrisi maupun karakteristik organoleptik yang dimilikinya (Zulianti, 2025).

Apigenin yang terkandung dalam ekstrak seledri terbukti meningkatkan bioavailabilitas captopril pada tikus yang ditandai dengan kenaikan Cmax dan AUC dibandingkan dengan pemberian tunggal. Studi ini mendukung potensi apigenin dalam ekstrak seledri sebagai komponen yang berkontribusi terhadap aktivitas penghambatan ACE (Siska et al., 2018).

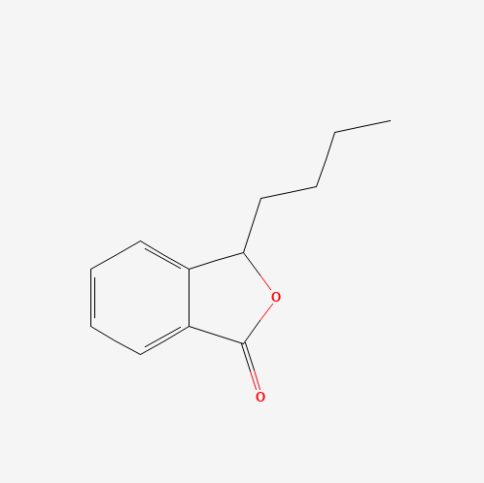
2. Apiin



Gambar 2.5 Struktur senyawa apiin
Sumber: PubChem

Apiin merupakan senyawa kimia yang temasuk dalam golongan flavonoid glikosida yang banyak ditemukan pada tanaman seledri dan merupakan bentuk glikosida dari apigenin. Senyawa ini diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan potensi sebagai agen antihipertensi melalui mekanisme vasodilatasi dan penghambatan system renin-angiotensin. Apiin dapat mengalami hidrolisi menjadi apigenin dalam tubuh sehingga berkontribusi terhadap aktivitas biologis seledri dalam menurunkan tekanan drah. Selain itu, keberadaan apiin sebagai flavonoid dominan pada seledri berperan dalam efek relaksasi pembuluh darah melalui peningkatan bioavailabilitas NO dan penghambatan kontraksi otot polos vaskular (Rusdiana, 2018).

3. 3-N-Butylphthaladine

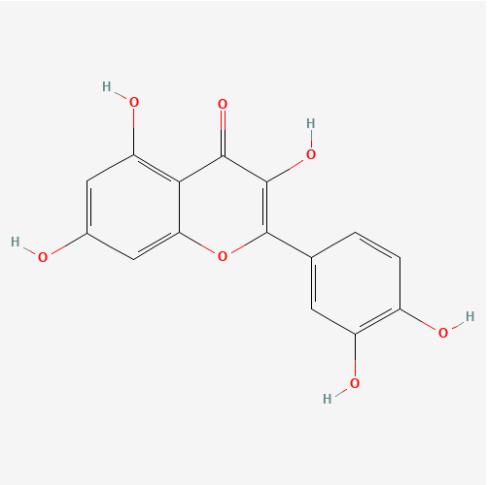


Gambar 2.6 Struktur senyawa 3-n-butylphthalide
Sumber: PubChem

3-N-Butylphthalide (NBP) merupakan salah satu senyawa bioaktif utama yang terdapat pada seledri dan termasuk dalam kelompok senyawa phthlide yang bersifat lipofilik. Senyawa ini diketahui berperan dalam aktivitas farmakologis terhadap kardiovaskular. Secara farmakologi, senyawa ini mampu menurunkan tekanan darah dengan cara merelaksasi otot polos pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan aliran darah (Naqiyya, 2020).

Ektrak batang *Apium graveolens* yang mengandung 3-n-butylphthalide menunjukkan aktivitas antihipertensi melalui uji penghambatan ACE. Hasil pada studi ini memperlihatkan persentase inhibisi ACE sebesar 62,7% ± 6,01. Temuan ini menunjukkan bahwa komponen bioaktif dalam ekstrak seledri, termasuk NBP sebagai senyawa utama yang berperan dalam vasodilatasi, berkontribusi terhadap aktivitas penghambatan ACE, sehingga mendukung potensinya sebagai kandidat alami ACE inhibitor dalam pengelolaan hipertensi (Zafar et al., 2023).

4. Quercetin

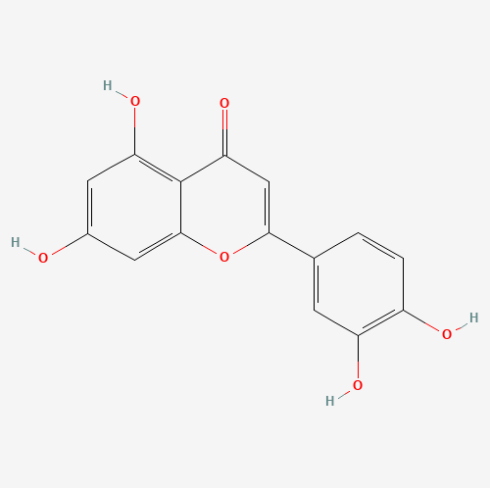


Gambar 2.7 Struktur senyawa quercetin
Sumber: PubChem

Quercetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak ditemukan pada tanaman seledri dan dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Aktivitas antioksidan tersebut berperan dalam menjaga elastisitas pembuluh darah dan mencegah pembentukan plak aterosklerosis sehingga membantu menurunkan tekanan darah (Yolanda et al., 2024).

Quercetin telah dievaluasi sebagai senyawa anti hipertensi yang berinteraksi dengan ACE dan memiliki afinitas ikatan lebih baik terhadap ACE dibandingkan kontrol standar dengan nilai energi ikatan yang menunjukkan potensi sebagai ACE inhibitor (Ariyandy et al., 2022).

5. Luteolin



Gambar 2.8 Struktur senyawa luteolin
Sumber: PubChem

Luteolin merupakan salah satu senyawa bioaktif golongan flavonoid yang terdapat pada seledri. Luteolin bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan dan membantu relaksasi otot polos pembuluh darah melalui peningkatan produksi NO sehingga dapat menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan resistensi perifer (Naqiyya, 2020).

Luteolin telah dievaluasi memiliki aktivitas antihipertensi dan menunjukkan bahwa turunan luteolin memiliki afinitas dan stabilititas terhadap struktur target ACE yang kompetitif terhadap obat standar lisinopril, sehingga luteolin memberikan profil yang menjanjikan sebagai ACE inhibitor dalam studi *in silico* (Mardianingrum et al., 2025).

Pemilihan kelima senyawa bioaktif ini didasarkan pada bukti ilmiah bahwa apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin dan luteolin telah menunjukkan potensi ACE inhibitor sebagai komponen bioaktif seledri yang terlibat dalam regulasi tekanan darah. Pendekatan *in silico* memungkinkan pemetaan awal afinitas ikatan, energi bebas, dan profil interaksi residu aktif terhadap ACE sebelum menuju

uji *in vitro* dan *in vivo*, sehingga memperkuat dasar penelitian senyawa tersebut untuk skrining awal.

G. *Molecular Docking*/*In Silico*

1. Konsep Dasar *Molecular Docking*

Molecular docking merupakan prosedur komputasional yang dimanfaatkan untuk memprediksi interaksi kimia antara makromolekul (reseptor) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien melalui simulasi penambatan molekuler. Tujuan dari dilakukannya *molecular docking* yaitu untuk mengetahui konfirmasi serta energi ikatan bebas yang terbentuk akibat interaksi antara reseptor dan ligan (Frimayanti et al., 2021).

Pendekatan *in silico* saat ini memiliki peranan yang sangat penting dalam proses penemuan obat. Melalui pemanfaatan simulasi komputer dan model molekuler, pendekatan tersebut memungkinkan dilakukannya analisi yang efisien dan ekonomis terkait efektivitas senyawa obat sebelum dilakukan pengujian secara *in vivo*. Teknologi seperti *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) dan *molecular docking* semakin mengukuhkan kontribusi pendekatan *in silico* dalam penelitian farmasi (Putri & Hermanto, 2025).

2. *Molecular Docking* sebagai Metode Skrining

Hasil yang diperoleh dari proses *molecular docking* menunjukkan interaksi antara senyawa uji dengan target protein. Parameter yang dianalisis meliputi *binding affinity* (energi ikatan) dan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan. Hasil *docking* kemudian dibandingkan dengan ligan alami dan obat standar sebagai inhibitor referensi. *Binding affinity* merepresentasikan

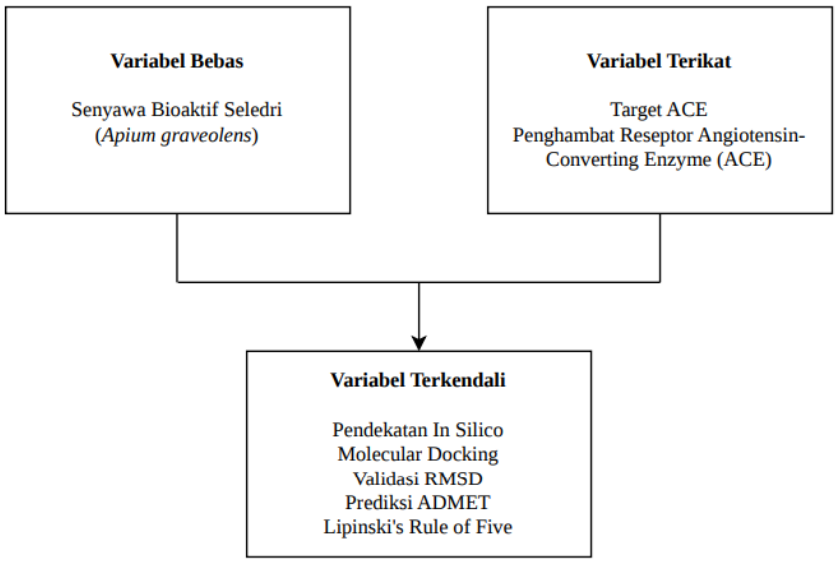
probabilitas pengikatan ligan terhadap reseptor. Nilai *binding affinity* yang lebih rendah mengindikasikan stabilitas ikatan yang lebih tinggi. Di sisi lain, kesamaan reisdu asam amino menunjukkan terjadinya interaksi pada situs pengikatan yang serupa (*binding site similarity*), sehingga menghasilkan efek farmakologi yang relevan (Choirunniza & Azkiyah, 2025).

Pemahaman mengenai interaksi yang terjadi antara residu asam amino pada reseptor dengan ligan sangat diperlukan untuk mengkaji keaktifan dan potensi bioaktivitas suatu senyawa (Fatisa et al., 2024). Analisis interaksi serta visualisasi hasil *docking* dilakukan untuk mengamati hasil penambatan antara ligan standar, senyawa uji, dan kontrol positif. Hasil visualisasi menampilkan inetraksi antara asam amino dengan ligan, dimana keberadaan interaksi asam amino yang terlibat memfasilitasi terjadinya kontak antara ligan dengan reseptor, sehingga menghasilkan aktivitas sebagai penghambat. Sisi aktif yang menjadi tempat pengikatan antara ligan standar atau senyawa kontrol positif dengan senyawa uji pada protein target telah serupa, sehingga akan menghasilkan afinitas yang setara dengan ligan standar atau senyawa kontrol positif dalam menghambat protein target (Puspitasari et al., 2022).

Oleh karena itu, diperlukan studi *in silico* melalui metode *molecular docking* sebagai tahap awal skrining kandidat senyawa sebelum dilakukan pengujian *in vivo* maupun *in vitro* terhadap senyawa bioaktif seledri untuk mengevaluasi potensi penghambatan terhadap ACE dan membandingkannya dengan inhibitor standar.

