

## A Study molecular docking of Scientific Herbal Medicine Compounds Against Angiotensin-1 Converting Enzyme (ACE) as an Antihypertensive Agent

Esti Mumpuni, Andri Prasetyo, Esti Mulatsari, Ardelia Ananda, Faqine Ascory Sunargo\*, Hyunanda Ratu Fasya, Alya Ramadhani Juanda, Neysha Olivio Redjita

Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila  
Jl. Raya Lenteng Agung No.56-80, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640

### Info Artikel

Diterima: 13-01-2026

Disetujui: 21-07-2026

Dipublikasikan: 03-08-2026

#### Keywords:

*Jamu Sainifik Antihipertensi  
Molecular Docking  
Angiotensin-1 Converting  
Enzyme (ACE)  
ADMET*

### Abstrak

Jamu saintifik merupakan sumber daya alam terstandarisasi yang menawarkan potensi besar dalam penemuan agen antihipertensi baru serta didorong oleh kebutuhan akan alternatif yang lebih aman untuk penanganan penyakit hipertensi. Penelitian ini merupakan studi *in silico* yang dirancang untuk memprediksi kemampuan senyawa aktif jamu saintifik sebagai penghambat ACE. Metodologi yang diterapkan melibatkan preparasi protein target (PDB ID: 9QAU) dan optimasi ligan uji, dilanjutkan dengan penambatan molekul (*molecular docking*) untuk mengukur afinitas interaksi. Selain itu, analisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas) dilakukan untuk menilai kelayakan farmakokinetik kandidat terpilih. Secara signifikan, hasil menunjukkan bahwa senyawa Isotheaflavin 3-O-gallate pada teh hijau unggul dengan docking score terbaik ( $-125$  kcal/mol), serta memiliki profil ADMET yang menjanjikan untuk bioavailabilitas oral. Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan bahwa Isotheaflavin 3-O-gallate adalah kandidat kuat inhibitor ACE dari Jamu Sainifik yang layak untuk divalidasi lebih lanjut melalui pengujian biologi.

### Abstract

Scientific herbal medicine represents a significant natural resource offering great potential for discovering novel antihypertensive agents, driven by the need for safer alternatives in managing hypertension. This research is an *in silico* study designed to predict the capability of active compounds from Scientific Jamu as ACE inhibitors. The methodology applied involved preparation of the target protein (PDB ID: 9QAU) and optimization of the test ligands, followed by molecular docking to measure binding affinity and predict interaction modes. Additionally, an ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) analysis was conducted to assess the pharmacokinetic feasibility of the selected candidates. Significantly, the results showed that the Isotheaflavin 3-O-gallate compound in green tea was superior with the best docking score ( $-125$  kcal/mol), and possess ADMET profiles promising for oral bioavailability. "Therefore, this study concludes that Isotheaflavin 3-O-gallate is a strong ACE inhibitor candidate from Scientific Jamu that warrants further validation through biological testing.

## Pendahuluan

Penyakit hipertensi merupakan salah satu masalah utama dalam masyarakat di dunia kesehatan Indonesia maupun di beberapa negara di dunia karena kontribusinya yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (WHO, 2021). Menurut WHO, diperkirakan tercapainya angka 11% pasien yang tidak terdeteksi hipertensi di dunia. Didapatkan data bahwa sebanyak 34% pasien yang terdeteksi hipertensi telah diobati dengan baik dan tekanan darah kembali normal (WHO, 2012). Hipertensi terus menjadi penyebab utama stroke, penyakit jantung koroner, dan gagal ginjal kronik di Indonesia (Kemenkes RI, 2023). Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, diperkirakan prevalensi hipertensi pada orang berusia lebih dari 18 tahun mengalami penurunan dari 34,1% pada 2018 menjadi 30,8% pada 2023.

Hingga saat ini, secara klinis pengobatan hipertensi masih menggunakan terapi antihipertensi konvensional, seperti Diuretik, Calcium Canal Blocker (CCB), Beta Blocker, dan ACE Inhibitor. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor adalah salah satu kelompok obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi (Dwiputri, 2024). ACE inhibitor bekerja untuk mencegah konstiksi yang terjadi dalam pembuluh darah karena produksi hormon angiotensin II dengan cara kerja memblokir enzim ACE yang mencegah pembentukan angiotensin I menjadi angiotensin II (Pratiwi, 2017). Oleh karena itu, penghambatan aktivitas ACE dapat menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik dan resistensi vaskular perifer. Meskipun ACEI sintesis efektif, penggunaan jangka panjangnya sering menyebabkan efek samping seperti hiperkalemia, gangguan fungsi ginjal, dan batuk kering yang berkepanjangan. Efek samping dapat menyebabkan kepatuhan pasien terhadap terapi dan membatasi penggunaan obat pada beberapa kelompok orang (Dipiro *et al.*, 2020). Penemuan obat antihipertensi alternatif diperlukan karena situasi ini dengan profil keamanan yang lebih baik.

