

**STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF BUAH BIT (*Beta vulgaris L.*)
MERAH TERHADAP TARGET PROTEIN ANTIHIPERTENSI
MELALUI PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY***

SKRIPSI

**OLEH
NABILA KHOIRUNNISA
NIM. 220602110120**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2026**

**STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF BUAH BIT (*Beta vulgaris L.*)
MERAH TERHADAP TARGET PROTEIN ANTIHIPERTENSI
MELALUI PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY***

SKRIPSI

**OLEH
NABILA KHOIRUNNISA
NIM. 220602110120**

**Diajukan kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si.).**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2026**

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nabila Khoirunnisa
NIM : 220602110120
Program Studi : Biologi
Judul Skripsi : STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF BUAH BIT
(*Beta vulgaris L.*) MERAH TERHADAP TARGET
PROTEIN ANTIHIPERTENSI MELALUI
PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji pada tanggal 26 Juni 2026 dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Maharani Retna Duhita, M.
Sc, PhD, Med.Sc
NIP. 198806212020122003

(.....)

Pembimbing II : Dr. Eko Budi Minarno, M.Pd.
NIP. 196301141999031001

(.....)

Tim Penguji : Didik Wahyudi, M.Si.
NIP. 198601022018011001

(Ketua) (.....)

Fitriyah, M.Si.
198607252019032013

(Anggota) (.....)



Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si.
NIP. 196711131994022001

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana. Karya sederhana ini merupakan hasil dari proses panjang yang tidak lepas dari dukungan, doa, dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat dan terima kasih, penulis mempersembahkan karya ini kepada:

1. Ayah dan Mama tercinta yang telah memberikan fasilitas pendidikan, kasih sayang, perhatian, dukungan, serta doa yang tiada henti dalam setiap langkah kehidupan penulis. Terima kasih atas segala pengorbanan, kesabaran, dan kepercayaan yang diberikan selama ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kesehatan, kebahagiaan, dan keberkahan kepada Ayah dan Mama.
2. Keluarga saya, terima kasih atas perhatian dan dukungan yang diberikan selama ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, umur yang berkah, serta kebahagiaan kepada keluarga saya. Kehadiran keluarga menjadi salah satu kekuatan terbesar yang membantu penulis menyelesaikan perjalanan akademik ini.
3. Sahabat saya, Amanda Rahadatul Aisy yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan penulis. Terima kasih atas dukungan, kebersamaan, serta kesediaannya untuk selalu mengulurkan bantuan, mendengarkan cerita, keluh kesah, dan berbagai tantangan yang penulis hadapi selama sebelumnya sesudah proses penyusunan skripsi. Terima kasih atas semangat dan motivasi yang diberikan, sehingga penulis mampu melewati berbagai proses dengan lebih baik. Semoga persahabatan yang telah terjalin senantiasa membawa kebaikan dan keberkahan.
4. Sahabat seperjuangan saya, Annisa Alfitroh dan Syifaa Hibatillah. Teman-teman baik yang telah menemani perjalanan akademik penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dukungan, serta berbagai pengalaman berharga yang telah dilalui bersama. Kehadiran kalian memberikan banyak semangat, energi positif, pelajaran, dan kenangan yang akan selalu terkenang.
5. Bapak dan Ibu dosen yang telah membimbing, mendidik, serta memberikan ilmu dan pengalaman yang berharga selama masa perkuliahan. Semoga ilmu yang telah diberikan menjadi amal kebaikan dan memberikan manfaat bagi banyak orang.

6. Teruntuk seseorang yang belum bisa saya sebutkan nama nya namun selalu hadir dalam doa dan daftar impian saya. Terimakasih sudah menjadi motivasi dan salah satu alasan penulis untuk tetap semangat belajar, berproses dan menjadi perempuan yang lebih baik setiap hari nya. Karena segala ikhtiar yang dilakukan hari ini diharap dapat menjadi langkah baik menuju masa depan yang diharapkan, juga menjadi cerita yang indah untuk dikenang bersama.
7. Teruntuk Nabila Khoirunnisa. Terima kasih telah bertahan dan berjuang dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan setiap proses yang dilalui ditengah banyaknya tekanan. Terima kasih karena tetap berusaha dan tidak menyerah meskipun berbagai rintangan dan hambatan menjadi sahabat dalam perjalanan. Pencapaian ini akan menjadi pengingat bahwa setiap langkah akan bermuara pada hasil terbaik di waktu yang Allah tetapkan.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nabila Khoirunnisa

NIM : 220602110120

Program Studi : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Penelitian : Studi In Silico Potensi Senyawa Bioaktif Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) Merah Terhadap Target Protein Antihipertensi Melalui Pendekatan *Network Pharmacology*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi akademik maupun hukum atas perbuatan tersebut.

Malang, 26 Juni 2026

Yang menyatakan,


78A22AOX054457514
Nabila Khoirunnisa
NIM.220602110120

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF BUAH BIT (*Beta vulgaris* L.) MERAH TERHADAP TARGET PROTEIN ANTIHIPERTENSI MELALUI PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY*

Nabila Khoirunnisa, Maharani Retna Duhita, Eko Budi Minarno

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang.