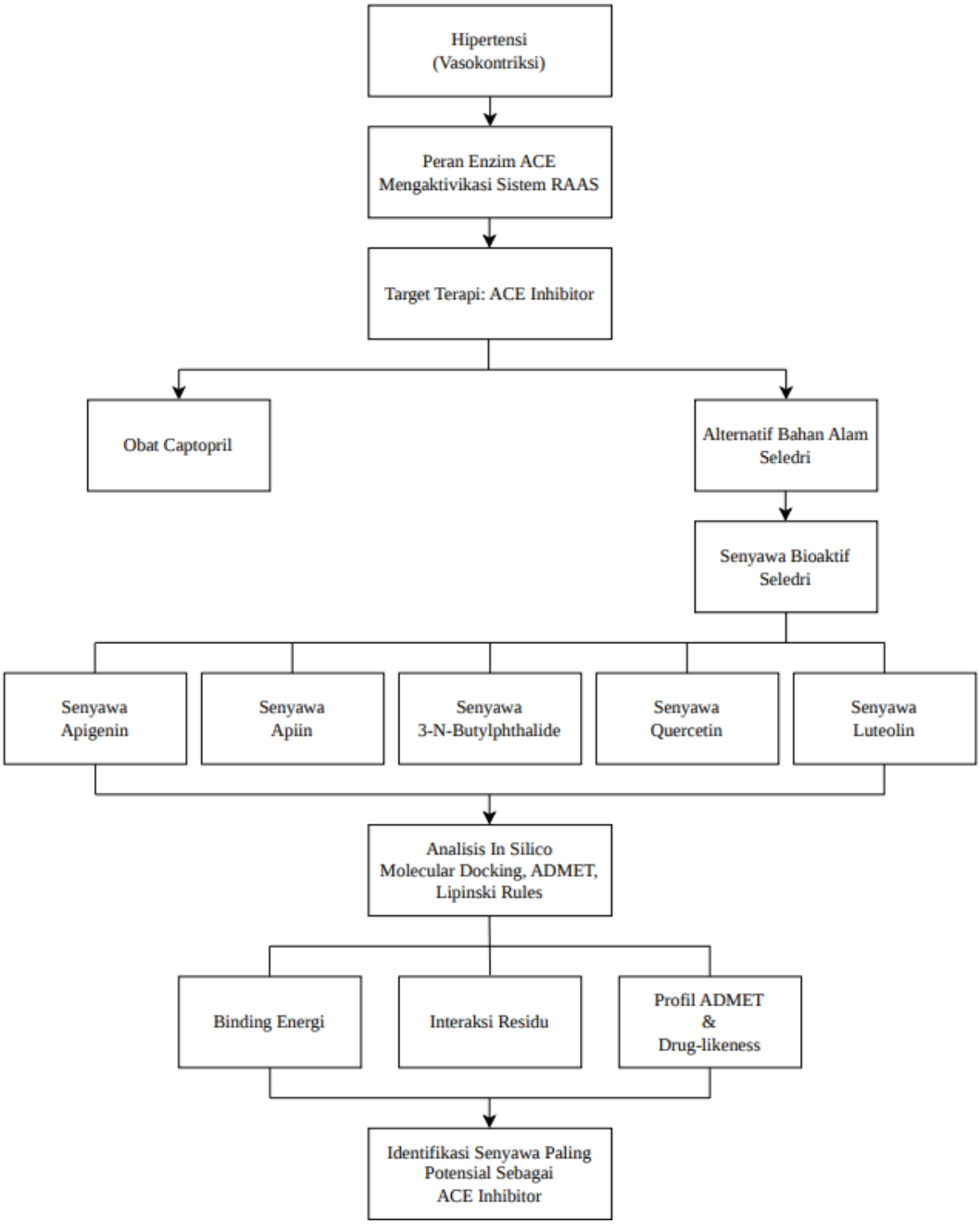
H. Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah kerangka hubungan antara beberapa konsep yang ingin diteliti melalui penelitian yang dilakukan. Kerangka konsep penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2.9.



Gambar 2.9 Kerangka konsep

I. Kerangka Teori



Gambar 2.10 Kerangka teori

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental berbasis komputasi (*in silico*) dengan pendekatan *molecular docking* yaitu untuk menganalisis interaksi antara senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) dengan reseptor target yaitu ACE.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian ini dilaksakan pada bulan April sampai Mei 2026 di Kampus Universitas Megarezky Makassar, Sulawesi Selatan.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini secara *in silico* terdiri dari perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi *Processor Intel core i3 12th generation with radeon Graphics up to 3.8 GHz* dan RAM 8.00 GB. Perangkat lunak yang digunakan seperti Chimera 1.19 dan Discovery Studio Visualizer 2025.

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini secara *in silico* adalah struktur reseptor reseptor 3D ACE-Captopril yang diunduh di www.rcsb.org dengan kode akses PDB 2X8Z. Ligan yang digunakan adalah ligan senyawa bioaktif seledri berupa apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin yang diunduh dari www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

D. Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Secara umum, penelitian *molecular docking* meliputi perangkat, preparasi ligan dan protein, simulasi *docking* terhadap protein target, validasi RSMD, visualisasi hasil *docking*, prediksi ADMET senyawa bioaktif tanaman, serta *lipinski's rule of five*.

1. Perangkat

Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini berupa laptop ASUS VivoBook E1404G dengan minimal spesifikasi sebagai berikut: prosesor Intel® Core™ i3-N305, RAM 8 GB dengan kecepatan 3200 MT/s, kartu grafis Intel® UHD Graphics, serta media penyimpanan SSD dengan kapasitas 256 GB. Sistem operasi yang digunakan adalah Windows 11. Perangkat lunak yang digunakan adalah AutoDock Vina, UCSF Chimera 1.19, dan BIOVIA Discovery Studio untuk visualisasi molekul.

2. Preparasi Ligan dan Protein

Makromolekul yang digunakan adalah reseptor ACE dengan kode akses PDB 2X8Z diunduh dari www.rcsb.org dengan format file ".pdb". Makromolekul dioptimasi menggunakan perangkat lunak Chimera 1.19 untuk menghilangkan molekul air, memisahkan *native ligand* dan menambahkan atom hidrogen. Setelah itu dilakukan identifikasi dan penentuan sisi aktif reseptor sebagai lokasi pengikatan ligan sebelum proses *molecular docking* dilakukan.

Ligan yang digunakan adalah ligan apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin yang diunduh dari www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

dengan dan disimpan dalam format ".pdb". Seluruh struktur senyawa diperoleh dalam bentuk kode SMILES maupun struktur tiga dimensi dari database PubChem.

3. Simulasi *Docking* Ligan Terhadap Protein Target

Pada penelitian ini, makromolekul dan ligan di *docking* dengan menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera 1.19 untuk mengetahui interaksi molekuler antara ligan dan makromolekul sehingga diperoleh nilai ikatan bebas. Prosedur *molecular docking* diawali dengan membuka struktur kompleks protein yang mengandung *native ligand* pada perangkat lunak Chimera. Selanjutnya dipilih menu *Select*, kemudian *native ligand* dan reseptor diidentidikasi. Reseptor di hapus sehingga hanya tersisa *native ligand*. *Native ligand* tersebut kemudian dipreparasi menggunakan menu Dock Prep, setelah proses selesai (*finished*), struktur disimpan dalam formal .pdb, lalu sesi ditutup (*close session*).

Tahap berikutnya dilakukan dengan membuka kembali file reseptor. Pada menu *Select*, residu yang tidak diperlukan dipilih dan dihapus sehingga hanya tersisa struktur reseptor murni. Selanjutnya dipilih menu *Open* untuk memasukkan file *native ligand* hasil preparasi *docking*. Penentuan *binding site* dilakukan dengan memilih area aktif menggunakan fitur *Zone*, kemudian dilakukan pengaturan *grid box* sesuai lokasi sisi aktif reseptor. Proses *docking* dijalankan menggunakan AutoDock Vina yang terintegrasi dalam Chimera hingga proses selesai (*finished*). Hasil *docking* kemudian disimpan dalam format .pdb untuk dianalisis lebih lanjut guna memperoleh nilai energi ikatan bebas.

4. Validasi RMSD

Validasi metode *docking* dilakukan untuk memastikan bahwa sistem dan parameter yang digunakan dalam proses *docking* sudah tepat dan mampu menghasilkan hasil yang akurat. Pada penelitian ini digunakan reseptor ACE. Proses validasi dilakukan dengan cara *redocking*, yaitu memisahkan ligan asli (*native ligand*) dari struktur protein, kemudian *redocking* ligan tersebut ke sisi aktif reseptor menggunakan parameter yang telah ditentukan.

Hasil *redocking* kemudian dibandingkan dengan posisi ligan asli menggunakan nilai RMSD. Nilai RMSD menunjukkan seberapa besar perbedaan posisi antara ligan hasil *docking* dan ligan asli. Metode *docking* dinyatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2 Å, karena menunjukkan bahwa posisi ligan hasil *docking* hampir sama dengan posisi aslinya. Jika nilai tersebut memenuhi kriteria, maka metode dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji pada penelitian ini.

5. Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi hasil *docking* dilakukan untuk melihat interaksi antara ligan dengan reseptor ACE. Struktur protein dipreparasi menggunakan UCSF Chimera, sedangkan hasil *docking* dari AutoDock Vina divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio.

Hasil terbaik dipilih berdasarkan nilai energi ikatan yang paling negatif, karena nilai tersebut menunjukkan ikatan yang lebih kuat dan stabil. Dari hasil visualisasi, dapat dilihat bagaimana ligan berikatan dengan asam amino pada bagian aktif reseptor. Hasil ini kemudian dibandingkan dengan captopril sebagai

pembanding untuk mengetahui seberapa baik dan seberapa kuat ikatan masing-masing senyawa.

6. Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Tanaman

Prediksi ADMET dilakukan menggunakan web pkCSM https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction dan SwissADME https://swissadme.ch/. Analisis di lakukan dengan cara memasukkan kode SMILES yang diambil dari PubChem, kemudian dilakukan perhitungan untuk memprediksi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas senyawa.

7. *Lipinski's Rule of Five*

Uji kelayakan senyawa dilakukan berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* untuk mengetahui potensi senyawa sebagai obat oral. Penilaian dilakukan dengan melihat beberapa parameter, yaitu berat molekul tidak lebih dari 500 Dalton, nilai LogP tidak lebih dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10. Parameter tersebut digunakan untuk memperkirakan kemampuan senyawa dalam proses absorpsi di dalam tubuh.

E. Pengumpulan dan Analisis Data

Pengumpulan data dilakukan dengan mengumpulkan hasil simulasi *molecular docking* antara senyawa bioaktif seledri dengan reseptor ACE. Data yang diperoleh meliputi nilai *binding affinity*, nilai RMSD hasil validasi *docking*, serta interaksi residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Data tersebut kemudian dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan hasil senyawa uji terhadap ligan standar captopril untuk mengetahui potensi senyawa sebagai ACE inhibitor.

BAB IV

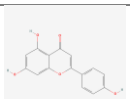
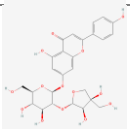
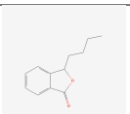
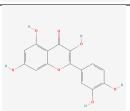
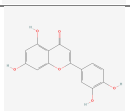
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Daftar Senyawa Bioaktif Seledri (*Apium graveolens*)

Seledri merupakan tanaman herbal yang mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antihipertensi. Struktur 3D maupun kode smiles dari senyawa aktif yang digunakan pada penelitian ini diperoleh melalui laman https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Senyawa aktif tersebut yang digunakan dalam penelitian ini, diantaranya:

Tabel 4.1 Daftar senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*)

Senyawa	PubChem CID	SMILES	Struktur
Apigenin	5280443	C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O	
Apiin	5280746	C1[C@@](C@H](C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H](O[C@H]2OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)(CO)O	
3-N-Butylphthalide	61361	CCCCC1C2=CC=CC=C2C(=O)O1	
Quercetin	5280343	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O	
Luteolin	5280445	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	

2. Hasil Nilai *Binding Affinity Molecular Docking*

Molecular docking dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *UCSF-Chimera* yang telah terintegrasi *Autodock Vina*. Hasil binding affinity dari senyawa bioaktif seledri dan native ligand ditunjukkan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Nilai *binding affinity* ligand uji terhadap reseptor ACE

Senyawa	**Binding Affinity (ΔG) Kcal/mol**
Captopril (Kontrol)	-6.0
Apigenin	-8.2
Apiin	-10.9
3-N-Butylphthalide	-6.3
Quercetin	-8.5
Luteolin	-8.5

Hasil yang diperoleh dari proses *molecular docking* adalah nilai *binding affinity*, dimana nilai *binding affinity* dari senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) telah terangkum pada tabel 4.2. Seluruh senyawa bioaktif seledri seledri (*Apium graveolens*) memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan dengan captopril sebagai kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa semua senyawa bioaktif seledri berpotensi sebagai ACE inhibitor yang lebih efektif dibandingkan captopril.

3. Hasil Validasi RMSD

Validasi dari metode *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *PyMOL* dengan parameter RMSD. Nilai hasil validasi RMSD ditunjukkan pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil validasi RMSD ligand uji

Senyawa	RMSD I (Å)	RMSD II (Å)	RMSD III (Å)
Captopril (Kontrol)	0.311	**0.001**	0.001
Apigenin	0.092	0.046	**0.046**
Apiin	0.901	**1.755**	1.792
3-N-Butylphthalide	**0.029**	0.029	0.029
Quercetin	0.041	**0.045**	0.045
Luteolin	0.046	0.112	**0.090**

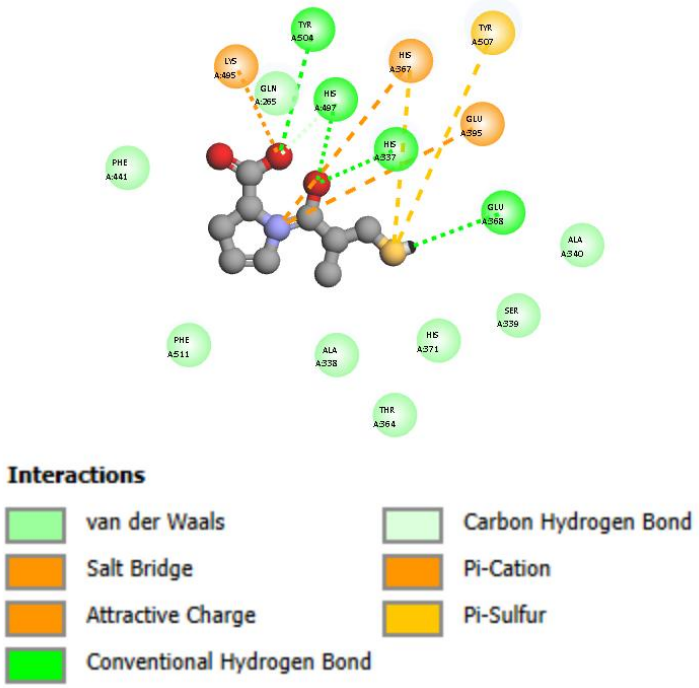
Pada tabel 4.3 diatas, diperoleh nilai RMSD native ligand dan ligand uji yang digunakan pada penelitian ini berada pada angka <2 Å.