Saat ini diketahui bahwa masyarakat Indonesia masih dekat dengan tradisi pengobatan herbal yang dimana mereka sudah terlebih dahulu menggunakan herbal seperti jamu untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit sebelum ditemukannya obat konvensional untuk hipertensi (Rahayu, 2020). Pemerintah telah menetapkan program jamu saintifik melalui Permenkes No.003/Menkes/Per/2010 yang mengatur program saintifikasi jamu (Permenkes, 2010) dan Sebelas Ramuan Jamu Saintifik (Kemenkes, 2019) yang memuat berbagai tanaman untuk ramuan jamu tekanan darah tinggi (hipertensi), seperti Daun Kumis Kucing, Seledri, Rimpang Kunyit, Pegagan, Meniran dan Temulawak. Hingga saat ini, ramuan jamu saintifik hanya dapat digunakan oleh pasien yang menerima perawatan di Klinik Hortus Medicus. Peneliti dari Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu telah mengembangkan dan menguji jamu saintifik anti hipertensi untuk memastikan keamanannya. Penelitian klinik menunjukkan bahwa ramuan herbal saintifik ini dapat menurunkan tekanan darah pasien dengan hipertensi derajat ringan hingga sedang dan pasien dengan hipertensi derajat 1 menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah efektif dan aman (Heryanto, 2024).

Dari hasil penelitian terdahulu terkait tanaman jamu saintifik yang berpotensi sebagai antihipertensi, masih belum banyak penelitian terkait senyawa penghambat Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE). Sehingga untuk mengembangkan fitofarmaka yang rasional dan berbasis sains, pemahaman mekanisme kerja molekuler akan dilakukan pada penelitian ini dan membahas terkait senyawa yang berperan dalam penghambatan ACE melalui studi *in silico* melalui analisis ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) untuk memprediksi profil farmakokinetik dan keamanan senyawa kandidat obat pada tahap awal pengembangan dalam senyawa aktif dengan metode molecular docking, interaksi antara ligan dan protein target dapat diprediksi berdasarkan struktur tiga dimensi, yang mencakup afinitas ikatan dan residu asam amino yang terlibat.

## Metode

### Bahan

Reseptor target diunduh dari Protein Data Bank (PDB), yaitu (PDB ID: 9QAU). Bahan dari ligan uji didapatkan dari mengunduh senyawa dalam bentuk molekul di website KNApSack [https://www.knapsackfamily.com/knapsack\\_core/top.php](https://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php) dan ligan pembanding di website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Diperoleh 529 senyawa uji yang di dapat dari hasil penelusuran pustaka dan 4 senyawa pembanding pada link berikut: [https://drive.google.com/drive/folders/1ojhBs1VD488PinA7ygCkLvYvU06U\\_5PW](https://drive.google.com/drive/folders/1ojhBs1VD488PinA7ygCkLvYvU06U_5PW)

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Aplikasi Molegro Virtual Docker, Chemdraw, Discovery Studio Biovia, Database PDB, Database KNApSack, Laptop Lenovo Thinkpad X1 Windows 11 Pro (64-bit), Intel(R) Core(TM) i5-8350U CPU @ 1.70GHz (8 CPUs), 8192MB RAM, DirectX 12.

### Pemilihan Protein Target

Penelitian dimulai dengan mengunduh struktur ligan reseptor. Ligan- reseptor 9QAU ini merupakan protein dengan struktur kompleks dari reseptor *Angiotensin I* yang memiliki beberapa kriteria protein didapatkan menggunakan metode *x-ray diffraction* dari reseptor *Angiotensin Receptor Blocker* dan memiliki resolusi dibawah 2.5 Å, Ligan-reseptor tersebut didapat dengan mengunduh di website RCSB PDB.

### Preparasi Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding.

Canonical SMILES dari senyawa uji dan pembanding disalin dari website PubChem, lalu ditempelkan ke dalam ChemDraw. Dilakukan minimisasi dengan menjalankan *command* "*Minimize energy*" hal ini dilakukan untuk mendapatkan isomer geometri senyawa dengan energi paling minimum, kemudian file setiap senyawa disimpan dalam format SYBYL2 (.mol2).

### Validasi Internal

Validasi metode docking dilakukan dengan melakukan docking kembali struktur. Validasi internal dilakukan menggunakan software Molegro Virtual Docker. Pose maksimal dalam proses validasi internal adalah 5 dengan 10 kali replikasi dan dijalankan dengan 12 kombinasi dari 4 scoring function dan 3 algoritma. Tujuan dilakukan validasi internal adalah untuk mencari protokol docking yang sesuai. Validasi internal dikatakan berhasil jika nilai RMSD dibawah 2 Å.