ABSTRAK

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular dengan prevalensi yang terus meningkat secara global, salah satunya di Indonesia. Penggunaan obat antihipertensi sintetik dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping, sehingga diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alam yang lebih aman. Buah bit (*Beta vulgaris* L.) adalah tanaman yang mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antihipertensi. Namun, penelitian mengenai prediksi ADMET, identifikasi senyawa terhadap target protein dan mekanisme biologis sebagai agen multi-target antihipertensi masih terbatas. Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) sebagai kandidat antihipertensi melalui pendekatan *network pharmacology* secara in silico. Penelitian dilakukan melalui identifikasi senyawa bioaktif berdasarkan studi literatur, prediksi sifat farmakokinetik dan ADMET menggunakan protox-II dan SwissAdme, prediksi target protein menggunakan Swiss Target Prediction, Analisis Protein-Protein Interaction serta jalur biologis STRING, dan visualisasi jaringan interaksi menggunakan Cytoscape. Hasil penelitian didapatkan 16 senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. memenuhi kriteria *Lipinski Rule of five* yang memiliki potensi *drug likeness* yang baik untuk dikembangkan sebagai obat oral dan menunjukkan profil toksistas yang rendah kelas VI-V, serta diprediksi berinteraksi dengan 63 target protein terkait hipertensi, terdapat protein IL1B, GADPH, ACE, ESR1 dan PTGS2 yang merupakan *hub protein* yang memiliki peran sentral dalam hipertensi. Mekanisme kerja yang diprediksi menunjukkan keterlibatan berbagai jalur biologis. Berdasarkan hasil penelitian, senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) berpotensi dikembangkan sebagai agen antihipertensi secara *multi target* dan *multi pathways*. Temuan ini dapat menjadi dasar bagi penelitian eksperimental lanjut untuk mengonfirmasi aktivitas antihipertensi buah bit (*Beta vulgaris* L.) secara in vitro maupun in vivo.

Kata kunci: *Beta vulgaris* L., Antihipertensi, ADMET, *Network Pharmacology*, *In silico*.

IN SILICO STUDY OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM BEET (*Beta vulgaris* L.) RED ON ANTIHYPERTENSIVE PROTEIN TARGETS USING A NETWORK PHARMACOLOGY APPROACH

Nabila Khoirunnisa, Maharani Retna Duhita, Eko Budi Minarno

Biology Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim
State Islamic University of Malang.

ABSTRACT

Hypertension is a cardiovascular disease with a steadily increasing prevalence globally, including in Indonesia. Long-term use of synthetic antihypertensive drugs can cause various side effects, necessitating safer, natural-based alternative therapies. Beetroot (*Beta vulgaris* L.) is a plant containing various bioactive compounds with potential antihypertensive properties. However, research on ADMET prediction, compound identification against protein targets, and biological mechanisms as *multi-target* antihypertensive agents is still limited. This study aims to analyze the potential of beetroot (*Beta vulgaris* L.) bioactive compounds as antihypertensive candidates through an in silico *network pharmacology* approach. The study was conducted through the identification of bioactive compounds based on literature studies, prediction of pharmacokinetic properties and ADMET using ProTox-II and SwissAdme, prediction of protein targets using Swiss Target Prediction, Protein-Protein Interaction Analysis and STRING biological pathways, and visualization of interaction networks using Cytoscape. The results of the study obtained 16 bioactive compounds of *Beta vulgaris* L. that meet the *Lipinski Rule of five* criteria that have good drug likeness potential to be developed as oral drugs and show a low toxicity profile of class VI-V, and are predicted to interact with 63 protein targets related to hypertension, there are proteins IL1B, GADPH, ACE, ESR1 and PTGS2 which are *hub proteins* that have a central role in hypertension. The predicted mechanism of action shows the involvement of various biological pathways. Based on the results of the study, bioactive compounds of beetroot (*Beta vulgaris* L.) have the potential to be developed as antihypertensive agents with multiple targets and multiple pathways. These findings can be the basis for further experimental research to confirm the antihypertensive activity of beetroot (*Beta vulgaris* L.) in vitro and in vivo.

Keywords: Antihypertensive, *Beta vulgaris* L., ADMET, Network Pharmacology, In Silico.

(Beta vulgaris L.) دراسة حاسوبية للمركبات النشطة بيولوجياً في الشمندر ضد أهداف بروتينية خافضة لضغط الدم باستخدام منهجية علم الصيدلة الشبكية

نبيلة خير النساء، ماهراني ريتنا دوهيتا، إيكو بودي مينارنو

برنامج دراسة الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانج

الملخص

يُعدّ ارتفاع ضغط الدم مرضاً قلياً و عائياً ينتشر بشكل متزايد عالمياً، بما في ذلك في إندونيسيا. ويمكن أن يُسبب الاستخدام طويل الأمد للأدوية الخافضة لضغط الدم الاصطناعية آثاراً جانبية متنوعة، مما يستدعي البحث عن علاجات بديلة أكثر أماناً. نباتاً يحتوي على مركبات حيوية نشطة متنوعة ذات خصائص خافضة لضغط (*Beta vulgaris L.*) وطبيعية. يُعدّ الشمندر (ADMET) الدم. ومع ذلك، لا تزال الأبحاث حول التنبؤ بخصائص الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإخراج والسمية وتحديد المركبات التي تستهدف البروتينات، والآليات البيولوجية كعوامل خافضة لضغط الدم متعددة الأهداف محدودة. تهدف كمرشحات خافضة لضغط (*Beta vulgaris L.*) هذه الدراسة إلى تحليل إمكانات المركبات الحيوية النشطة في الشمندر الدم من خلال منهجية علم الصيدلة الشبكية الحاسوبية. أُجريت الدراسة من خلال تحديد المركبات الحيوية النشطة بناءً على الدراسات المنشورة، والتنبؤ بالخصائص الحركية الدوائية وخصائص الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإخراج والسمية والتنبؤ بالبروتينات المستهدفة باستخدام برنامج SwissAdme و protox-II باستخدام برنامجي (ADMET) البيولوجية، وتصوير شبكات التفاعل STRING وتحليل تفاعل البروتين-بروتين، ومسارات Target Prediction، (Beta vulgaris L.) أسفرت نتائج الدراسة عن تحديد 16 مركباً حيوياً من نبات الشمندر. Cytoscape باستخدام برنامج تستوفي معايير قاعدة ليبينسكي الخمسة، ما يُشير إلى إمكانية تطويرها كأدوية فموية، وانخفاض سميتها (من الفئة السادسة إلى الخامسة). ومن المتوقع أن تتفاعل هذه المركبات مع 63 بروتيناً مستهدفاً مرتبطاً بارتفاع ضغط الدم، من بينها بروتينات وهي بروتينات محورية تلعب دوراً أساسياً في ارتفاع ضغط الدم. ويُظهر آلية العمل، ESR1 و ACE و GADPH و IL1B (Beta vulgaris L.) المتوقعة مشاركة مسارات بيولوجية متعددة. وبناءً على نتائج الدراسة، تتمتع المركبات الحيوية في الشمندر بإمكانية تطويرها كعوامل خافضة لضغط الدم، حيث تستهدف مسارات متعددة. ويمكن أن تُشكل هذه النتائج أساساً لمزيد (L.) في خفض ضغط الدم في المختبر وفي الجسم الحي (Beta vulgaris L.) من البحوث التجريبية لتأكيد فعالية الشمندر