4. Hasil Visualisasi Interaksi *Molecular Docking*

Pada proses visualisasi ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *BIOVIA Discovery Studio 2025*, parameter yang diamati yaitu jenis ikatan dan residu asam amino antara ligan dan reseptor. Hasil visualisasi interaksi antara ligand dan reseptor ditampilkan dalam bentuk gambar dua dimensi (2D) dan dalam bentuk tabel.

a. Hasil Visualisasi Interaksi Captopril terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi *native ligand* captopril ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Visualisasi 2D *native ligand* captopril terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino native ligand captopril dapat dilihat pada tabel 4.4.

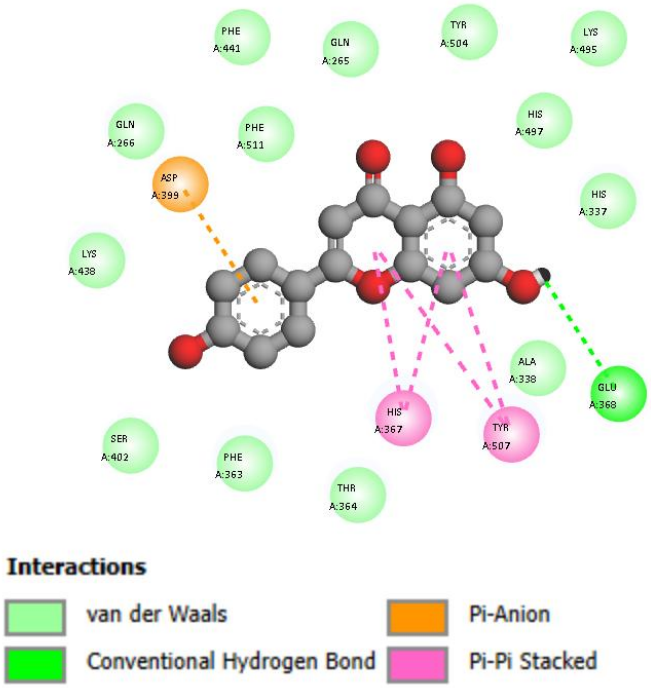
Tabel 4.4 Interaksi asam amino *native ligand* captopril terhadap reseptor ACE

Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ALA	A:338	van der Waals
ALA	A:340	van der Waals
GLN	A:265	van der Waals
GLU	A:368	Conventional Hydrogen Bond
GLU	A:395	Attractive Charge
HIS	A:337	Conventional Hydrogen Bond
HIS	A:367	Pi-Cation, Pi-Sulfur
HIS	A:371	van der Waals
HIS	A:497	Conventional Hydrogen Bond, Carbon hydrogen Bond
LYS	A:495	Hbond Salt Bridge, Salt Bridge, Attractive Charge
PHE	A:441	van der Waals
PHE	A:511	van der Waals
SER	A:339	van der Waals
THR	A:364	van der Waals
TYR	A:504	Conventional Hydrogen Bond
TYR	A:507	Pi-Sulfur

Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.1 dan data pada tabel 4.4 diatas, diperoleh berbagai jenis interaksi pada sisi aktif protein yang meliputi *van der Waals*, ikatan hidrogen (*conventional dan carbon hydrogen bond*), interaksi elektrostatik (*attractive charge* dan *salt bridge*), serta interaksi π (*pi-cation* dan *pi-sulfur*). Interaksi yang paling dominan adalah *van der Waals*, yang melibatkan residu ALA (A:338, A:340), GLN (A:265), HIS (A:371), PHE (A:441, A:511), SER (A:339), dan THR (A:364). Selain itu, ikatan hidrogen konvensional terbentuk dengan residu GLU (A:368), HIS (A:337, A:497), dan TYR (A:504), serta didukung oleh keberadaan *carbon hydrogen bond* pada HIS (A:497). Interaksi elektrostatik juga teramati melalui *attractive charge* pada GLU (A:395) dan LYS (A:495) serta *salt bridge* pada LYS (A:495). Selain itu, interaksi π berupa *pi-cation* dan *pi-sulfur* pada HIS (A:367) serta *pi-sulfur* pada TYR (A:507) turut memperkuat kontribusi ikatan.

b. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa Apigenin terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi ligand uji apigenin ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Visualisasi 2D ligand uji apigenin terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino ligand uji apigenin dapat dilihat pada tabel 4.5.

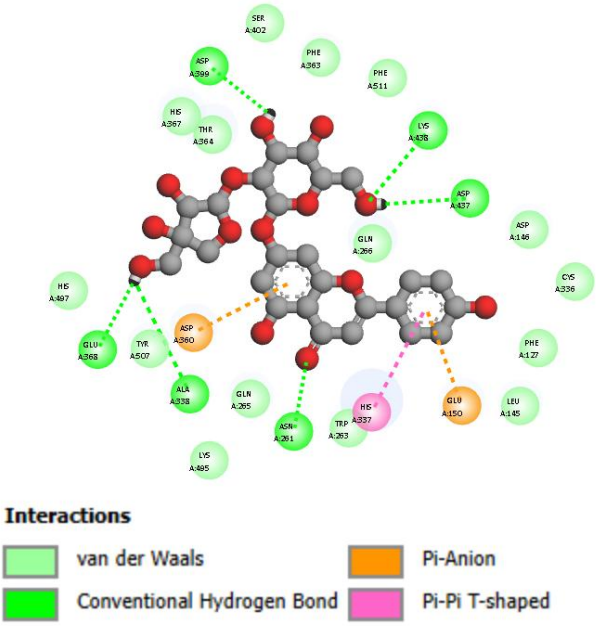
Tabel 4.5 Interaksi asam amino ligand uji apigenin terhadap reseptor ACE

Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ALA	A:338	Conventional Hydrogen Bond
ASP	A:399	Pi-Anion
GLN	A:265	van der Waals
GLN	A:366	van der Waals
GLU	A:368	van der Waals
HIS	A:337	van der Waals
HIS	A:367	Pi-Pi Stacked
HIS	A:497	van der Waals
LYS	A:438	van der Waals
LYS	A:495	Conventional Hydrogen Bond, Pi-Anion, Pi-Pi Stacked
PHE	A:363	van der Waals
PHE	A:441	van der Waals
PHE	A:511	van der Waals
SER	A:402	Carbon hydrogen Bond
THR	A:364	van der Waals
TYR	A:504	van der Waals
TYR	A:507	Pi-Pi Stacked

Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.2 dan data pada tabel 4.5 diatas, diperoleh berbagai jenis interaksi ligand uji pada sisi aktif protein yang meliputi *van der Waals*, ikatan hidrogen (*conventional dan carbon hydrogen bond*), serta interaksi π (*pi-anion* dan *pi-pi stacked*). Interaksi yang paling dominan adalah *van der Waals* yang melibatkan residu GLN (A:265, A:366), GLU (A:368), HIS (A:337, A:497), LYS (A:438), PHE (A:363, A:441, A:511), dan THR (A:364). Selain itu, terbentuk ikatan hidrogen konvensional pada residu ALA (A:338) dan LYS (A:495), serta *carbon hydrogen bond* pada SER (A:402). Interaksi π juga berkontribusi cukup signifikan, ditunjukkan oleh adanya *pi-anion* pada ASP (A:399) serta interaksi *pi-pi stacked* pada HIS (A:367), LYS (A:495), dan TYR (A:507).

c. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa Apiin terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi ligand uji apiin ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.3.



Gambar 4.3 Visualisasi 2D ligand uji apiin terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino ligand uji apiin dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 Interaksi asam amino ligand uji apiin terhadap reseptor ACE

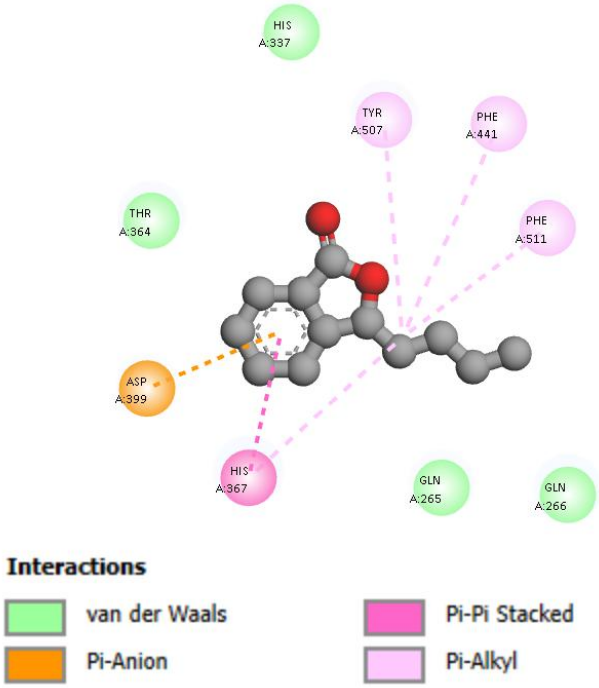
Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ALA	A:338	Conventional Hydrogen Bond
ASN	A:261	Conventional Hydrogen Bond
ASP	A:146	van der Waals
ASP	A:360	Pi-Anion
ASP	A:399	Conventional Hydrogen Bond
ASP	A:437	Conventional Hydrogen Bond
CYS	A:336	van der Waals
GLN	A:265	van der Waals
GLN	A:266	van der Waals
GLU	A:150	Pi-Anion
GLU	A:368	Conventional Hydrogen Bond
HIS	A:337	Pi-Pi T-shaped
HIS	A:367	van der Waals
HIS	A:497	van der Waals
LEU	A:145	van der Waals
LYS	A:438	Conventional Hydrogen Bond
LYS	A:495	van der Waals
PHE	A:127	van der Waals
PHE	A:363	van der Waals
PHE	A:511	van der Waals
SER	A:402	van der Waals
THR	A:364	van der Waals
TRP	A:263	van der Waals
TYR	A:507	van der Waals

Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.3 dan data pada tabel 4.6 diatas, diperoleh berbagai jenis interaksi ligand uji pada sisi aktif protein yang meliputi *van der Waals*, ikatan hidrogen konvensional, serta interaksi π (*pi-anion* dan *pi-pi T-shaped*). Interaksi yang paling dominan adalah *van der Waals* yang melibatkan banyak residu seperti ASP (A:146), CYS (A:336), GLN (A:265, A:266), HIS (A:367, A:497), LEU (A:145), LYS (A:495), PHE (A:127, A:363, A:511), SER (A:402), THR (A:364), TRP (A:263), dan TYR (A:507). Selain itu, terdapat ikatan hidrogen konvensional pada residu ALA

(A:338), ASN (A:261), ASP (A:399, A:437), GLU (A:368), dan LYS (A:438). Interaksi π juga teramati, yaitu *pi-anion* pada residu ASP (A:360) dan GLU (A:150), serta *pi-pi T-shaped* pada HIS (A:337).

d. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa 3-N-Butylphthalide terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi ligand uji 3-n- butylphthalide ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.4.



Gambar 4.4 Visualisasi 2D ligand uji 3-n-butylphthalide terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino ligand uji 3-n-butylphthalide dapat dilihat pada tabel 4.7.