### Molecular Docking

Molecular docking dilakukan menggunakan program Molegro Virtual Docker. Sebanyak 527 senyawa uji dan *Perindoprilat* menggunakan (PDB ID: 9QAU) dan binding site aktif didapatkan dari hasil validasi internal dengan nilai axis X: -10,69 Å, Y: -11,54 Å, Z: -29,21 Å. Moldock Optimizer digunakan sebagai algoritma, Moldock Score sebagai scoring function, dan rerank score untuk menilai energi ikatan. Semakin rendah (negatif) rerank score, semakin stabil dan aktif ikatan ligan-reseptor. Aktivitas senyawa uji diprediksi lebih tinggi jika rerank score-nya sama atau lebih rendah dari pembanding.

### Prediksi ADMET

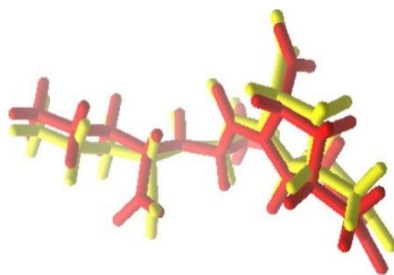
Dilakukan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa terbaik. *Canonical SMILES* dari setiap senyawa disalin dari web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), lalu dianalisis dalam *web pkCSM* (<https://bioswissig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) dan *Swiss ADME* (<http://www.swissadme.ch/>).

### Hasil dan Pembahasan

#### Validasi Internal

Validasi internal dilakukan dengan melakukan re-docking native ligand terhadap protein target terpilih, yaitu pada *Angiotensin-1 Converting Enzyme* (ACE) (PDB ID: 9QAU) menggunakan 12 kombinasi dari algoritma dan scoring function. RMSD (Root Mean Square Deviation) menjadi parameter paling umum untuk mengukur kemiripan jarak suatu ligan. protein *PLANT Score* dengan kombinasi *MolDock SE* adalah sebesar 0,517871. Protein ini yang akan menjadi protokol docking untuk senyawa pada Jamu Saintifik Sebagai Antihipertensi.

Gambar 1 menjelaskan hasil superposisi pose docking ligan native (re-docking) dengan ligan hasil prediksi menggunakan protokol terbaik. Validasi internal ini krusial untuk memastikan bahwa metode dan parameter docking yang dipilih mampu memprediksi orientasi dan konformasi ligan di dalam binding site secara akurat. Parameter Root Mean Square Deviation (RMSD) digunakan untuk mengukur deviasi jarak antara atom-atom ligan hasil docking dengan posisi kristalografinya. Berdasarkan hasil pada Tabel 1, kombinasi *Plant Score* dan *MolDock SE* menghasilkan nilai RMSD terendah yaitu 0,517871 Å. Nilai ini jauh di bawah ambang batas keberhasilan validasi yaitu < 2,0 Å, yang mengindikasikan bahwa protokol docking telah valid dan reliabel untuk digunakan dalam memprediksi afinitas binding dari 527 senyawa uji Jamu Saintifik terhadap reseptor ACE (PDB ID: 9QAU).

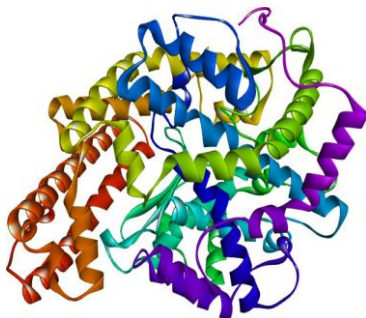
**Gambar 1.** Hasil Validasi RMSD terbaik**Tabel 1.** Hasil RMSD validasi protokol docking

| No. | Score Function       | Algorithm         | RMSD (Å) |
|-----|----------------------|-------------------|----------|
| 1   | MolDock Score        | MolDock Optimizer | 0,608893 |
| 2   |                      | MolDock SE        | 2,21547  |
| 3   |                      | Iterated Simplex  | 0,907354 |
| 4   | MolDock Score (Grid) | MolDock Optimizer | 0,614256 |
| 5   |                      | MolDock SE        | 1,84071  |
| 6   |                      | Iterated Simplex  | 0,628892 |
| 7   | Plant Score          | MolDock Optimizer | 0,989789 |
| 8   |                      | MolDock SE        | 0,517871 |
| 9   |                      | Iterated Simplex  | 0,975073 |
| 10  | Plant Score (Grid)   | MolDock Optimizer | 0,718679 |
| 11  |                      | MolDock SE        | 0,916484 |
| 12  |                      | Iterated Simplex  | 0,911898 |

### Molecular Docking

Simulasi molecular docking terhadap 527 senyawa uji yang berasal dari jamu saintifik, serta senyawa standar perindoprilat, ramipril, katopril, dan lisinopril dilakukan dengan memanfaatkan kombinasi antara algoritma PLANT Score dan scoring function MolDock SE. Nilai rerank score digunakan sebagai parameter untuk memperkirakan kekuatan interaksi antara ligan dan target, dimana semakin negatif nilai rerank score yang diperoleh, maka semakin besar pula afinitas ligan terhadap target tersebut.