In Silico. علم الصيدلة الشبكي، ADMET الكلمات المفتاحية: خافض لضغط الدم، بيتا فولغاريس إل،

MOTTO

لَا تَحْزَنْ إِنَّ اللَّهَ مَعَنَا

“Janganlah engkau bersedih, sesungguhnya Allah bersama kita”

QS. At-Taubah [9] : 40

Allah tidak berjanji hidup akan selalu indah dan mudah.
Tapi, Allah menegaskan bahwa :

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan”

QS. Al-Insyiroh [94] : 6

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah wa Syukrulillah senantiasa terpanjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rohmat dan hidayah-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Studi In silico Potensi Senyawa Bioaktif Buah Bit (*Beta vulgaris L.*) Merah Terhadap Target Protein Sebagai Antihipertensi Melalui Pendekatan *Network Pharmacology*”. Untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nurdiana, M.Si., CHARM, CRMP selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Agus Mulyono, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Maharani Retna Duhita, M. Sc, PhD, Med.Sc dan Tyas Nyonita Punjungsari, M.Si selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dengan penuh kesabaran.
5. Dr. Eko Budi Minarno, M.Pd selaku dosen pembimbing agama yang telah banyak memberikan bimbingan terkait integrasi sains dan islam.
6. Didik Wahyudi, M.Si dan Fitriyah, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan ilmu, pembelajaran dan masukan untuk proses belajar yang lebih baik kedepannya.
7. Seluruh dosen dan laboran di Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang setia menemani penulis dalam melakukan penelitian di laboratorium tersebut.
8. Orang tua yang menjadi pendukung baik finansial, penyemangat, dan motivator terbaik.
9. Seluruh teman-teman biologi angkatan 2022.

Semoga segala kebaikan yang diberikan oleh beberapa pihak tersebut kepada penulis mendapatkan balasan kebaikan dari Allah SWT. Penulis masih melakukan kesalahan yang dilakukan penulis dan berharap adanya kritik dan saran yang membangun sehingga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat dijadikan referensi demi pengembangan ke arah yang lebih baik. Semoga Allah SWT. Senantiasa melimpahkan rahmat dan rida-Nya kepada kita semua. Amin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	v
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
الملخص.....	ix
MOTTO	x
KATA PENGANTAR.....	xii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan.....	6
1.4 Manfaat.....	7
1.5 Batasan Masalah	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Hipertensi.....	9
2.2 Patofisiologi Hipertensi	13
2.2.1 Renin Angiotensin Aldosteron System.....	13
2.2.2 Nitric Oxide	15
2.2.3 Stress Oksidatif/ Antioksidan	16
2.3 Terapi Antihipertensi	18
2.4 Tinjauan <i>Beta vulgaris</i> L.	22
2.4.1 Klasifikasi <i>Beta vulgaris</i> L.	22
2.4.2 Morfologi <i>Beta Vulgaris</i> L.	23
2.4.3 Senyawa Bioaktif <i>Beta vulgaris</i> L.	24
2.4.4 Potensi <i>Beta vulgaris</i> L. sebagai Antihipertensi.....	26
2.5 ADMET	28
2.6 <i>Network Pharmacology</i>	31
BAB III METODE PENELITIAN	36
3.1 Jenis Penelitian	36
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	36
3.3 Alat dan Bahan.....	36
3.3.1 Alat	36
3.3.2 Bahan	37
3.4 Prosedur Penelitian	38
3.4.1 Identifikasi Struktur Senyawa Bioaktif <i>Beta vulgaris</i> L.....	38
3.4.2 Uji ADMET	39
3.4.3 Prediksi Target Protein Metabolit.....	39