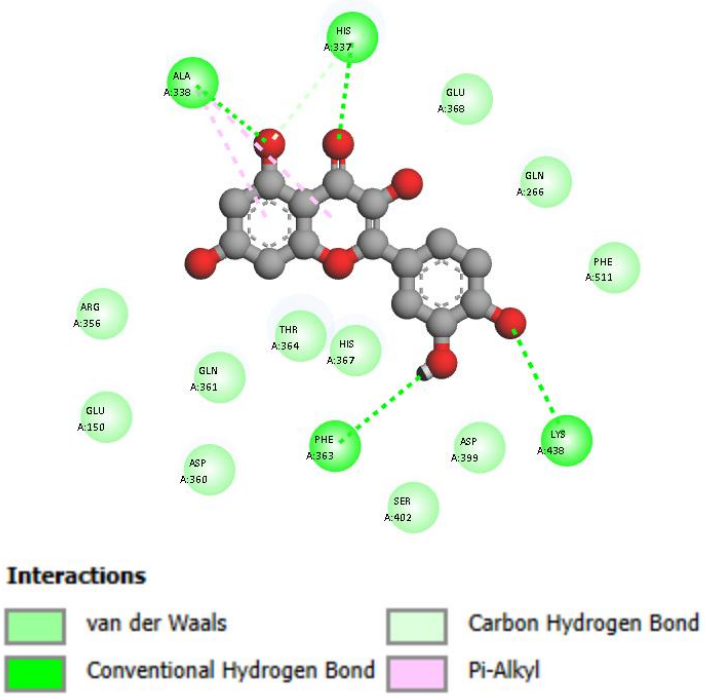
Tabel 4.7 Interaksi asam amino ligand uji 3-n-butylphthalide terhadap reseptor ACE

Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ASP	A:340	van der Waals
GLN	A:265	van der Waals
GLN	A:266	van der Waals
HIS	A:337	van der Waals
HIS	A:367	Pi-Pi T-shaped, Pi-Alkyl
PHE	A:441	Pi-Alkyl
PHE	A:511	Pi-Alkyl
THR	A:364	van der Waals
TYR	A:507	Pi-Alkyl

Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.4 dan data pada tabel 4.7 diatas, didapatkan keterikatan pada sisi aktif protein yang didominasi oleh interaksi non-kovalen, khususnya *van der Waals* dan interaksi hidrofobik. Residu asam amino seperti ASP (A:340), GLN (A:265 dan A:266), HIS (A:337), serta THR (A:364) berkontribusi melalui interaksi *van der Waals*. Sementara itu, interaksi hidrofobik terlihat cukup dominan melalui keterlibatan residu seperti HIS (A:367) yang membentuk interaksi *pi-pi T-shaped* dan *pi-alkyl*, serta PHE (A:441 dan A:511) dan TYR (A:507) yang membentuk interaksi *pi-alkyl*.

e. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa Quercetin terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi ligand uji quercetin ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.5.



Gambar 4.5 Visualisasi 2D ligand uji quercetin terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino ligand uji quercetin dapat dilihat pada tabel 4.8.

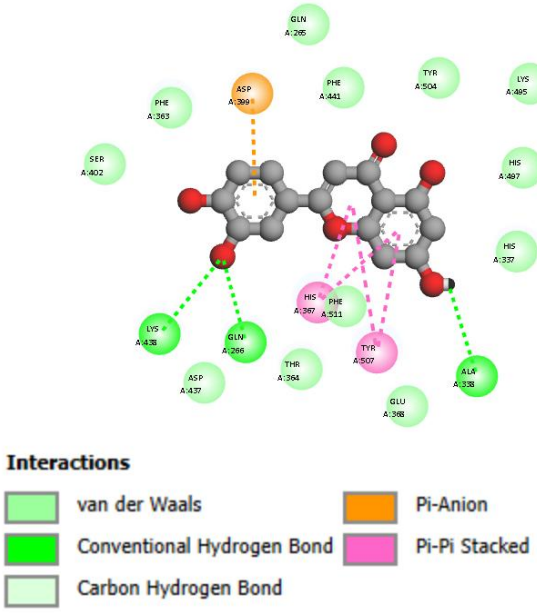
Tabel 4.8 Interaksi asam amino ligand uji quercetin terhadap reseptor ACE

Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ALA	A:338	Conventional Hydrogen Bond, Pi-Alkyl
ARG	A:356	van der Waals
ASP	A:360	Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Alkyl
ASP	A:399	van der Waals
GLN	A:266	van der Waals
GLN	A:361	van der Waals
GLU	A:150	van der Waals
GLU	A:368	Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Alkyl
HIS	A:337	Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond
HIS	A:367	van der Waals
LYS	A:438	Conventional Hydrogen Bond
PHE	A:363	Conventional Hydrogen Bond
PHE	A:511	van der Waals
SER	A:402	van der Waals
THR	A:364	van der Waals

Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.5 dan data pada tabel 4.8 diatas, diperoleh berbagai jenis interaksi ligand uji pada sisi aktif protein yang meliputi interaksi hidrogen (*conventional dan carbon hydrogen bond*), hidrofobik (*pi-alkyl*), dan *van der Waals*. Interaksi *van der Waals* mendominasi dan melibatkan residu ARG (A:356), ASP (A:399), GLN (A:266, A:361), GLU (A:150), HIS (A:367), PHE (A:511), SER (A:402), dan THR (A:364). Selain itu, ikatan hidrogen konvensional terbentuk pada residu ALA (A:338), ASP (A:360), GLU (A:368), HIS (A:337), LYS (A:438), dan PHE (A:363), serta didukung oleh *carbon hydrogen bond* pada ASP (A:360), GLU (A:368), dan HIS (A:337). Interaksi hidrofobik *pi-alkyl* juga teramati pada residu ALA (A:338), ASP (A:360), dan GLU (A:368).

f. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa Luteolin terhadap Reseptor ACE

Hasil visualisasi ligand uji luteolin ditampilkan dalam bentuk gambar 2D seperti pada gambar 4.6.



Gambar 4.6 Visualisasi 2D ligand uji luteolin terhadap reseptor ACE

Berikut daftar interaksi asam amino ligand uji luteolin dapat dilihat pada tabel 4.9.

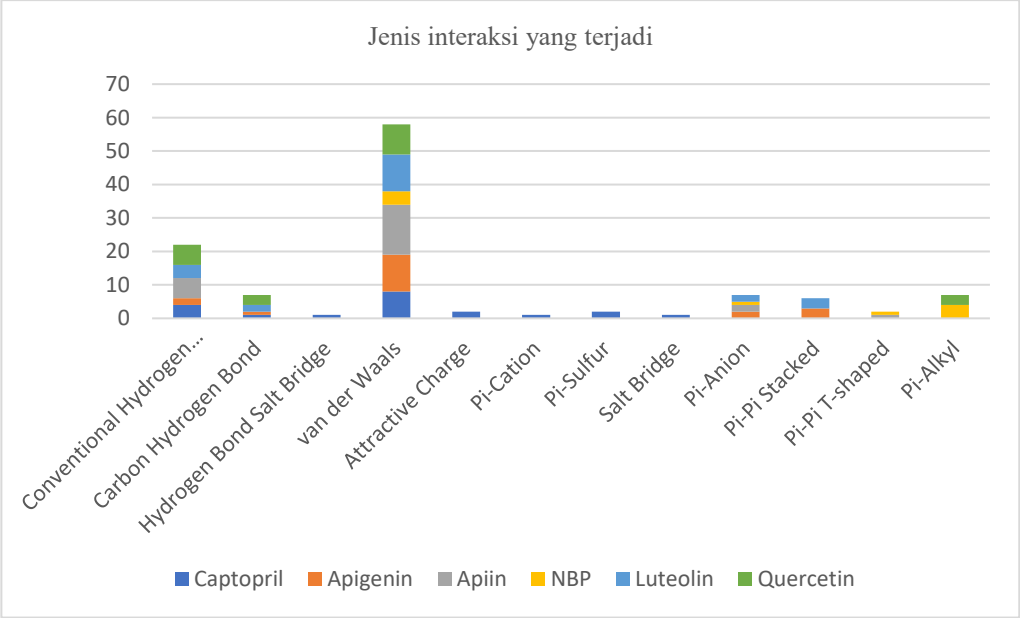
Tabel 4.9 Interaksi asam amino ligand uji luteolin terhadap reseptor ACE

Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
ALA	A:338	Conventional Hydrogen Bond
ASP	A:399	Pi-Anion
ASP	A:437	van der Waals
GLN	A:265	van der Waals
GLN	A:266	Conventional Hydrogen Bond
GLU	A:368	van der Waals
HIS	A:337	van der Waals
HIS	A:367	Pi-Pi Stacked
HIS	A:497	van der Waals
LYS	A:438	Conventional Hydrogen Bond, Carbon hydrogen Bond
LYS	A:495	Conventional Hydrogen Bond, Carbon hydrogen Bond, Pi-Anion, Pi-Pi Stacked
PHE	A:363	van der Waals
PHE	A:441	van der Waals
PHE	A:511	van der Waals
SER	A:402	van der Waals
THR	A:364	van der Waals
TYR	A:504	van der Waals
TYR	A:507	Pi-Pi Stacked

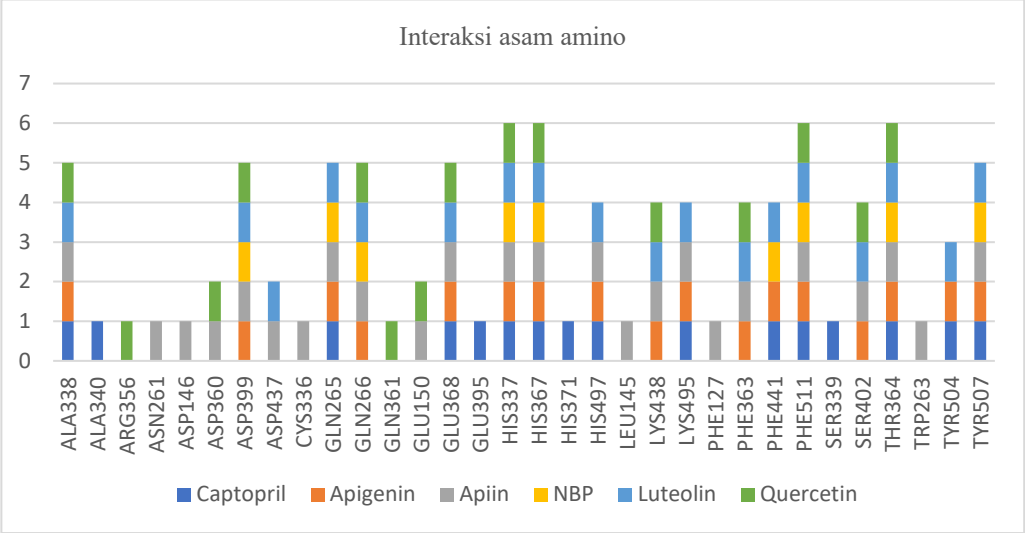
Berdasarkan visualisasi interaksi gambar 4.6 dan data pada tabel 4.9 diatas, diperoleh berbagai jenis interaksi ligand uji pada sisi aktif protein yang meliputi *van der Waals*, ikatan hidrogen (*conventional dan carbon hydrogen bond*), serta interaksi π (*pi-anion* dan *pi-pi stacked*). Interaksi yang paling dominan adalah *van der Waals* yang melibatkan residu ASP (A:437), GLN (A:265), GLU (A:368), HIS (A:337, A:497), PHE (A:363, A:441, A:511), SER (A:402), THR (A:364), dan TYR (A:504). Selain itu, ikatan hidrogen konvensional terbentuk pada residu ALA (A:338), GLN (A:266), serta LYS (A:438 dan A:495), yang juga didukung oleh *carbon hydrogen bond* pada

residu LYS (A:438 dan A:495). Interaksi π ditunjukkan oleh adanya *pi-anion* pada residu ASP (A:399) dan LYS (A:495), serta interaksi *pi-pi stacked* pada HIS (A:367), LYS (A:495), dan TYR (A:507).

Seluruh residu yang berinteraksi dengan *native ligand* captopril dan beberapa ligand uji seperti apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin pada reseptor ACE ditampilkan dalam diagram batang untuk mengidentifikasi residu yang sama pada setiap ligand uji kemudian akan dibandingkan dengan residu yang terdapat pada *native ligand*. Analisis tersebut ditampilkan dalam bentuk diagram seperti pada gambar 4.7 dan gambar 4.8.



Gambar 4.7 Diagram jenis interaksi residu asam amino yang terjadi



Gambar 4.8 Diagram interaksi residu asam amino yang berikatan dengan reseptor ACE

Interaksi residu asam amino yang sering terjadi pada setiap ligand uji dapat dilihat dalam tabel 4.10.

Tabel 4.10 Jenis interaksi residu asam amino yang sering terjadi

Senyawa	**Interaksi Residu**			
	HIS337	**HIS367**	**PHE511**	**THR364**
Captopril	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation, Pi-Sulfur	van der Waals	van der Waals
Apigenin	van der Waals	Pi-Pi Stacked	van der Waals	van der Waals
Apiin	Pi-Pi T-shaped	van der Waals	van der Waals	van der Waals
3-N-Butylphthalide	van der Waals	Pi-Pi T-shaped, Pi-Alkyl	Pi-Alkyl	van der Waals
Quercetin	Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond	van der Waals	van der Waals	van der Waals
Luteolin	van der Waals	Pi-Pi Stacked	van der Waals	van der Waals

5. Hasil Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Seledri

Prediksi sifat farmakokinetik senyawa dimulai dari absorbsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisistas (ADMET). Proses ini dilakukan dengan menggunakan laman *pkCSM*.

a. Absorbsi

Parameter yang digunakan pada prediksi absorbsi senyawa uji yaitu nilai HIA (*Human Intestinal Absorpsi*), *water solubility* dan Caco-2 (*Human colon adenocarcinoma*). Nilai tersebut ditunjukkan pada tabel 4.11.