Berdasarkan hasil dari simulasi molecular docking yang telah dilakukan, diperoleh 5 senyawa yang memiliki nilai rerank score paling negatif jika dibandingkan dengan perindoprilat, ramipril, katopril, dan lisinopril yang digunakan sebagai senyawa pembanding, sebagaimana tercantum dalam (**Tabel 2**). Nilai rerank score yang semakin negatif menunjukkan bahwa ikatan antara senyawa dengan reseptor menjadi semakin stabil dan menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi. Oleh karena itu, berdasarkan nilai rerank score tersebut, dapat diprediksi bahwa 5 senyawa tersebut memiliki tingkat aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan perindoprilat, ramipril, katopril, dan lisinopril.

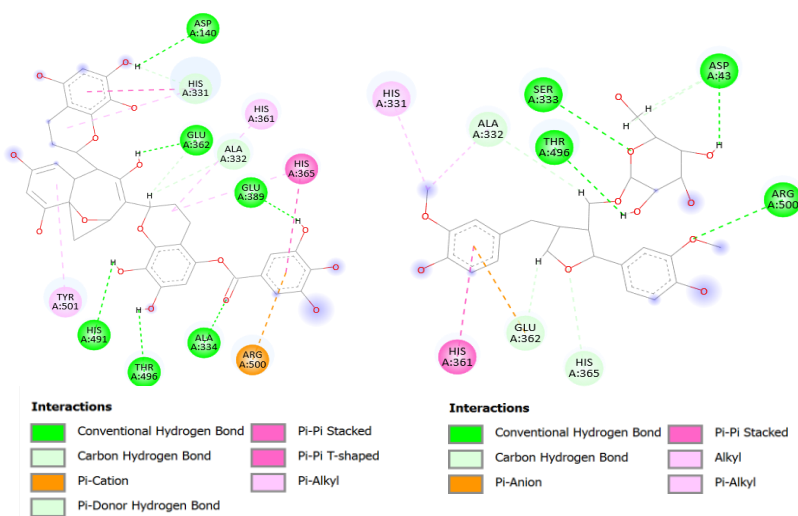
**Gambar 2.** Visualisasi Kompleks Reseptor

Interaksi ikatan hidrogen kompleks protein-ligan setelah proses *molecular docking* ditunjukkan pada gambar (**Gambar 2**). Interaksi yang terjadi pada setiap ligan melibatkan residu asam amino pada area binding site yang kemudian akan mempengaruhi konformasi protein. Ligan pembanding (perindoprilat, ramipril, katopril, dan lisinopril) memiliki tempat pengikatan (ikatan hidrogen) pada dua residu asam amino, yaitu berikatan dengan atom H pada gugus hidroksil. Jarak interaksi ikatan hidrogen yang dihasilkan, yaitu Semakin dekat jarak ikatan antara ligan uji dengan asam amino pada reseptor, maka semakin terikat kuat senyawa dengan protein target.

Interaksi molekuler antara ligan dan protein target setelah proses *molecular docking* divisualisasikan pada Gambar 2. ACE merupakan enzim metaloprotease yang bergantung pada ion zinc ( $Zn^{2+}$ ) di situs aktifnya. Visualisasi menunjukkan bahwa interaksi ikatan hidrogen dan koordinasi dengan ion  $Zn^{2+}$  menjadi faktor penentu stabilitas kompleks protein-ligan. Ligan pembanding (perindoprilat, ramipril, kaptopril, dan lisinopril) serta senyawa uji terbaik berikatan dengan residu asam amino polar di sekitar *binding site* (seperti Glu, His, dan Tyr) serta berinteraksi langsung dengan ion  $Zn^{2+}$ . Jarak ikatan hidrogen yang terbentuk sangat dekat (biasanya  $< 3,5 \text{ \AA}$ ), yang mengindikasikan bahwa senyawa uji mampu menempati situs aktif secara kompetitif. Semakin dekat dan banyak interaksi hidrofobik maupun ikatan hidrogen yang terbentuk, maka konformasi protein akan terkunci, sehingga mencegah substrat Angiotensin I berikatan dan menghambat konversinya menjadi Angiotensin II, yang pada akhirnya memicu efek vasodilatasi dan penurunan tekanan darah