3.4.4 Analisis Protein-Protein Interaction	40
3.4.5 Analisis Pengayaan.....	40
3.4.6 <i>Network Pharmacology</i>	40
3.5 Analisis Data	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Senyawa Bioaktif Buah Bit (<i>Beta vulgaris</i> L.) yang Memenuhi Kriteria Kelayakan dan Keamanan Berdasarkan Prediksi ADMET	43
4.2 Target Protein yang Berhubungan dengan Aktivitas Antihipertensi Senyawa Bioaktif Buah Bit (<i>Beta vulgaris</i> L.)	50
4.3 Hasil Analisis Protein-Protein Interaction	51
4.4 Hasil Analisis Pengayaan	55
4.5 <i>Network Pharmacology</i>	63
4.5.1 Interaksi 5 Senyawa <i>Beta vulgaris</i> L. dan 5 Target Protein Hipertensi	65
4.6 Tinjauan Hasil Penelitian dalam Perpektif Al-Quran.....	67
BAB V PENUTUP.....	71
5.1 Kesimpulan.....	71
DAFTAR PUSTAKA	73

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi Tekanan Darah	10
Tabel 3. 2 Hasil Identifikasi LC-MS Senyawa Bioaktif <i>Beta vulgaris</i> L.....	37
Tabel 4.2 Data dan Kode SMILES <i>Beta vulgaris</i> L.....	38
Tabel 4. 3 Hasil Prediksi Kemiripan Obat Berdasarkan Standar Aturan <i>Lipinski</i> .	44
Tabel 4. 4 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa <i>Beta vulgaris</i> L.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 <i>Sistem renin-angiotensin-aldosteron</i>	14
Gambar 2. 2 Mekanisme Stres Oksidatif Pada Hipertensi	17
Gambar 2. 3 <i>Beta vulgaris</i> L.	23
Gambar 2. 4 <i>Network Pharmacology</i>	32
Gambar 4. 1 <i>Bioled Egg</i> Senyawa <i>Beta vulgaris</i> L.	46
Gambar 4. 2 Overlapping Protein Senyawa <i>Beta vulgaris</i> L. dalam Hipertensi	50
Gambar 4. 3 Interaksi Protein dari 63 Gen yang Saling Tumpang pada <i>Beta vulgaris</i> L. Terhadap Hipertensi.....	52
Gambar 4. 4 KEGG Patways Enrichment	56
Gambar 4. 5 Biological Process (<i>Gene Ontology</i>) Enrichment.....	61
Gambar 4. 6 Visualisasi Protein-Protein Interaction.....	64
Gambar 4.6.1 Interaksi 5 Senyawa <i>Beta vulgaris</i> L. dengan 5 Target Protein Hipertensi.....	63

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sakit merupakan bagian dari ujian kehidupan, Allah SWT telah berfirman bahwa manusia akan menghadapi ujian baik dengan kebaikan maupun keburukan. Firman Allah SWT tentang ujian dari Allah SWT kepada manusia dalam bentuk sakit, ada pada Al-Qur'an Surat Al-Anbiya ayat 35 sebagai berikut:

كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَنَبْلُوكُم بِالشَّرِّ وَالْخَيْرِ فِتْنَةً وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ

Artinya: *“Setiap yang bernyawa akan merasakan kematian. Kami menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan. Kepada Kamilah kamu akan dikembalikan”* (Qs. Al-Anbiya [21]:35).

Tafsir Al-Qurthubi menjelaskan bahwa ayat tersebut di atas bermakna Firman Allah SWT, *كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ*, “Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati.” Penjelasannya telah dikemukakan di dalam surah Aali ‘Imraan. *وَنَبْلُوكُم بِالشَّرِّ وَالْخَيْرِ*. *فِتْنَةً* “Kami akan menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan (yang sebenar-benarnya).” *فِتْنَةً* adalah mashdar yang tidak bermakna lafazhnya. Yakni: Kami akan menguji kalian dengan penderitaan, kesempitan, halal dan haram, lalu Kami akan melihat bagaimana kalian bersyukur dan bersabar. *وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ* “Dan hanya kepada Kamilah kamu dikembalikan (Werdiningsih, 2023)n.” Yakni untuk pemberian ganjaran sesuai dengan amal perbuatan.

Allah SWT menguji manusia dengan sakit tersebut adalah agar manusia berpikir tentang ciptaanNya, bersabar dan berserah diri kepada Allah, serta mengenal dan menyadari bahwa Allah SWT adalah *Asy-Syafi* (Maha Menyembuhkan) (Ibnu Katsir, 2000). Melalui timbulnya sakit, maka akan menggerakkan manusia untuk berpikir tentang cara mengatasi penyakit tersebut,

termasuk melalui upaya ilmiah dan proses penelitian.

Hipertensi adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya gangguan pada tekanan darah sistolik maupun diastolik yang meningkat atau naik diatas tekanan darah normal (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023; Zahro dkk, 2025). Hipertensi terjadi jika tekanan pada pembuluh darah terlalu tinggi hingga mencapai 140/90 mmHg atau bahkan bisa juga lebih tinggi lagi (WHO, 2023). Hipertensi disebut sebagai “*silent killer*” sebab dapat diderita seseorang selama bertahun-tahun. Tanpa disadari penyakit ini dapat merusak organ vital seperti jantung dan otak, bahkan menyebabkan kematian (Sunartiningsih, dkk., 2023).

Institute for *Health Metrics and Evaluation* (IHME) (2017) menyatakan bahwa penyebab 1,7 juta kasus kematian di Indonesia dipicu oleh hipertensi (23,7%). Angka prevalensi kejadian hipertensi sebesar 34.1% (Kemenkes RI, 2023). Organisasi Kesehatan Dunia/ World Health Organization (WHO) merilis laporan pertamanya tentang dampak buruk tekanan darah tinggi secara global, bahwa sekitar 4 dari setiap 5 penderita hipertensi tidak menerima pengobatan yang memadai. Namun, jika negara-negara dapat meningkatkan cakupan pengobatan, 76 juta kematian dapat dicegah antara tahun 2023 dan 2050 (WHO, 2023).