Tabel 4.11 Hasil prediksi absorbsi senyawa uji

Senyawa	**Water Solubility (log mol/L)**	**Intestinal absorption (human) (% Absorbed)**	**Caco2 permeability (log Papp in 10^{-6}cm/s)**
Apigenin	-3.329	93.25	1.007
Apiin	-2.851	17.411	-0.966
3-N-Butylphthalide	-3.119	95.093	1.769
Quercetin	-2.925	77.207	-0.229
Luteolin	-3.094	81.13	0.096

Keterangan:
1. Water solubility < −6 kelarutan dalam air rendah
2. HIA 0-20% buruk, 20−70% cukup baik, dan 70−100% baik
3. Caco2 Permeability >0.90 log Papp in 10^{-6} cm/s

b. Distribusi

Parameter yang digunakan pada prediksi distribusi senyawa uji yaitu nilai VDss (*volume of distribution at steady state*), BBB permeability (*blood-brain barrier*), dan CNS permeability (*central nervous system*). Nilai tersebut ditunjukkan pada tabel 4.12.

Tabel 4.12 Hasil prediksi distribusi senyawa uji

Senyawa	VDss (human) (log L/kg)	BBB Permeability (Log BB)	CNS permeability (Log PS)
Apigenin	0.822	-0.734	-2.061
Apiin	1.004	-1.793	-4.972
3-N-Butylphthalide	0.375	0.22	-1.852
Quercetin	1.559	-1.098	-3.065
Luteolin	1.153	-0.907	-2.251

Keterangan:
1. VDss <0.15 rendah dan >0.45 tinggi
2. Nilai Log BB >0.3 terdistribusi baik dan < −1 tidak terdistribusi baik
3. Log PS ≥ −2 (permeabilitas baik) dan Log PS ≤ −3 (permeabilitas buruk)

c. Metabolisme

Parameter yang digunakan pada prediksi metabolisme senyawa uji yaitu nilai CYP3A4 substrate dan CYP2D6 substrate. Nilai tersebut ditunjukkan pada tabel 4.13.

Tabel 4.13 Hasil prediksi metabolisme senyawa uji

Senyawa	CYP3A4 substrate	CYP2D6 substrate
Apigenin	No	No
Apiin	No	No
3-N-Butylphthalide	No	No
Quercetin	No	No
Luteolin	No	No

d. Ekskresi

Parameter yang digunakan pada prediksi ekskresi senyawa uji yaitu *total clearance* dan *renal OCT2 substrate*. Data tersebut ditunjukkan pada tabel 4.14.

Tabel 4.14 Hasil prediksi ekskresi senyawa uji

Senyawa	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate
Apigenin	0.566	No
Apiin	-0.054	No
3-N-Butylphthalide	0.712	No
Quercetin	0.407	No
Luteolin	0.495	No

Keterangan: 1. Total clearance >0.2 log/ml/min/kg

e. Toksisitas

Parameter yang digunakan pada prediksi toksisitas senyawa uji yaitu *AMES toxicity*, *max. tolerated dose*, *hERG I inhibitor*, *hERG II inhibitor*, *oral rat acute toxicity*, dan *hepatotoxicity*. Data tersebut ditunjukkan pada tabel 4.15.

Tabel 4.15 Hasil prediksi toksisitas senyawa uji

Senyawa	AMES toxicity	Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	hERG I Inhibitor	hERG II Inhibitor	Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)	Hepatotoxicity
Apigenin	No	0.328	No	No	2.45	No
Apiin	No	0.446	No	Yes	2.49	No
3-N-Butylphthalide	No	0.785	No	No	1.913	No
Quercetin	No	0.499	No	No	2.471	No
Luteolin	No	0.499	No	No	2.455	No

Keterangan: 1. MTD ≤ 0.477 rendah (non-toksik) dan MTD ≥ 0.477 tinggi (toksik)

6. Hasil *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan dengan menggunakan laman *pkCSM* dengan mengimput SMILES dari ligan uji yang diperoleh dari laman *pubCHEM*. Parameter yang digunakan pada prediksi sifat fisikokimia berdasarkan *lipinski's rule of five*. Hasil prediksi ligan uji ditampilkan dalam tabel 4.16.

Tabel 4. 16 Hasil prediksi *lipinski's rule of five* senyawa uji

Senyawa	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptors	Molecular Weight	LogP	Molar Refractivity	Keterangan
Apigenin	3	5	270.24	2.5768	73.99	Memenuhi
Apiin	8	14	564.49	-1.4852	132.56	Tidak memenuhi
3-N-Butylphthalide	0	2	190.24	3.0883	54.99	Memenuhi
Quercetin	5	7	302.24	1.988	78.03	Memenuhi
Luteolin	4	6	286.24	2.2824	76.01	Memenuhi

Keterangan:
1. Berat molekul ≤ 500 Dalton
2. LogP ≤ 5
3. Hidrogen Donor ≤ 5
4. Hidrogen Acceptor ≤ 10
5. Molar Refractivity 40-130

B. Pembahasan

Seledri dikenal memiliki senyawa aktif yang beragam dan efektif dalam menurunkan tekanan darah (Ismet et al., 2026). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai kandidat ACE yang dapat digunakan sebagai alternatif terapi antihipertensi. Pada tabel 4.1 disajikan daftar senyawa bioaktif yang terkandung dalam seledri yang dipilih berdasarkan potensi farmakologisnya, khususnya dalam penghambatan ACE.

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking* antara reseptor ACE (PDB ID: 2X8Z) dan senyawa bioaktif yang terkandung dalam seledri (*Apium graveolens*). Metode *docking* dapat dimanfaatkan untuk menganalisis interaksi antara suatu obat dan satu reseptor target, serta satu obat dengan banyak reseptor target (Syaqila et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh pada tabel 4.2 hasil *molecular docking* dari captopril sebagai kontrol positif pada penelitian ini dengan melakukan replikasi sebanyak tiga kali didapatkan nilai *binding affinity* sebesar -6.0 kcal/mol. Nilai ini menunjukkan bahwa captopril memiliki energi ikatan yang relatif rendah yang menandakan kemampuan berikatan yang baik dengan reseptor ACE. Semakin negatif nilai *binding affinity*, semakin kuat interaksi ikatan antara reseptor dengan ligan, sehingga semakin baik pula kemampuan ligan dalam menghambat makromolekul target (Rosyiidah et al., 2023). Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh (Praja et al., 2018), bahwa diperoleh nilai *binding affinity* menggunakan captopril sebesar -5.97 kcal/mol, sehingga menunjukkan bahwa

metode *docking* yang digunakan dalam penelitian ini telah tervalidasi dengan baik karena mampu memperoleh hasil yang konsisten dengan penelitian sebelumnya. Hasil *docking* dari senyawa bioaktif seledri diperoleh senyawa apiin memiliki nilai *binding affinity* tertinggi yaitu -10.9 kcal/mol, diikuti oleh luteolin dan quercetin masing-masing memiliki nilai -8.5 kcal/mol, apigenin dengan nilai -8.2 kcal/mol, dan 3-n-butylphthalide memiliki nilai *binding affinity* sebesar -6.3 kcal/mol. Hal ini menunjukkan secara perkiraan bahwa senyawa uji dari seledri memiliki potensi lebih baik dibandingkan kontrol positif yang digunakan dalam menghambat enzim ACE dan berpotensi sebagai ACE inhibitor.

Root Mean Square Deviation adalah nilai yang menggambarkan perbandingan antara konformasi ligan dengan protein selama simulasi dengan konformasi ligan dengan protein awal (B. L. Sari et al., 2023). Metode *docking* dianggap valid jika nilai RMSD ≤ 2 Å. Semakin rendah nilai RMSD, semakin akurat prediksi posisi ligan karena semakin mendekati konformasi aslinya (Hadisoebroto et al., 2025). Hasil RMSD yang disajikan pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa semua ligan uji memiliki nilai RMSD ≤ 2 Å, sehingga metode docking yang digunakan valid, hasilnya dapat diandalkan, serta menunjukkan kestabilan posisi ligan di situs aktif protein.

Berdasarkan visualisasi hasil *docking* ligan uji terhadap reseptor ACE, interaksi residu asam amino terhadap ligan uji ditampilkan dalam bentuk diagram seperti yang ditunjukkan pada gambar 4.7 dan gambar 4.8. Terdapat beberapa jenis ikatan interaksi yang terjadi antara ligan uji dan residu asam amino, seperti ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, ikatan hidrofobik, dan gaya *van der waals*. Ikatan

hidrogen menjadi indikator utama dalam menentukan aktivitas ligan terhadap reseptor. Apabila ikatan hidrogen terbentuk atau semakin banyak dalam kompleks ligan-reseptor, maka aktivitas ligan semakin tinggi (Fatisa et al., 2024). Ikatan hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ikatan ligan-reseptor dengan menjauhkan dari lingkungan air, sehingga mengurangi interaksi residu nonpolar dengan molekul air (Fadillah et al., 2023). Interaksi elektrostatik adalah interaksi yang berperan dalam menjaga stabilitas ligan terhadap reseptor, walaupun interaksi ini bersifat lemah dan non-kovalen sehingga mudah terlepas, namun dalam jumlah yang banyak interaksi ini dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pembentukailiki konformasi protein (Naufa et al., 2022). Ikatan *van der waals* mempunyai peran krusial dalam mempertahankan kestabilan interaksi antara obat dan reseptor, walaupun biasanya lebih lemah dibandingkan ikatan kovalen atau ionik, ikatan ini dapat memberikan dampak signifikan terhadap pengikatan obat dan efek farmakologisnya (Tarigan et al., 2024).

Berdasarkan data yang disajikan pada tabel 4.10 diperoleh residu asam amino yang terdapat pada seluruh ligan uji yang digunakan pada penelitian ini, yaitu residu HIS337, HIS367, PHE511, dan THR364 menunjukkan keterlibatan dalam berbagai jenis interaksi, seperti ikatan hidrogen, π-interaksi, dan *van der waals*. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Praja et al., 2018) yang menyatakan bahwa residu HIS337 dan HIS367 merupakan bagian dari situs aktif ACE yang berperan penting dalam pengikatan ligan. Residu asam amino PHE511 dan THR364 berkontribusi dalam stabilisasi kompleks melalui interaksi hidrofobik dan *van der*

waals. Interaksi tersebut mendukung terbentuknya kompleks ligan dan reseptor yang stabil dan berpotensi meningkatkan aktivitas penghambatan terhadap ACE.

Pada penelitian ini dilakukan prediksi farmakokinetik menggunakan platform *in silico* terkemuka, yaitu *pkCSM* untuk mengetahui profil farmakokinetika dari senyawa uji dengan menggunakan parameter ADMET. ADMET adalah parameter utama dalam menilai kelayakan suatu molekul untuk dikembangkan menjadi obat. ADMET menjadi sangat penting karena banyak kandidat obat gagal pada tahap lanjutan yang disebabkan masalah bioavaibilitas, toksisitas, atau eliminasi yang tidak memadai (Rakhmawati et al., 2025).

Prediksi absorbsi dilakukan untuk memastikan senyawa uji yang digunakan memiliki penyerapan serta permeabilitas yang baik pada tubuh manusia. Prediksi absorbsi terdiri dari *water solubility*, HIA, dan Caco-2 yang telah disajikan pada tabel 4.11. *Water solubility* menggambarkan tingkat kelarutan senyawa di dalam air yang memainkan peran penting dalam proses disolusi sebelum absorbsi di saluran cerna. Senyawa dengan nilai logS < −6 diklasifikasikan memiliki kelarutan rendah, sedangkan logS > −6 menandakan kelarutan tinggi (Rasida et al., 2024). Hasil data yang diperoleh menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai *water solubility* termasuk dalam kategori kelarutan tinggi. Senyawa apiin dengan nilai −2.851 mencatat kelarutan tertinggi, sedangkan senyawa apigenin menunjukkan kelarutan paling rendah yaitu −3.329. Namun demikian, rentang nilai tersebut masih berada dalam batas yang layak untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

Parameter HIA digunakan untuk memperkirakan persentase penyerapan senyawa melalui usus manusia setelah pemberian oral. Senyawa dengan Tingkat absorbsi di atas 30% dikategorikan memiliki kemampuan penyerapan yang baik, sementara yang melebihi 90% menunjukkan bioavaibilitas tinggi (Rasida et al., 2024). Hasil HIA yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa 3-n-butylphthalide nilai tertinggi yaitu 95.093, diikuti apigenin dengan 93.25, luteolin sebesar 81.13, serta quercetin 77.207. Keempat senyawa ini tergolong dalam kelompok absorbs tinggi sehingga diprediksi memiliki potensi penyerapan oral yang baik. Sebaliknya, senyawa apiin menunjukkan nilai terendah yaitu 17.411 yang masuk dalam kategori absorbsi rendah sehingga menunjukkan hambatan dalam proses penyerapan intestinal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh (Simanjuntak et al., 2025), yang memperoleh nilai HIA untuk senyawa apin buruk untuk proses penyerapan intestinal.

Senyawa dikategorikan memiliki permeabilitas Caco-2 tinggi apabila koefisien permeabilitasnya melebihi $8x10^{-6}$cm/s. Permeabilitas yang tinggi akan menghasilkan prediksi nilai baik >0.90 (Abdullah et al., 2021). Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bawah senyawa 3-n-butylphthalide memiliki permeabilitas tertinggi, diikuti oleh apigenin sehingga keduanya diprediksi dapat melintasi membrane usus dengan efisiensi optimal. Luteolin tergolong dalam kategori permeabilitas sedang, sedangkan quercetin memiliki permeabilitas rendah. Senyawa apiin mencatat permeabilitas paling rendah yang menandakan adanya keterbatasan dalam penyerapan melalui membrane usus.