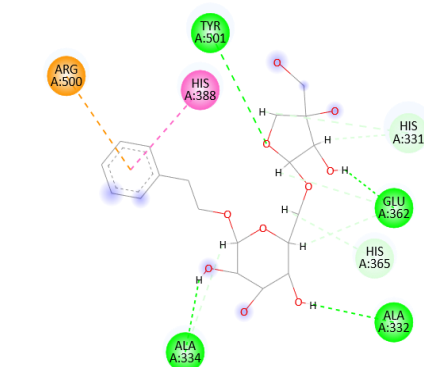
**Tabel 2.** Hasil *Rerank Score*

| Name                                                                                                                             | Ligand                                                                                                                       | Rerank Score |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| [01][CS] Isotheaflavin 3_-O-gallate                                                                                              | [CS] Isotheaflavin 3_-O-gallate                                                                                              | -125,002     |
| [00][AG] Lariciresinol                                                                                                           | [AG] Lariciresinol                                                                                                           | -120,339     |
| 9-O-beta-D-glucopyranoside                                                                                                       | 9-O-beta-D-glucopyranoside                                                                                                   | -112,646     |
| [02][AG] Icariside D1                                                                                                            | [AG] Icariside D1                                                                                                            | -110,987     |
| [00][CS] Epiteaflavic acid 3-O-gallate                                                                                           | [CS] Epiteaflavic acid 3-O-gallate                                                                                           | -110,987     |
| [00][CS] (2R,3R)-3,4-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran-3-yl (2E)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propenoate | [CS] (2R,3R)-3,4-Dihydro-5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran-3-yl (2E)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propenoate | -110,797     |



(A) Isotheaflavin 3\_-O-gallate

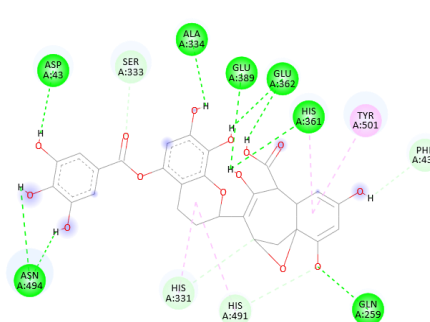
(B) Lariciresinol 9-O-beta-D-glucopyranoside



**Interactions**

|                            |               |
|----------------------------|---------------|
| Conventional Hydrogen Bond | Pi-Cation     |
| Carbon Hydrogen Bond       | Pi-Pi Stacked |

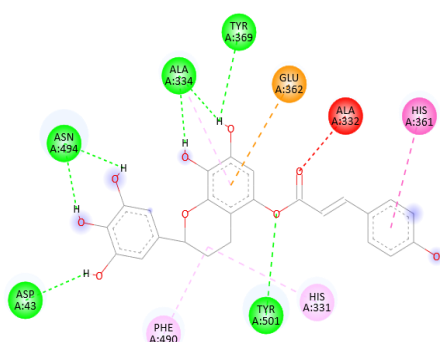
(C) Icariside D1



**Interactions**

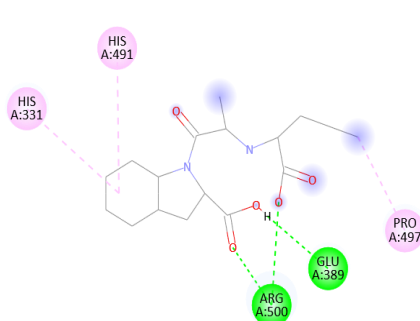
|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| Conventional Hydrogen Bond | Pi-Donor Hydrogen Bond |
| Carbon Hydrogen Bond       | Pi-Alkyl               |

(D) Epitheafavic acid 3-O-gallate



**Interactions**

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| Conventional Hydrogen Bond    | Pi-Pi T-shaped |
| Unfavorable Acceptor-Acceptor | Pi-Alkyl       |
| Pi-Anion                      |                |



**Interactions**

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| Conventional Hydrogen Bond | Pi-Alkyl |
| Alkyl                      |          |

(E)-34-Dihydro-57-dihydroxy-2

### Senyawa Pembanding Perindoprilat

Struktur kimia kelima senyawa terbaik (Gambar A-E) menunjukkan adanya dominasi gugus fungsi polifenol dan hidroksil (-OH), khususnya pada senyawa Isotheaflavin 3-O-gallate (Gambar A). Keberadaan gugus gallate dan cincin aromatik yang kaya akan elektron pada senyawa turunan teh hijau ini memungkinkan terjadinya interaksi *pi-pi stacking* dan ikatan hidrogen yang kuat dengan residu asam amino di sekitar katalitik Zn<sup>2+</sup> pada enzim ACE. Secara farmakologis, kemampuan senyawa-senyawa ini untuk mengkelat ion Zn<sup>2+</sup> dan memblokir situs aktif ACE secara langsung berkorelasi dengan aktivitas antihipertensinya. Dengan terhambatnya enzim ACE, pembentukan Angiotensin II (vasokonstriktor kuat) dapat ditekan, sehingga resistensi vaskular perifer menurun dan tekanan darah sistemik kembali ke nilai normal. Hal ini membuktikan bahwa senyawa aktif Jamu Saintifik memiliki mekanisme molekuler yang setara dengan obat antihipertensi sintetis golongan ACE Inhibitor