Kondisi hipertensi ini umum terjadi, namun dapat menjadi permasalahan serius apabila tidak diberikan terapi (WHO, 2023). Oleh karena itu, hipertensi perlu penanganan segera dan pencegahan dini, sehingga tidak menimbulkan komplikasi penyakit lain (Sunartiningsih, dkk., 2023). Pengendalian hipertensi menjadi sangat penting, karena penyakit ini merupakan salah satu pintu masuk atau faktor risiko timbulnya penyakit lain seperti jantung, gagal ginjal, diabetes, stroke (Kemenkes RI, 2019).

Terapi pengobatan hipertensi terdiri dari terapi farmakologi dan non farmakologi (Dinata, dkk., 2023). Pendekatan non farmakologis menjadi alternatif pengobatan pasien hipertensi karena dinilai lebih aman dan dapat meningkatkan efektivitas terapi obat antihipertensi, dibandingkan dengan pemberian obat saja (Iqbal & Handayani, 2022). Terapi atau obat antihipertensi yang sering digunakan, antara lain ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*), ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*), dan CCB (*Calcium Channel Blocker*) (Singh *et al.*, 2025; Prasetyo *et al.*, 2025). Walaupun penggunaan obat antihipertensi yang diberikan dalam jangka waktu panjang dapat menjaga tekanan darah untuk stabil. Namun, penggunaan obat antihipertensi jangka panjang dapat menyebabkan *Drug Related Problems* (DRP) yaitu kondisi yang tidak diinginkan dan berpotensi mengganggu pencapaian tujuan terapeutik yang diinginkan pasien, seperti putus pengobatan, adanya interaksi obat, alergi terhadap obat yang dianjurkan oleh dokter. Bentuk perubahan yang dialami seperti penurunan beberapa fungsi organ misalnya penglihatan, penurunan fungsi kognitif, dan perubahan farmakokinetik/farmakodinamik (Iqbal & Handayani, 2022).

Adanya risiko efek samping penggunaan jangka panjang obat antihipertensi. Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan berbasis bahan alami yang memiliki profil keamanan yang lebih tinggi sebagai pendukung ataupun sumber kandidat obat baru. Pemanfaatan tanaman obat tidak hanya lebih alami tetapi juga memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan obat sintetis (Herman *et al.*, 2025). Selain itu, pemanfaatan tanaman sebagai bahan alami obat juga memiliki keuntungan yang sangat besar dibandingkan menggunakan obat modern. Diantaranya, harga yang relatif lebih terjangkau, mudah didapatkan, serta

memiliki efek samping minimal sehingga lebih aman untuk digunakan sehari-hari (Lestari Dewi, 2017; Alizar, 2020).

Obat yang didapatkan dari tanaman telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena mengandung senyawa bioaktif yang bermanfaat dalam menurunkan tekanan darah (Widowati *et al.*, 2020; Herman *et al.*, 2025). Bit merah (*Beta vulgaris* L.) diketahui memiliki potensi sebagai agen antihipertensi karena mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti nitrat anorganik, betalain, flavonoid, polifenol, dan vitamin C yang bekerja melalui berbagai mekanisme biologis (Clifford *et al.*, 2015; Mirmiran *et al.*, 2020). Penelitian mengenai manfaat yang terkandung di dalam buah bit telah banyak dilakukan. Seperti pemanfaatan buah bit sebagai antioksidan, antiinflamasi, antiapoptosis, hepatoprotektif, renal protektif, antihipertensi, dan sebagainya (Gunardi dan Sandra, 2016).

Mekipun bahan alami dianggap lebih aman dibanding obat sintetik. Namun, penggunaannya tidak selalu bebas dari efek toksik karena tidak semua senyawa memiliki aktivitas farmakokinetik dan keamanan yang baik, yakni senyawa tersebut harus memiliki kemampuan absorpsi, distribusi, ekskresi, metabolisme dan toksisitas. Pentingnya dilakukan prediksi toksisitas untuk menilai resiko yang muncul dari bahan kimia atau racun (Listyani *et al.*, 2024). Dalam perkembangan obat berbasis bahan alam identifikasi aktivitas biologis saja tidak cukup. Sehingga, pencarian alternatif alami berbasis ADMET penting dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan bahwa senyawa dari *Beta vulgaris* L. ini berpotensi dijadikan sebagai kandidat obat oral, guna menilai sejauh mana tubuh dapat mentoleransi paparan senyawa bioaktif tersebut dan memastikan keamanannya sebelum dilanjutkan ke tahap eksplorasi mekanisme biologis

Penelitian mengenai pemanfaatan buah bit (*Beta vulgaris* L.) dalam penurunan tekanan darah secara in vitro telah dilakukan, salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Nandani & Sofyaningsih (2019) menemukan bahwa pemberian 250 gram jus buah bit setiap hari selama tujuh hari pada penderita hipertensi dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10,41 mmHg dan diastolik sebesar 8,94 mmHg. Penurunan tekanan darah juga dibuktikan pada penelitian in vivo yang dilakukan oleh Patel (2017) dalam Alizar (2020) pada hewan coba tikus hipertensi, menunjukkan bahwa ekstrak buah bit (*Beta vulgaris* L.) dapat memperbaiki fungsi vaskular melalui peningkatan produksi nitric oxide (NO), yang berperan sebagai vasodilator alami. Aktivitas antihipertensi *Beta vulgaris* L. secara in vivo dan in vitro telah banyak dilaporkan, yang mana sebagian besar penelitian sebelumnya masih berfokus pada efek fisiologis penurunan tekanan darah. Meskipun aktivitas antihipertensi *Beta vulgaris* L. telah banyak dilaporkan melalui pendekatan in vitro dan in vivo, penelitian tersebut umumnya berfokus pada pengukuran penurunan tekanan darah dan biomarker fisiologis. Hingga saat ini masih terbatas kajian yang mengevaluasi kelayakan farmakokinetik senyawa bioaktif buah bit melalui prediksi ADMET serta mengintegrasikan hubungan antara senyawa, target protein, dan jalur biologis menggunakan pendekatan *network pharmacology*. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif, target protein serta mekanisme molekuler dalam *Beta vulgaris* yang berpotensi sebagai antihipertensi.