Prediksi distribusi dilakukan untuk mengetahui kemampuan senyawa uji dalam terdistribusi ke jaringan tubuh serta potensi penetrasinya ke organ tertentu setelah proses absorpsi berlangsung. Prediksi distribusi terdiri dari VDss, BBB permeability, dan CNS permeability yang telah disajikan pada tabel 4.12. VDss merupakan parameter yang menggambarkan tingkat distribusi senyawa ke jaringan tubuh relatif terhadap retensinya dalam plasma darah. Nilai VDss kurang dari 0.71 L/kg (log VDss < −0.15) menunjukkan distribusi yang rendah dan tinggi diatas 2.81 L/kg (log VDss > 0.45) (Rasida et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh, senyawa quercetin, luteolin, apiin, dan apigenin memperoleh nilai log VDss > 0.45 yang menunjukkan bahwa senyawa dapat terdistribusi baik dalam jaringan tubuh, sedangkan nilai 3-n-butylphthalide berada di rentang distribusi sedang. Nilai-nilai tersebut menunjukkan bahwa semua senyawa uji pada umumnya memiliki kemampuan distribusi ke jaringan yang memadai, khususnya quercetin yang diperkirakan memiliki penyebaran yang paling luas di dalam tubuh.

BBB *permeability* digunakan untuk mengevaluasi potensi suatu senyawa dalam menembus penghalang darah otak. Senyawa dengan nilai log BB di atas 0.03 dapat menembus BBB dengan mudah, sementara senyawa dengan nilai log BB di bawah −1 menunjukkan kemampuan distribusi yang sangat terbatas ke otak (Wangsasaputra et al., 2023). Berdasarkan hasil yang diperoleh, senyawa 3-n-butylphthalide mendapatkan nilai tertinggi yaitu 0.22 dan menjadikannya senyawa dengan kemampuan penetrasi sawar darah otak palng unggul dibandingkan senyawa lainnya. Walaupun belum mencapai 0.3 nilai tersebut menunjukkan tingkat penetrasi yang cukup baik. Senyawa apigenin memperoleh nilai −0.734,

luteolin memperoleh nilai −0.907 menunjukkan penetrasi yang sedang. Sementara itu, senyawa quercetin dan apiin memperoleh nilai < −1 menunjukkan kemampuan yang sulit untuk melintasi BBB.

CNS permeability merujuk pada kemampuan kecepatan suatu senyawa dalam menembus sawar darah otak. Parameter yang digunakan untuk menggambarkan hal tersebut adalah nilai *CNS permeability* (Log PS) yang mempresentasikan laju permease senyawa melintasi sawar darah otak (Stéen et al., 2022). Senyawa dengan nilai Log PS lebih besar dari −2 dikategorikan memiliki kemampuan untuk menembus sistem saraf pusat, sedangkan nilai Log PS kurang dari −3 menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak mampu menembus sistem saraf pusat (Nursanti, 2023). Berdasarkan hasil yang diperoleh, senyawa 3-n-butylphthalide memiliki kemampuan untuk menembus sawar darah otak, sehingga berpotensi memberi efek pada sistem saraf pusat. Senyawa apigenin dan luteolin menunjukkan permeabilitas sedang. Senyawa quercetin memiliki nilai yang lebih rendah dari −3 sehingga dikategorikan memiliki permeabilitas yang rendah, sedangkan senyawa apiin memiliki permeabilitas nilai yang jauh dibawah −3 sehingga menunjukkan permeabilitas yang sangat rendah dan sulit untuk menembus sawar darah otak.

Prediksi metabolisme dilakukan untuk memastikan senyawa uji dapat dimetabolisme dengan baik di dalam tubuh, terutama melalui keterlibatan enzim metabolisme, sehingga dapat diketahui potensi interaksi maupun kestabilan senyawa. Prediksi metabolisme terdiri dari prediksi CYP3A4 dan CYP2D6 substrate yang telah disajikan pada tabel 4.13. Berdasarkan hasil yang diperoleh, seluruh senyawa uiji yaitu apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan

luteolin menunjukkan hasil negative (*No*) sebagai sebagai substrat terhadap enzim CYP3A4 dan CYP2D6, sehingga menunjukkan bahwa semua senyawa uji tidak mengalami proses metabolism yang signifikan oleh kedua enzim sitokrom P450 utama yang diketahui memiliki peran krusial dalam metabolism obat di hati. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh (Rakhmawati et al., 2025), yang menyatakan bahwa ketidakbergantungan suatu senyawa terhadap enzim CYP merupakan keunggulan penting dalam profil keamanan suatu obat karena enzim CYP sendiri merupakan jalur utama dalam metabolism obat di hati, sehingga senyawa yang tidak di metabolism melalui jalur ini memiliki potensi interaksi obat yang lebih rendah.

Prediksi ekskresi dilakukan untuk mengetahui kemampuan tubuh dalam mengeliminasi senyawa uji melalui proses pembuangan, sehingga dapat diperkirakan lama keberadaan senyawa di dalam tubuh. Untuk memprediksi proses ekskresi suatu senyawa dapat dilakukan melalui pengukuran parameter *total clearance* (CLTOT) dan status sebagai substrat *renal organis cation transporter 2* (OCT2) (Febri et al., 2023). Suatu senyawa dikatakan memiliki nilai CLTOT yang baik apabila melebihi 0.2 log ml/min/kg (Chandradewi et al., 2025). Berdasarkan hasil yang disajikan pada tabel 4.14 diperoleh senyawa uji 3-n-butylphthalide sebagai nilai total clearance tertinggi yaitu sebesar 0.712 yang menunjukkan laju eliminasi yang relatif lebih cepat dibandingkan senyawa lainnya. Nilai tersebut di ikuti oleh apigenin sebesar 0.566, luteolin sebesar 0.495, dan quercetin sebesar 0.407 log ml/min/kg. Sementara itu, apiin memiliki nilai *clearance* terendah yaitu −0.054 yang menunjukkan eliminasi yang lebih lambat dan potensi waktu tinggal

yang lebih lama dalam tubuh. Hasil sebagai substrat transporter ginjal OCT2 diperoleh bahwa seluruh senyawa uji menunjukkan nilai negatif (*No*) sebagai substrat OCT2 yang menunjukkan bahwa ekskresi ginjal melalui mekanisme transporter ini tidak terjadi. Menurut (Rakhmawati et al., 2025), ketidakbergantungan suatu obat terhadap transporter dapat menghasilkan proses eliminasi yang lebih konsisten antar individu, meskipun obat yang diekskresikan melalui filtrasi glomelurus cenderung sangat sensitive terhadap fungsi ginjal.

Prediksi toksisitas dilakukan untuk memastikan tingkat keamanan senyawa uji serta memprediksi kemungkinan efek toksik yang dapat ditimbulkan terhadap tubuh manusia. Prediksi toksisitas terdiri dari *Ames toxicity*, *maximum tolerated dose*, *hERH I inhibito*r, *hERH II inhibitor*, *oral rat acute toxicity*, dan *hepatoxicity* yang telah disajikan pada tabel 4.15. *Ames toxicity* merupakan metode yang secara luas digunakan untuk mengevaluasi potensi mutagenik suatu senyawa dengan memanfaatkan bakteri sebagai organisme penguji (S. W. Sari et al., 2023). Berdasarkan hasil yang diperoleh, semua senyawa uji menunjukkan hasil negative (*No*) pada *ames toxicity* yang berarti bahwa semua senyawa uji secara prediksi tidak bersifat mutagenik.

Maximum tolerated dose merupakan dosis maksimum yang dapat ditoleransi oleh organisme dan digunakan untuk memprediksi nilai ambang batas dosis toksik suatu senyawa terhadap manusia. Nilai MRDT yang direkomendasikan adalah ≤0.477 log (mg/kg/hari) dimana nilai tersebut termasuk dalam kategori rendah, sedangkan nilai ≥0.477 log (mg/kg/hari) dikategorikan sebagai tinggi (Saritha et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh, senyawa 3-n-butylphthalide, quercetin,

dan luteolin memperoleh nilai MTD ≥0.477 yang menunjukkan toleransi tubuh terhadap senyawa ini lebih tinggi dan dapat memberikan efek toksik bagi manusia. Sedangkan senyawa apigenin dan apiin memperoleh nilai ≤0.477 yang menunjukkan sifat toleransi yang relatif lebih rendah dan aman bagi manusia.

Human ether-a-go go related gene (hERG) merupakan salah satu factor krusial dalam pengembangan suatu obat baru. Penghambatan terhadap gen ini dapat menyebabkan terjadinya aritmia jantung yang berpotensi fatal. Gen hERG mengkodekan protein yang membentuk kanal ion K, dimana kanal tersebut berperan penting dalam pengaturan ritme detak jantung (Hakiki et al., 2024). Kanal hERG berperan penting dalam pengaturan ritme detak jantung karena jika kanal ini mengalami penghambatan akibat paparan senyawa obat, maka dapat mengakibatkan hilangnya kesadaran atau dapat menimbulkan Risiko kematian mendadak (Aini et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh, semua senyawa uji kecuali apiin menunjukkan hasil negatif (*No*) pada hERG I dan hERG II yang menandakan tidak ada potensi risiko kardiotoksisitas. Senyawa apiin menunjukkan hasil negatif (*No*)pada hERG I, namun pada hERG II menunjukkan hasil positif (*Yes*) yang menandakan adanya kemungkinan potensi penghambatan pada hERG II.

Uji LD50 merupakan dosis suatu senyawa yang diperlukan untuk menyebabkan kematian pada 50% populasi hewan uji. Menurut *Lu's Handbook of Toxicology*, LD50 terbagi menjadi enam klasifikasi toksisitas yaitu: kelas 1 supertoksik (<5 mg/kg), kelas 2 sangat amat toksik (5−50mg/kg), kelas 3 sangat toksik (50−500 mg/kg), kelas 4 toksisitas sedang (0.5−5 g/kg), kelas 5 toksisitas

ringan (5−15 g/kg), dan kelas 6 praktis tidak toksik (>15 g/kg) (Mujtahid et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh, seluruh senyawa uji menunjukkan nilai LD50 berkisar antara 1.913−2.490 mol/kg. Nilai tersebut menunjukkan bahwa senyawa apigenin, apiin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin termasuk dalam kategori toksisitas praktis tidak toksik (kelas 6) menurut klasifikasi *Lu's Handbook of Toxicology,* karena berada pada rentang >15 g/kg.

Prediksi *hepatotoxicity* merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi potensi dari sidat dan efek suatu senyawa uji dalam menyebabkan kerusakan hati (Mujtahid et al., 2024). Berdasarkan hasil yang diperoleh, semua senyawa uji menunjukkan hasil negatif (*No*) yang menandakan tidak tidak terdapat potensi hepatotoksik pada tahap ini. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut relatif aman bagi fungsi ginjal sehingga mendukung kelayakan semua senyawa uji untuk studi lanjutan atau pengembangan farmasi dengan Risiko minimal terhadap organ hati.

Senyawa dapat dikembangkan sebagai kandidat obat apabila memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Aturan ini digunakan untuk memprediksi potensi suatu senyawa dalam proses absorbsi dan permease di dalam tubuh. Lima kriteria *Lipinski* tersebut meliputi jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari sepuluh, donor ikatan hydrogen tidak lebih dari lima, nilai log P tidak melebihi lima, serta bobot molekul kurang dari 500 Dalton (Fakih et al., 2022). Berdasarkan prediksi hasil *Lipinski's Rule of Five* pada penelitian ini, senyawa apigenin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin diketahui memenuhi seluruh kriteria yang ditetapkan. Sebaliknya, senyawa apiin tidak memenuhi kriteria tersebut karena

memiliki bobot molekul yang relatif besar, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang tinggi, serta nilai log P negatif yang menunjukkan sifat hidrofilik. Menurut (Imanudin et al., 2022), nilai log P yang terlalu rendah atau bernilai negatif tidak direkomendasikan karena sifat senyawa yang terlalu hidrofilik dapat menghambat kemampuannya untuk menembus lapisan lipid bilayer. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa apiin memiliki permeabilitas membran yang rendah serta bioavaibilitaas oral yang kurang optimal.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian *in silico* terhadap senyawa bioaktif seledri (*Apium graveolens*) sebagai kandidat ACE inhibitor pada hipertensi, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil molecular docking, senyawa bioaktif seledri menunjukkan afinitas yang baik terhadap reseptor ACE. Senyawa uji dengan nilai terbaik adalah apiin dengan nilai *binding affinity* sebesar −10.9 kcal/mol memiliki energi ikatan yang paling rendah, menandakan ikatan yang lebih kuat dan stabil sehingga berpotensi sebagai kandidat ACE inhibitor.
2. Profil ADMET senyawa bioaktif seledri menunjukkan bahwa senyawa memiliki prediksi farmakokinetik yang cukup baik, termasuk sifat absorpsi dan distribusi, tidak menjadi substrat CYP3A4 dan CYP2D6, serta tidak bersifat mutagenik maupun hepatotoksik.
3. Berdasarkan evaluasi *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa senyawa apigenin, 3-n-butylphthalide, quercetin, dan luteolin memenuhi kriteria sehingga layak dikembangkan sebagai kandidat obat oral yang potensial, sedangkan senyawa apiin tidak memenuhi kriteria karena melanggar lebih dari dua ketentuan yang ditetapkan oleh *Lipinski*.
4. Hasil visualisasi interaksi molekuler menunjukkan bahwa senyawa bioaktif seledri dapat berinteraksi dengan residu asam amino pada sisi aktif ACE melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik. Pola interaksi ini serupa dengan captopril,

sehingga menunjukkan bahwa senyawa seledri berpotensi menempati situs aktif ACE dan berfungsi sebagai penghambat yang kompetitif.