### ADMET

Dalam proses penemuan obat baru, penilaian tidak hanya berfokus pada kuatnya interaksi ligan dengan protein target, tetapi juga mencakup evaluasi aspek farmakokinetik serta potensi toksisitas. ADMET adalah singkatan dari *Absorption* (penyerapan), *Distribution* (distribusi), *Metabolism* (metabolisme), *Excretion* (ekskresi), dan *Toxicity* (toksisitas). Ini merupakan komponen kunci dalam farmakologi yang menilai bagaimana obat berinteraksi dengan tubuh manusia, mulai dari penyerapan di saluran pencernaan

hingga potensi efek samping berbahaya. Prediksi ADMET diperkirakan dengan layanan *web server pkCSM*. Hal ini dilakukan dengan memasukkan Canonical SMILES dan kemudian menjalankan prediksi untuk menghasilkan data berupa sifat molekuler, profil farmakokinetik, dan toksisitas. Pemahaman mengenai profil farmakokinetik serta toksisitas dari senyawa uji sangat penting untuk memprediksi karakteristik farmakologis dan toksikologis kandidat obat, khususnya pada tahap penelitian praklinis.

Prediksi ADMET melibatkan berbagai teknik komputasional seperti *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR), model pembelajaran mesin, dan simulasi molekuler. Misalnya, model QSAR menggunakan data historis dari database seperti PubChem atau ChEMBL untuk memprediksi toksisitas berdasarkan struktur kimia obat. Alat seperti SwissADME atau ADMET Predictor memanfaatkan algoritma kecerdasan buatan untuk memperkirakan parameter seperti clearance hepatic atau potensi interaksi obat. Sebagaimana dijelaskan dalam Daina et al. (2017): "*SwissADME is a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. It is based on a collection of fast yet robust predictive models.*" Selain itu, pendekatan *in vitro* menggunakan sel-sel manusia atau hewan untuk menguji metabolisme oleh enzim seperti CYP450. Kombinasi metode ini memungkinkan skrining cepat ribuan senyawa, menghemat waktu dan biaya dalam industri farmasi. Namun, akurasi prediksi bergantung pada kualitas data pelatihan, dan kesalahan dapat terjadi karena variabilitas biologis antar individu.

Dalam pengembangan obat, prediksi ADMET sangat penting untuk meminimalkan risiko kegagalan fase klinis, yang sering disebabkan oleh masalah seperti toksisitas hati atau interaksi obat. Contohnya, obat seperti thalidomide pada 1950-an gagal karena efek samping teratogenik yang tidak diprediksi dengan baik. Dengan alat modern, perusahaan seperti Pfizer atau Novartis dapat mengidentifikasi masalah ADMET dini, sehingga hanya kandidat terbaik yang maju ke uji manusia. Ini juga mendukung pengembangan obat presisi, seperti terapi kanker yang disesuaikan dengan metabolisme pasien. Secara global, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendorong integrasi ADMET dalam regulasi obat untuk memastikan keamanan, sebagaimana dinyatakan dalam World Health Organization (2020): "*The guidelines emphasize the integration of ADMET considerations early in drug development to ensure safety and efficacy, reducing the high failure rates in clinical trials.*"

Profil absorpsi suatu senyawa dapat dievaluasi melalui parameter seperti kelarutan dalam air, lipofilisitas (yaitu, kemampuan untuk larut dalam lipid), serta persentase penyerapan usus manusia (human intestinal absorption/HIA). Prediksi kelarutan senyawa dalam air dilakukan dengan menggunakan platform web pkCSM. Apabila kelarutan senyawa farmakologis dalam air rendah, hal ini akan mengakibatkan penurunan kelarutan dalam cairan ekstraseluler, yang pada gilirannya mempengaruhi proses transportasi obat ke reseptor target. Kondisi tersebut berpotensi menimbulkan penurunan aktivitas biologis senyawa. Berdasarkan standar internasional yang diterapkan oleh pkCSM, senyawa dengan nilai kelarutan kurang dari -0,1 diklasifikasikan sebagai memiliki kelarutan yang buruk.. Nilai kelarutan dalam air untuk senyawa uji *Isotheaflavin 3-O-gallate* memiliki prediksi kelarutan dalam air sebesar -2,892 mg/ml yang dikategorikan *Moderately soluble* (kelarutan sedang menuju buruk), *Lariciresinol 9-O-beta-D-glucopyranoside* memiliki prediksi kelarutan dalam air sebesar

-3,204 mg/ml yang dikategorikan *Poorly soluble* (kelarutan buruk), *Icariside D1* memiliki prediksi kelarutan dalam air sebesar -2,121 mg/ml yang dikategorikan *Moderately soluble* (kelarutan sedang) dan *Epitheaflavic acid 3-O-gallate* memiliki prediksi kelarutan dalam air sebesar -2,892 mg/ml yang dikategorikan *Moderately soluble* (kelarutan sedang menuju buruk).