Pendekatan in silico *network pharmacology* dilakukan untuk memahami mekanisme kerja senyawa secara holistic melalui pemetaan hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis yang terkait. *Network*

pharmacology penting dilakukan karena bermanfaat dalam menganalisis berbagai efek target dari senyawa alami, karena aktivitas biologis metabolit sekunder biasanya melibatkan beberapa target molekuler (Jamal *et al.*, 2025). Meskipun aktivitas antihipertensi terhadap senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. secara *in vivo* dan *in vitro* telah dilaporkan. Namun, kajian mengenai kelayakan farmakokinetik melalui prediksi ADMET dan hubungan mengenai mekanisme biologis senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. sebagai antihipertensi masih terbatas.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kriteria kelayakan dan keamanan senyawa bioaktif dalam buah bit (*Beta vulgaris* L.) berdasarkan prediksi ADMET?
2. Apa saja target protein yang berhubungan dengan aktivitas antihipertensi senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.)?
3. Bagaimana mekanisme biologis senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. dalam memodulasi target protein sebagai antihipertensi melalui pendekatan *network pharmacology*?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi senyawa bioaktif dalam buah bit (*Beta vulgaris* L.) yang memenuhi kriteria kelayakan farmakokinetik dan keamanan berdasarkan prediksi ADMET
2. Mengidentifikasi target protein yang berhubungan dengan aktivitas antihipertensi senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.).
3. Menganalisis mekanisme biologis senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.)

terhadap target protein sebagai antihipertensi melalui pendekatan *Network Pharmacology*.

1.4 Manfaat

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Aspek Teoritis
 - a. Memberikan informasi ilmiah mengenai potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam buah bit (*Beta vulgaris L.*) sebagai kandidat senyawa antihipertensi melalui pendekatan *in silico*.
 - b. Menambah pemahaman mengenai hubungan antara senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris L.*), target protein dan jalur biologis yang berperan dalam mekanisme antihipertensi.
 - c. Memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu bioinformatika dan farmakologi komputasi, khususnya dalam studi prediksi aktivitas biologis dan profil farmakokinetika senyawa alami melalui prediksi ADMET.
2. Aspek Aplikatif
 - a. Menyediakan informasi ilmiah bagi masyarakat dan peneliti lain mengenai potensi pemanfaatan senyawa bioaktif buah bit sebagai agen alami dalam pengembangan terapi antihipertensi.
 - b. Menjadi dasar bagi penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas antihipertensi senyawa-senyawa yang menunjukkan hasil *in silico* paling potensial.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa yang dianalisis adalah senyawa bioaktif Buah bit (*Beta vulgaris* L.) yang diperoleh berdasarkan studi literatur dari penelitian Fiadorwu, *et al* (2023).
2. Analisis kelayakan senyawa dilakukan secara *in silico* melalui prediksi ADMET menggunakan Protox-II dan SwissAdme untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas.
3. Prediksi target protein senyawa dilakukan menggunakan SuperPred dan Swiss Target Prediction serta prediksi target protein antihipertensi menggunakan MalaCards dan GeneCards melalui pendekatan *network pharmacology* berdasarkan perangkat bioinformatika.
4. Analisis dalam penelitian ini terbatas pada identifikasi senyawa bioaktif, target protein serta jalur biologis dengan mekanisme antihipertensi, tanpa dilakukan pengujian eksperimental *in vivo*, *in vitro* maupun uji klinis.
5. Penelitian ini tidak memasukkan molecular docking maupun dinamika molecular terhadap interaksi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan di mana terjadi peningkatan tekanan darah secara abnormal dan terus menerus pada beberapa kali pemeriksaan tekanan darah yang disebabkan satu atau beberapa faktor risiko yang tidak berjalan sebagaimana mestinya dalam mempertahankan tekanan darah secara normal (WHO, 2023). Seseorang dinyatakan menderita hipertensi jika tekanan darahnya melebihi 140/90 mmHg dalam kondisi istirahat berdasarkan dua kali pengukuran dengan jeda lima menit. Tekanan darah sistolik normal berkisar 100–140 mmHg, sementara diastolik berada pada 60–90 mmHg (Gustam *et al.*, 2024; Zahro dkk, 2025).

Tekanan sistolik adalah tekanan tertinggi ketika jantung memompa darah, sedangkan tekanan diastolik adalah tekanan saat jantung beristirahat dan terisi darah kembali (Shofiana, 2024). Hipertensi adalah salah satu penyebab utama kematian dini di seluruh dunia (WHO, 2023; Wulandari & Cusmarih, 2024). Di Indonesia estimasi jumlah kasus hipertensi di Indonesia sebesar 63.309.620 orang, sedangkan angka kematian di Indonesia akibat hipertensi sebesar 427.218 kematian (Riskesdas Kementerian Kesehatan RI, 2018). Prevalensi hipertensi di Indonesia terjadi pada kelompok umur dewasa dengan proporsi tertinggi terjadi pada rentang usia 55- 64 tahun (55,2%) diikuti rentang usia 45-54 tahun (45,3%) dan 31-44 tahun (31,6%) (Lenzu, *et al.*, 2022).