B. Saran

Diperlukan penelitian lanjutan dan disarankan melakukan uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa bioaktif seledri yang paling potensial untuk memvalidasi aktivitas antihipertensi dan keamaan farmakologisnya, serta diperlukan studi komputasi lanjutan seperti *molecular dynamics* untuk mengevaluasi kestabilan interaksi kompleks ligan dan reseptor secara lebih mendalam dalam kondisi dinamis dan mendekati kondisi biologis sebenarnya.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Suoth, E. J., Putri, R., & Abdullah, I. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (Myristica Fragransa) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, *14*(2).

Acharya, K. R., Sturrock, E. D., Riordan, J. F., & Ehlers, M. R. W. (2003). ACE Revisited: A New Target For Structure-Based Drug Design. *Nature Reviews Drug Discovery*, *2*(11), 891–902. https://doi.org/10.1038/nrd1227

Aini, N., Permana, F. H., Zaenab, S., & Fatmawati, D. (2024). Studi In Silico Potensi Antikanker Senyawa Quercetin, Kaempferol, Dan Pelargonidin Terhadap Reseptor Histamin 1. *Chimica Et Natura Acta*, *12*(2), 74–84.

Anuar, A. H. B. S. A., & Levita, J. (2018). Review: Seledri Apium graveolens Linn. Sebagai Tablet Anti-Inflamasi. *Farmaka*, *16*(3), 64–75.

Ariyandy, A., Nindrahayu, Ami, F., Muluk, A. I., & Sulfahri. (2022). In Silico Testing On The Activity Of Quercetin In The Skin Of Onion Allium cepa L As A Natural Antihypertensive Compound. *International Journal of Applied Biology*, *6*(2), 172–178. https://doi.org/10.20956/ijab.v6i2.22143

Baroroh, F., Maidona, E., & Solikhah, M. (2023). Efektivitas Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Puskesmas Banguntapan 1 Kabupaten Bantul. *Jurnal Kesehatan Pharmasi*, *2*(5), 77–82.

Brew, K. (2003). Structure Of human ACE Gives New Insights Into Inhibitor Binding And Design. *Trends in Pharmacological Sciences*, *24*(8), 391–394. https://doi.org/10.1016/S0165-6147(03)00199-8

Brunton, L., & Knollmann, B. (2018). *Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, 13th Edition*. McGraw Hill LLC. https://books.google.co.id/books?id=8BSMEAAAQBAJ

Chandradewi, M. A., Widiyana, A. P., & Damayanti, D. S. (2025). Studi In Silico Prediksi Mekanisme Antihipertensi Senyawa Aktif Daun Pepaya (Carica Papaya) Melalui Penghambatan Reseptor β1 Adrenergik Dan Enzim Phenlyalanine Hidroxylase (PAH). *Jurnal Kedokteran Komunitas*, *13*(1), 1–19.

Choirunniza, A. N., & Azkiyah, S. Z. (2025). Molekuler Docking, Pharmacokinetic, And Toxicity Studies Of Momordica balsamina As BACE1 Inhibitors. *Jurnal Farmasi IKIFA*, *4*(2), 54–66. https://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php

Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2023). Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Jurnal Agroindustri Halal*, *9*(1), 74–81.

Fakih, T. M., Putri, N. W. R. P., Marillia, V., Ramadhan, D. S. F., & Darusman, F. (2022). Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, Dan Molecular Docking Senyawa Jubanine Dari Tanaman Bidara Arab Sebagai Kandidat Antivirus SARS-. *Jurnal Riset Kimia*, *13*(1), 111–121.

Fatisa, Y., Utami, L., Syahri, J., Jasril, & Lazulva. (2024). Studi Molecular Docking Dan Evaluasi Farmakokinetik Senyawa Analog Pirazol Turunan Benzen-Sulfonilurea Sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reduktase And α-Glukosidase Menggunakan Pendekatan In Silico. *Jurnal Riset Kimia*, *15*(2), 11–26. https://doi.org/10.25077/jrk.v15i2.633

Febri, F. A., Putri, T. C. M., Salamah, F. A., & Wilapangga, A. (2023). Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas Pada Kandungan Fenolik Ekstrak Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Menggunakan In Silico pkCSM Dan Protox II. *Jurnal Bina Cipta Husada Jurnal Kesehatan Dan Science*, *19*(1), 108–117.

Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi Molecular Docking Senyawa 1,5-Benzothiazepine Sebagai Inhibitor Dengue DEN-2 NS2B/NS3 Serine Protease. *Chempublish Journal*, *6*(1), 54–62.

Hadisoebroto, G., Effendi, S., Azzahra, Y. Al, & Sari, L. F. (2025). Analisis Molecular Docking Senyawa Aktif Tanaman Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus B .) Terhadap Reseptor Carbonic Anhydrase II Sebagai Kandidat Obat Antihipertensi. *Journal of Noncommunicable Diseases*, *5*(1), 29–52.

Hakiki, A., Andika, & Rahmawati. (2024). *Studi Molecular Docking Dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-α*. *5*(2), 195–212.

Haryanto, H., Usman, S., Muslim, Z., Indrawati, L., Roddu, A. K., Sutarmanto, E., Abdullah, D., Maliza, R., Purnamasari, I., & Puspita, D. (2024). *Panduan Praktis Farmakologi Dasar Dan Klinik*. CV Eureka Media Aksara. https://books.google.co.id/books?id=qiquEQAAQBAJ

Haryanto, Salman, Kurniaty, L., & Salampe, M. (2024). *Dasar-Dasar Farmakologi*. CV Eureka Media Aksara. https://books.google.co.id/books?id=gnOlEQAAQBAJ

Imanudin, N., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2022). Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Kayu Manis Padang (Cinnamomum Burmanii) Sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reductase Secara Moleculer Docking. *Jurnal Riset Sains Dan Teknologi*, *6*(2), 171–179.

Ismet, R., Hakim, R. J., Indrawati, W., Adelina, D., Setyowati, A. D., Jufrinaldi, Indrawijaya, B., Adlin, I. A., Sari, I. L., & Tina, M. (2026). Karakterisasi Antioksidan Ekstrak Daun Seledri (Apium graveolens) Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Dengan Metode Maserasi. *Jurnal Ensiklopedia*, *8*(2), 230–234.

Jobe, A., Antony, P., Altabbal, S., Al Dhaheri, Y., & Vijayan, R. (2023). Interaction Of hemorphins With ACE Homologs. *Scientific Reports*, *13*(1), 1–14. https://doi.org/10.1038/s41598-023-30771-0

Luthfi, M., Aziz, S., & Kusumastuti, E. (2018). Rasionalitas Penggunaan ACE Inhibitor Pada Penderita Hipertensi Di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kayuagung Dan RSMH Palembang. *Biomedical Journal of Indonesia*, *4*(2), 67–75. https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/bji/article/view/7962/4107

Malioy, I. E., & Bertorio, M. J. (2024). Analisis Kesesuaian Peresepan Obat Antihipertensi Berdasarkan JNC 8 di Salah Satu Rumah Sakit Di Kota Yogyakarta. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences and Clinical Research*, *2*(1), 54–70.

Mardianingrum, R., Firiani, Y., Endah, S. R. N., & Ruswanto, R. (2025). In Silico Study Of Corn Silk Luteolin (Zea mays L.) Derivatives As Potential Antihypertensive Agents. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, *28*(3), 155–167. https://doi.org/10.14710/jksa.28.3.155-167

Mayangsari, E., & Lestari, B. (2019). *Farmakoterapi Kardiovaskuler*. Universitas Brawijaya Press. https://books.google.co.id/books?id=oOXRDwAAQBAJ

Muhith, A., Fitrah Dewi, R., Hidayati, N., Syawiril Ammah, E., Fathkul Wahab Pemanfaatan Obat Bahan Alam Untuk Menjaga Imunitas Tubuh Berdasarkan Kajian Etnobotani Dan Thibbun Nabawi, A., Fathkul Wahab, A., Islam Negeri Kiai Haji Achmad Shiddiq Jember, U., Mataram No, J., Miuwo, K., Kaliwates, K., Jember, K., Timur, J., Kunci, K., Bahan Alam, O., & Nabawi, T. (2022). The Utilization Of Natural Medicine To Maintain The Body's Immunity Based On The Study Of Etnobotani And Thibbun Nabawi. *Al-Hikmah: Jurnal Agama Dan Ilmu Pengetahuan*, *19*(1), 85–94.

Mujtahid, I. F., Razak, R., & Najib, A. (2024). Studi In Silico Prediksi Sifat Fisikokimia Dan Toksisitas Senyawa Tectoquinone Sebagai α-Glukosidase Inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*, *2*(3), 215–221.

Naqiyya, N. (2020). Potensi Seledri (Apium Graveolens L) Sebagai Antihipertensi. *Journal of Health Science and Physiotherapy*, *2*(2), 160–166.

Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. (2022). Studi In Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (Camellia sinensis) Sebagai Antivirus SARS

CoV-2 Terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) Dan Main Protease (5R7Y). *Journal Of Food And Pharmaceutical Sciences*, *10*(1), 584–596.

Nia Khusniyati M, N. M. K. S. K. M. B., Ns. Daniel Suranta Ginting, S. K. M. K., Sadar Prihandana, N. S. K. M. B., Ns. Rizki Andriani, M. K., Asbath Said, S. K. N. M. K., & Ns. Felicia Risca Ryandini, M. K. S. K. M. B. (2025). *Buku Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Pada Sistem Kardiovaskuler*. Mahakarya Citra Utama Group. https://books.google.co.id/books?id=N_VnEQAAQBAJ

Nursanti, O. (2023). Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Uuntuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes. *Journal Of Pharmaceutical Care And Sciences*, *3*(2), 1–9.

Praja, R. A., Pratiwi, D., & Nuraini. (2018). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Scopoletin Dari Buah Mengkudu (Morinda citrifolia L.) Pada Enzim ACE Sebagai Antihipertensi. *Farmagazine Journal*, *5*(1), 40–47.

Purwaningtyas, A. V, & Barliana, M. I. (2021). Review: Efek Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) Dan Angiotensin Receptor Terhadap Cardiovascular Events. *Farmaka*, *19*(4), 76–87.

Puspita, B., HS, S. A. S., & Laudiana. (2026). Implementasi Relaksasi Autogenik Terhadap Tekanan Darah Pasien Hipertensi. *Jurnal Cendikia Muda*, *6*(1), 83–92.

Puspitasari, L., Aripin, I. S. N., & Setyaningsih, E. P. (2022). Molecular Docking Senyawa Caboxamycin Pada Mycobacterium tuberculosis Polyketide Synthase 13 (Pks13). *Sainstech Farma Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *15*(2), 65–70.

Putri, A. F. P., & Hermanto, F. (2025). Review : Strategi Kombinasi Model Hewan Dan Pendekatan In Silico Untuk Pengembangan Obat Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi*, *8*(1), 1–8. https://doi.org/10.53864/jifakfar.v8i1.225

Rakhmawati, E., Prasetyawan, F., Saristiana, Y., & Juwita, S. T. (2025). Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, And Toxicity Obat Piracetam Menggunakan pkCSM. *Pharmaceutical Novelty*, *1*(2), 50–59.

Rasida, R., Dwi, Y., Pinanga, M., Saputro, A. H., Damayanti, S., Compounds, A., In, A. N., & Approach, S. (2024). Komparasi Profil ADMET Senyawa Sintetik Dan Herbal Antimalaria: Pendekatan In Silico. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, *49*(2), 85–98.

Rivany, M. I. (2021). Manfaat Rebusan Daun Seledri Apium Graveolens L Sebagai

Obat Pada Penderita Hipertensi. *Jurnal Medika Hutama*, *3*(1), 1245–1251.

Rompas, A. A. P., & Jamaluddin, M. (2025). *Simfoni Kesehatan: Musik Dan Pernapasan Sebagai Obat Alami Untuk Hipertensi*. Deepublish. https://books.google.co.id/books?id=Q552EQAAQBAJ

Rosyiidah, N. A., Zahro, N., & Sanjaya, I. G. M. (2023). Analisis Potensi Senyawa Quercetin Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Virus Hendra (HeV). *Indonesian Chemistry and Application Journal*, *6*(1), 35–40.