Lipofilisitas, sering diukur sebagai logP (koefisien partisi oktanol-air), adalah parameter penting dalam evaluasi ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity). Nilai logP menunjukkan preferensi senyawa untuk fase lipid versus air, mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan toksisitas obat. Prediksi lipofilisitas dilakukan *in silico* untuk mengoptimalkan desain obat, menghindari senyawa yang terlalu lipofilik (risiko bioakumulasi) atau hidrofilik (penyerapan rendah). Aturan Lipinski menyatakan  $\log P \leq 5$  sebagai kriteria untuk "*drug-likeness*". Panduan umum untuk bioavailabilitas oral yang baik (permeabilitas dan kelarutan yang baik) adalah memiliki log P sedang ( $0 < \log P < 3$ ). Untuk ke 4 senyawa uji membuktikan bahwa senyawa obat *Isotheaflavin 3-O-gallate* memiliki permeabilitas sedang (*Moderately permeability*) karena memiliki nilai log Papp 46.26%, *Lariciresinol 9-O-beta-*

*D-glucopyranoside* memiliki permeabilitas sedang (*Moderately permeability*) karena log Papp 42.587%, *Icariside D1* memiliki Permeabilitas rendah–sedang (batas bawah) karena log Papp <31.399%, *Epitheaflavic acid 3-O-gallate* memiliki permeabilitas sedang (*Moderately permeability*) karena log Papp -2,892%.

Persentase senyawa uji yang akan diserap melalui usus manusia (% HIA) diprediksi menggunakan *pkCSM*-farmakokinetik. Semakin besar nilai %HIA maka aktivitas biologis yang ditimbulkan oleh senyawa akan semakin tinggi. Jika %HIA <30% maka absorpsi senyawa dalam usus manusia dianggap kurang baik. Pada **tabel 3**, disajikan 4 senyawa obat yang masuk pada kategori *Highly absorption* yaitu *Isotheaflavin 3-O-gallate* sebesar 46.26% kemudian 3 kategori senyawa uji yang terdapat pada **tabel 3** senyawa yang memiliki sifat *Moderately permeability*. Elaborasi data farmakokinetik menunjukkan bahwa *Isotheaflavin 3-O-gallate* memiliki profil yang sangat menjanjikan untuk dikembangkan sebagai obat oral. Nilai lipofilisitas (LogP) sebesar 3,1949 berada dalam rentang ideal ( $0 < \text{LogP} < 5$ ) sesuai Aturan Lipinski, yang menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki keseimbangan yang baik antara kelarutan air dan permeabilitas membran lipid. Hal ini didukung oleh nilai prediksi penyerapan usus manusia (%HIA) sebesar 46,26%, yang dikategorikan *highly absorption*. Untuk senyawa antihipertensi yang bekerja secara sistemik, kemampuan absorpsi usus yang baik sangat krusial agar senyawa dapat mencapai sirkulasi sistemik dan berikatan dengan enzim ACE di pembuluh darah. Selain itu, prediksi kelarutan air (-2,892 Log mol/L) yang berkategori *moderately soluble* memastikan senyawa dapat terlarut dalam cairan gastrointestinal. Dari sisi keamanan, nilai LD50 oral sebesar 1000 mg/kg dan tidak adanya sifat hepatotoksik mengindikasikan bahwa senyawa ini memiliki margin keamanan yang luas (kategori toksisitas ringan/sedang) dan tidak membebani fungsi hati, sehingga layak untuk dilanjutkan ke tahap uji *in vitro* dan *in vivo*."

Tingkat toksisitas senyawa diprediksi dengan menggunakan *pkCSM*-farmakokinetik untuk memprediksi hepatotoksitas dan toksisitas akut tikus oral nilai LD50 (**Tabel 3**). Nilai LD50 menggambarkan banyaknya senyawa yang diberikan dan dapat mengakibatkan kematian sebesar 50% kelompok hewan coba. Perkiraan nilai LD50 senyawa uji berkisar antara 1.000 hingga 2.375 mol/kg. Hepatotoksik adalah suatu keadaan dimana senyawa dapat menginduksi kerusakan fungsi hati. Adapun dari lima senyawa, yaitu *Isotheaflavin 3-O-gallate*, *Lariciresinol 9-O-beta-D-glucopyranoside*, *Icariside D1*, dan *Epitheaflavic acid 3-O-gallate* tidak bersifat hepatotoksik.