Tabel 2. 1 Klasifikasi Tekanan Darah

Kategori	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	< 140	< 90
Hipertensi derajat 1	140-158	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi derajat 3	> 180	> 110
Hipertensi terisolasi sistolik	>140	< 90

Penyakit Hipertensi dibedakan menjadi dua macam berdasarkan pengukuran tekanan darah. Diklasifikasikan dalam **Tabel 2.1**, menurut guideline ESC dan ESH dalam PDHI (2023). Penyakit hipertensi dibedakan menjadi dua macam berdasarkan faktor penyebabnya yaitu hipertensi primer (esensial), dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer (esensial) merupakan jenis hipertensi yang tidak ditemukan penyebab dari peningkatan tekanan darah tersebut. Hipertensi primer mampu dikatakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan yang memicu naiknya tekanan darah yang dimana akan diperparah oleh adanya diabetes, obesitas, stres, dan kebiasaan pola hidup buruk lainnya. Sedangkan pada hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit gagal ginjal, hiperaldosteonisme, renovaskular, penyakit endokrin, dan penyebab lainnya (Anggriani, 2016; (Marhabatsar & Sijid, 2021).

Peningkatan tekanan darah, dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis kelamin, umur, genetik, pola makan, aktivitas fisik, dan lain-lain (Sartik dkk, 2017). Kondisi ini dapat diakibatkan oleh berbagai faktor, dengan faktor resiko utamanya adalah gangguan fungsi jantung sebagaimana mestinya yang bekerja mempertahankan tekanan darah normal (Wulandari, dkk., 2023). Peningkatan tekanan darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti intake garam yang tinggi dalam pola makan. Pengaruh dari natrium yang terkandung di dalam garam adalah terjadinya pengecilan diameter arteri yang membuat usaha jantung untuk

memompa darah lebih keras. Meningkatnya usia dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan ketahanan perifer atau berkurangnya kelenturan pembuluh darah perifer. Merokok juga merupakan faktor risiko terjadinya peningkatan tekanan darah, dikarenakan zat nikotin yang terkandung di dalam rokok akan memicu pelepasan hormon epinefrin yang menyebabkan diameter pembuluh darah mengecil. Faktor risiko selanjutnya adalah kurangnya aktivitas fisik seseorang yang berpengaruh pada berat badan yang dimilikinya. Genetik juga dapat berperan dalam timbulnya hipertensi pada anggota keluarga lainnya. Apabila, salah satu dari kedua orang tua memiliki riwayat hipertensi, maka anaknya memiliki kemungkinan untuk menderita hipertensi sebesar 25%. Jika kedua orang tua mengidap hipertensi, maka kemungkinan diturunkan kepada anaknya adalah sebesar 60% (Saputra & Anam, 2016).

Stres psikologis juga menjadi salah satu faktor penting yang berkontribusi terhadap hipertensi. Stres memicu pelepasan hormon seperti kortisol dan adrenalin yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, sehingga meningkatkan tekanan darah (Elser *et al*, 2017; Darmawan dkk, 2025). Al-Qur'an juga memberikan petunjuk tentang kesehatan mental dan spiritual atau faktor psikologis yang berkaitan dengan peningkatan tekanan darah. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an Surat Ar-Ra'd ayat 28 sebagai berikut:

الَّذِينَ آمَنُوا وَتَطْمَئِنُّ قُلُوبُهُمْ بِذِكْرِ اللَّهِ ۗ أَلَا بِذِكْرِ اللَّهِ تَطْمَئِنُّ الْقُلُوبُ ۝

Artinya : “(Yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka menjadi tenteram dengan mengingat Allah. Ingatlah, bahwa hanya dengan mengingat Allah hati akan selalu tenteram” (Qs. Ar-Ra'Ad [13]:28).

Ayat tersebut dijelaskan dalam tafsir wajiz bahwa mereka yang mendapatkan petunjuk adalah orang-orang yang beriman kepada rasul-Nya, dan hati mereka

menjadi tenang dan tentram dengan banyak mengingat Allah. Ingatlah, bahwa hanya dengan banyak mengingat Allah hati menjadi tentram. Penjelasan tafsir tersebut menunjukkan bahwa ketenangan hati yang diperoleh melalui mengingat Allah memiliki peran penting dalam menjaga kondisi psikologis seseorang. Mengingat Allah yang berarti menjaga kestabilan psikologis berpengaruh terhadap tekanan darah. Dengan demikian, ketenangan batin berperan dalam menjaga kestabilan tekanan darah.

Hipertensi sering menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang dapat mengakibatkan semakin tingginya tekanan darah dan meningkatkan beban kerja jantung dalam memompa darah ke seluruh tubuh melalui sistem peredaran darah. Oleh karena itu, pengobatan hipertensi sejak dini sangat penting untuk mencegah terjadinya komplikasi pada organ target seperti jantung, otak, ginjal, mata, dan arteri perifer (Wulandari dkk., 2023; Hess *et al.*, 2024). Kerusakan organ tersebut dipengaruhi oleh tingkat keparahan tekanan darah dan lamanya kondisi hipertensi tidak terkontrol atau tidak diobati. Hipertensi dikenal sebagai *the silent killer* karena sering kali tidak menimbulkan gejala hingga terjadi komplikasi yang serius (Makalew dkk., 2023).