Rusdiana, T. (2018). Telaah Tanaman Seledri (Apium graveolens L.) Sebagai Sumber Bahan Alam Berpotensi Tinggi Dalam Upaya Promotif Kesehatan. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, *3*(1), 1–8.

Sari, B. L., Suhendar, U., & Hamdani, R. (2023). *Penambatan Dan Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Bioaktif Tanaman Bawang Dayak (Eleutherine Sp.) Sebagai Inhibitor Kapsid Virus Hepatitis B*. *8*(2), 103–110.

Sari, S. W., Wilapangga, A., Sari, A. N., & Astriani, S. (2023). Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (Hibiscus Cannabinus L.) Untuk Prediksi Toksisitas. *Jurnal Bina Cipta Husada Jurnal Kesehatan Dan Science*, *29*(2), 70–79.

Saritha, K., Alivelu, M., & Mohammad, M. (2024). Drug-Likeness Analysis , In Silico ADMET Profiling Of Compounds In Kedrostis Foetidissima (Jacq.) Cogn, And Antibacterial Activity Of The Plant Extract. *In Silico Pharmacology*, *12*(2), 67. https://doi.org/10.1007/s40203-024-00240-1

Simanjuntak, A. A. P., Shabrina, A. M., Naufalia, A. F., Pramesti, A., Pratama, R. R., Amirah, S. R., & Aulifa, D. L. (2025). Uji In Silico Tanaman Seledri (Apium Graveolens) Terhadap Reseptor COX-2 Dengan Kode 3LN1 Sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, *15*(4). https://doi.org/10.5455/mnj.v1i2.644

Siska, S., Mun'im, A., Bahtiar, A., & Suyatna, F. D. (2018). Effect Of Apium graveolens Extract Administration On The Pharmacokinetics Of Captopril In The Plasma Of Rats. *Scientia Pharmaceutica*, *86*(6), 1–7. https://doi.org/10.3390/scipharm86010006

Siswandono, E. (2020). *Kimia Medisinal 1 Edisi 2*. Airlangga University Press. https://books.google.co.id/books?id=UKbJDwAAQBAJ

Stéen, E. J. L., Vugts, D. J., & Windhorst, A. D. (2022). The Application Of In Silico Methods For Prediction Of Blood-Brain Barrier Permeability Of Small Molecule PET Tracers. *Frontiers In Nuclear Medicine*, *2*. https://doi.org/10.3389/fnume.2022.853475

Syaqila, C. N., Pebralia, J., Restianingsih, T., & Hrp, N. S. (2024). Molecular Docking Senyawa (8) -Shagaol Sebagai Obat Antikanker. *Journal Online of Physics*, *9*(3), 72–76.

Tarigan, R. E., Ginting, O. S. B., Luciana, L., Billi, J., Febri, Faisal, H., Silviana, E., & Habibah, N. (2024). *Bunga Rampai Kimia Medisinal*.

Trianaputri, R. A., & Rantung, J. (2025). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Risiko Terjadinya Hipertensi Pada Mahasiswa Fakultas Ilmu Keperawatan Di Universitas Advent Indonesia. *Jurnal Impresi Indonesia*, *4*(4), 1199–1208. https://doi.org/10.58344/jii.v4i4.6435

Utami, Y. P., Amody, Z., Hendrarti, W., Zainal, T. H., Puspitasari, A., Awaluddin, A., Lumbantobing, R., Pratiwi, Y., Djabir, Y. Y., & Aksa, R. (2025). *Ilmu Farmasi Konsep Dan Aplikasi Penggunaan Obat*. CV Eureka Media Aksara. https://books.google.co.id/books?id=6vi1EQAAQBAJ

Wahyuni, D., Ekasari, W., Witono, J. R., & Purnobasuki, H. (2016). *Toga Indonesia*. Airlangga University Press. https://books.google.co.id/books?id=guZwDwAAQBAJ

Wangsasaputra, E., Prihandini, S., Ginting, C. N., & Chiuman, L. (2023). Prediksi Toksisitas In Silico Senyawa Bioaktif Daun Kemangi (Ocimum Sanctum L.). *Damianus Journal Of Medicine*, *22*(2), 108–118.

Wati, N. anjar, Ayubana, S., & Purwono, J. (2023). Pressure in Hypertension Patients. *Jurnal Cendikia Muda*, *3*(1), 144–148.

Widiasari, S. (2018). Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzyme Oleh Flavonoid Pada Hipertensi. *Collaborative Medical Journal (CMJ)*, *1*(2), 30–44.

Widyastuti, Noviar, & Maizul, P. (2022). An Overview Of The Use Of Antihypertensive Drugs In The Internal Medicine Ward Of Rsud Dr . Achmad. *Jurnal Farmasi Sains Dan Obat Tradisional*, *1*(2), 59–70.

Widyawaty, E. D., Diana, A. N., & Fatmawati, E. (2023). *Anti Hipertensi Dari Sumber Daya Lokal*. Rena Cipta Mandiri. https://books.google.co.id/books?id=B43kEAAAQBAJ

Yolanda, F. S., Fitri, N. L., & Ludiana. (2024). Penerapan Rebusan Daun Seledri (Apium graveolens L) Terhadap Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Di UPTD Puskesmas Yosomulyo Kecamatan Metro Pusat. *Jurnal Cendikia Muda*, *4*(2), 228–237.

Zafar, U., Rasheed, A., & Ismail, H. (2023). Exploring The Effects Of Celery Stem

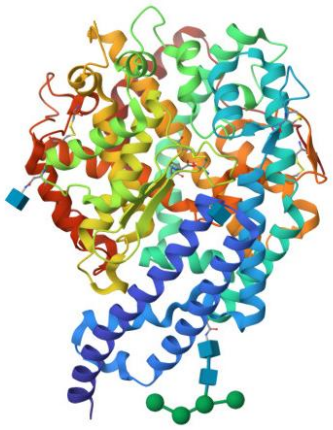
on Blood Pressure, And Associated Parameters As Social Determinants In Hypertensive Individuals: A Randomized Control Trail. *Annals of Human and Social Sciences*, *4*(4), 118–126. https://doi.org/10.35484/ahss.2023(4-iv)11

Zahro, M. L., Sunanto, & Rahmat, N. N. (2025). Hubungan Efikasi Diri Dengan Kekambuhan Pada Pasien Hipertensi Di Posbindu Desa Senduro Di Wilayah UPT. Puskesmas Senduro. *Jurnal Keperawatan*, *18*(1), 99–108.

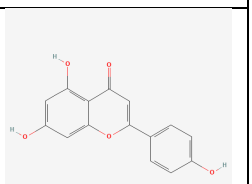
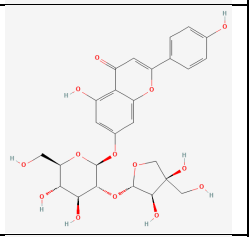
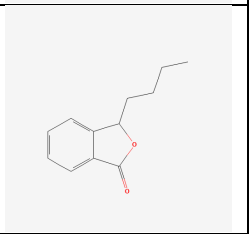
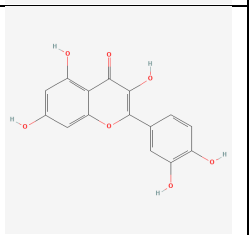
Zulianti, S. (2025). Potensi Peran Fitokimia Apigenin Dalam Pencegahan dan Pengobatan Kanker: Literature Review. *Quantum Wellness: Jurnal Ilmu Kesehatan*, *2*(2), 204–211.

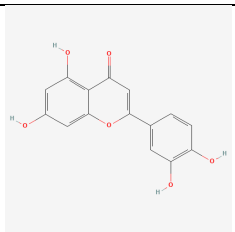
LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar Struktur Reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)

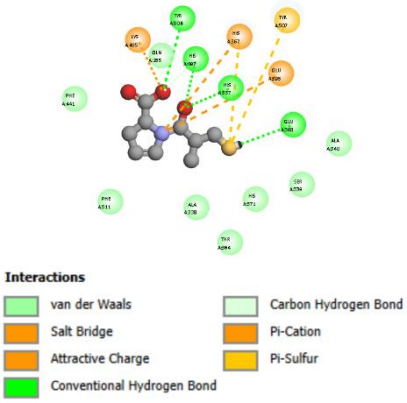
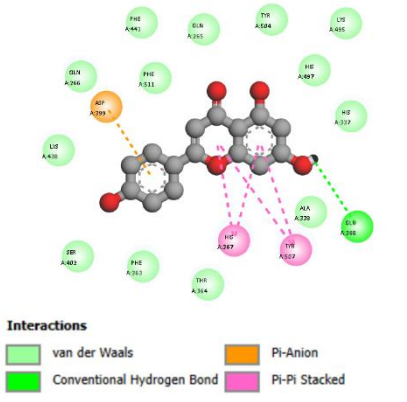
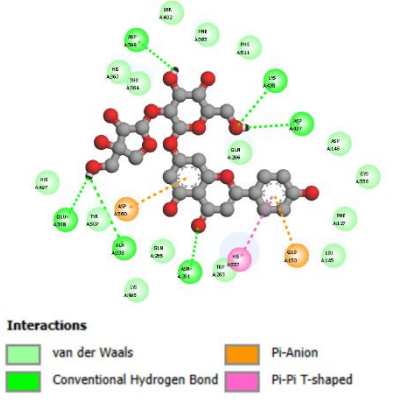
Reseptor	Struktur 3D
Angiotensin Converting Enzyme (PDB ID: 2X8Z)	

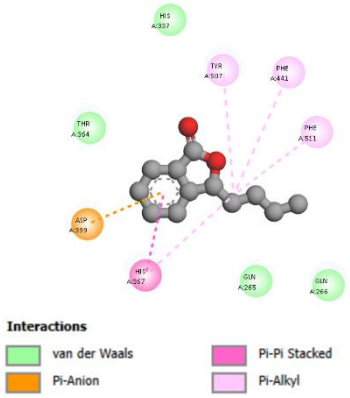
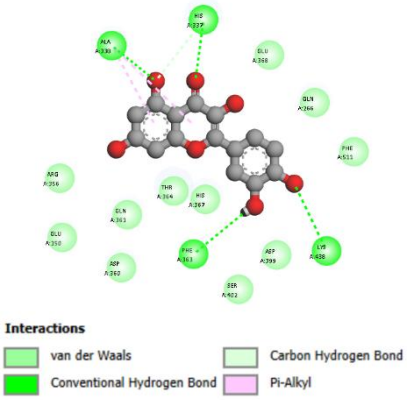
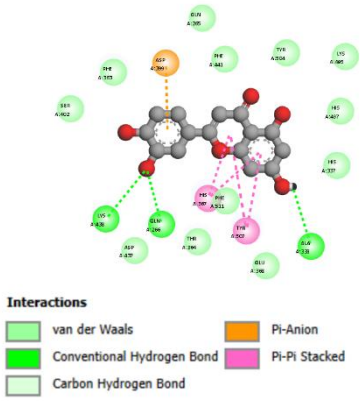
Lampiran 2. Gambar Struktur dan Smiles Senyawa Seledri

No.	SENYAWA	PUBCHEMB CID	SMILES	STRUKTUR
1	Apigenin	5280443	C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O	
2	Apiin	5280746	C1[C@@]([C@H]([C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H](O[C@H]2OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=CC4=O)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)(CO)O	
3	3-N-Butylphthalide	61361	CCCCC1C2=CC=CC=C2C(=O)O1	
4	Quercetin	5280343	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O	

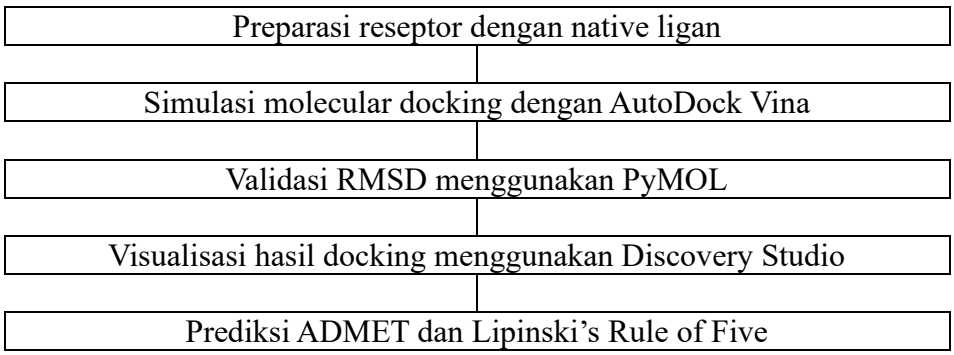
5	Luteolin	5280445	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	

Lampiran 3. Hasil Visualisasi 2D menggunakan Biovia Discovery Studio

Ligand Uji	Visualisasi 2D
Captopril	
Apigenin	
Apiin	

3-N-Butylphthalide	
Quercetin	
Luteolin	

SKEMA KERJA


Preparasi reseptor dengan native ligan
Simulasi molecular docking dengan AutoDock Vina
Validasi RMSD menggunakan PyMOL
Visualisasi hasil docking menggunakan Discovery Studio
Prediksi ADMET dan Lipinski's Rule of Five