**Tabel 3.** Prediksi ADMET

| Senyawa                                         | Kelarutan Air (Log mol/L) | Lipofilisitas LogP | Penyerapan Organ Pencernaan | Toksitas Oral (LD50) |
|-------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>Isotheaflavin 3-O-gallate</i>                | -2,892                    | 3,1949             | 46.26                       | 1000                 |
| <i>Lariciresinol 9-O-beta-D-glucopyranoside</i> | -3,204                    | 0,4779             | 42,587                      | 2375                 |
| <i>Icariside D1</i>                             | -2,121                    | -2,4895            | 31,399                      | 648                  |
| <i>Epitheaflavic acid 3-O-gallate</i>           | -2,892                    | 2,4448             | 45,179                      | 1000                 |

## SIMPULAN

Berdasarkan analisis komputasi, senyawa ***Isotheaflavin 3-O-gallate*** dari Jamu Saintifik berpotensi kuat sebagai inhibitor ACE untuk agen antihipertensi. Senyawa ini menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi terhadap reseptor ACE (PDB ID: 9QAU) dengan nilai *rerank score* paling negatif yaitu **-125,002 kcal/mol**, yang secara signifikan lebih baik dibandingkan senyawa pembanding. Analisis ADMET mengonfirmasi kelayakan farmakokinetiknya, ditandai dengan nilai lipofilisitas (**LogP = 3,19**), persentase penyerapan usus manusia yang tinggi (**%HIA = 46,26%**), serta profil keamanan yang baik dengan tidak bersifat hepatotoksik dan memiliki nilai toksisitas oral akut (**LD50 = 1000 mg/kg**) yang masih dalam batas aman kandidat obat. Dengan profil interaksi molekuler dan farmakokinetik yang memenuhi kriteria, *Isotheaflavin 3-O-gallate* layak divalidasi lebih lanjut melalui pengujian biologis *in vitro* dan *in vivo* sebagai calon fitofarmaka antihipertensi

## Daftar Referensi

- Amobonye A, Sabiu S, Olaleye MT, et al. Computational investigation into *Parinari curatellifolia* flavonoids as lead hepatoprotective therapeutics. *J App Pharm Sci*. 2024.
- Attique SA, Hassan M, Usman M, Atif RM, Mahboob S, Al-Ghanim KA, et al. A molecular docking approach to evaluate the pharmacological properties of natural and synthetic treatment candidates for use against hypertension. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 14;16(6):923.
- Caballero J. Considerations for docking of selective angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Molecules*. 2020 Jan 11;25(2):295.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017 Mar 3;7:42717.
- Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
- Dwiputri MA, Batubara L, Permana D. Penggunaan ACE Inhibitor pada Pasien dengan Penyakit Kardiovaskular di Salah Satu Rumah Sakit Umum Wilayah Jawa Barat Periode Januari–Desember 2023. *Junior Medical Journal*. 2024 Aug 31;2(8):911-8.
- Heryanto CA, Permanasari PP, Hartanto FA, Purwitasari D, Mahardika A. Uji hedonik seduhan jamu saintifik antihipertensi pada lansia di RSUD Wates Kabupaten Kulon Progo. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2024 Sep 30;10(2):76-81.
- Heryanto CA, Permanasari PP, Hartanto FA, Purwitasari D, Mahardika A. Uji hedonik seduhan jamu saintifik antihipertensi pada lansia di RSUD Wates Kabupaten Kulon Progo. *J Ilm Medicamento*. 2024 Sep 30;10(2):76-81.
- Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 003/Menkes/Per/2010 tentang Sainifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Kemenkes RI; 2010.
- Kementerian Kesehatan RI. *Sebelas Ramuan Jamu Sainifik*. Jakarta: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT); 2019.
- Limanto A, et al. In-silico study of the effectiveness of *Allium sativum* L. extract as an Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitor in hypertension. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2023 Sep;55(3):161-70.
- Prameswari A, et al. Molecular docking study of eugenol and its derivatives as potential anti-ischemia agents for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *Indones J Chem*. 2025 May;25(3):929.
- Pratiwi D. Gambaran pengetahuan pasien hipertensi terhadap penyakit hipertensi dan obat antihipertensi golongan ace-inhibitor dan diuretik. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*. 2017 Dec 20;1(1):40-8.
- Rahayu YYS, Araki T, Rosleine D. Factors affecting the use of herbal medicines in the universal health coverage system in Indonesia. *Journal of Ethnopharmacol*. 2020;26:112974.
- Setiani L, et al. Determining antihypertensive herbal formulas based on molecular mechanisms and protein-compound interactions of selected Indonesian medicinal plants using a network pharmacological approach. *J App Pharm Sci*. 2025 Jul 24;15(7).
- Siregar AF, et al. Molecular docking and antihypertensive activity of eupalitin 3-O-  $\beta$  -D-galactopyranoside isolated from *Boerhavia diffusa* Linn. *PMC*. 2024 Dec 23.
- Sunkara MS, J. Pharmacophore-based virtual screening & molecular docking studies on selected plant constituents of *Plantago major*. *J App Pharm Sci*. 2024 Mar 3;14(3).
- World Health Organization. *Hypertension*. Geneva: WHO; 2021. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023*. Jakarta: Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan; 2023.
- World Health Organization. *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. Geneva: WHO; 2020.