Hipertensi sering menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang dapat mengakibatkan semakin tingginya tekanan darah. Pengobatan awal pada hipertensi sangatlah penting karena dapat mencegah timbulnya komplikasi pada beberapa organ tubuh seperti jantung, ginjal, dan otak (Wulandari dkk, 2023). Gangguan tersebut menyebabkan jantung perlu bekerja lebih berat dalam memompa darah pada sistem peredaran darah ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Hipertensi dapat menyebabkan komplikasi yang mengenai berbagai organ target, seperti

jantung, otak, ginjal, mata, dan arteri perifer. Kerusakan organ-organ diatas bergantung pada seberapa tinggi tekanan darah dan seberapa lama tekanan darah tinggi tersebut terkontrol dan tidak diobati (Hess, *et al.*, 2024).

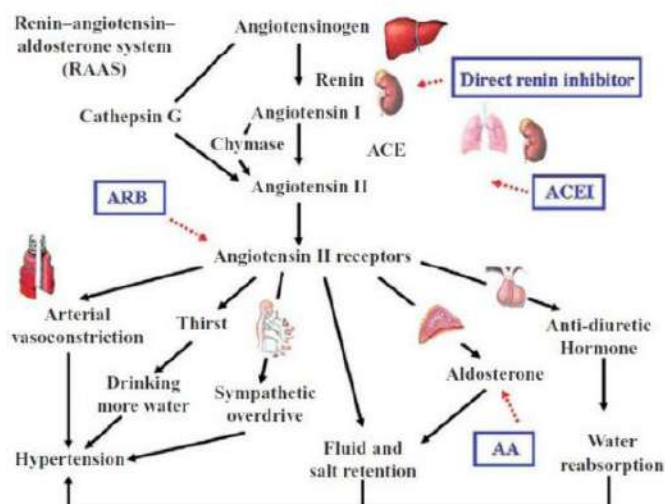
Resiko terjadinya komplikasi kardiovaskular maupun penyakit ginjal dapat menurun apabila tekanan darah berhasil dikendalikan hingga mencapai target yang direkomendasikan, yaitu kurang dari 140/90 mmHg (Wulandari dkk., 2023). Hipertensi seringkali tidak menimbulkan gejala, sementara tekanan darah yang terus bertambah tinggi dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan komplikasi. Salah satu upaya penurunan angka mortalitas dan morbiditas hipertensi adalah penurunan atau mengontrol tekanan darah (Lukitaningtyas & Cahyono, 2023). Modifikasi gaya hidup akan membuat hidup menjadi lebih baik yaitu dengan cara pengurangan garam, diet sehat, meminum minuman sehat, membatasi konsumsi alkohol, menurunkan berat badan, berhenti merokok, aktivitas secara teratur dan mengurangi stres (Unger *et al.*, 2020).

2.2 Patofisiologi Hipertensi

2.2.1 Renin Angiotensin Aldosteron System

RAAS merupakan sistem hormonal yang kompleks berperan dalam mengontrol sistem kardiovaskular, ginjal, kelenjar adrenal dan regulasi tekanan darah. Dalam *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS), renin yang dilepaskan akan mengalir bersama darah sampai organ hati dan merubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan selanjutnya menjadi angiotensin II. Sistem tersebut memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi maupun dalam perjalanan penyakitnya (Rahmadhayanti,dkk, 2014).

Salah satu faktor yang memengaruhi tekanan darah ialah resistensi pembuluh darah, yang dipengaruhi oleh tonus pembuluh darah. Terdapat sejumlah bahan yang memengaruhi tonus pembuluh darah, di antaranya yaitu angiotensin II yang merupakan produk dari sistem renin angiotensin. Sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA) merupakan suatu regulator yang sangat penting untuk mengatur keseimbangan natrium, volume cairan ekstrasel, resistensi pembuluh darah ginjal, dan resistensi vaskular sistemik. SRAA diaktifkan oleh enzim renin; oleh karena itu, riset mengenai tekanan darah tinggi dan pengembangan obat-obatannya telah difokuskan pada pengontrolan berbagai titik dalam SRAA. Jadi, sistem renin angiotensin berfungsi sebagai regulator tekanan darah arterial yang paling kuat. Penghambatan farmakologik dari sistem renin angiotensin secara luas digunakan sebagai pengobatan terhadap pasien hipertensi (Toreh, dkk., 2012).



Gambar 2. 1 Sistem renin-angiotensin-aldosteron (Cherub, 2020).

RAAS memainkan peran penting dalam regulasi tekanan darah. Produksi renin menjadi langkah awal dalam rantai reaksi RAAS. Renin merupakan suatu protein enzim yang diproduksi oleh sel juxtaglomerular di ginjal. Produksi renin dirangsang oleh adanya penurunan tekanan arterial ataupun penurunan tekanan

perfusi ginjal. Renin mengatalis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian dihidrolisis oleh *enzim angiotensin converting* (ACE) menjadi angiotensin II. Pada akhir proses, angiotensin II akan bekerja pada korteks suprarenal yang melepaskan aldosteron. Aldosteron merupakan vasokonstriktor poten yang dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus distal dan meningkatkan cairan ekstraseluler. Hal ini menyebabkan terjadinya retensi cairan, meningkatkan volume cairan ekstraseluler, dan meningkatkan tekanan darah arteri (Purwaningtyas, dkk., 2021). Aktivasi sistem ini secara terus-menerus akan membentuk angiotensin II. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan retensi cairan yang akhirnya akan menimbulkan hipertensi (Susanto, 2015).

2.2.2 Nitric Oxide

Nitric oxide (NO) adalah struktur kimia yang diproduksi oleh beberapa jaringan dan jenis sel di dalam tubuh. Tiga enzim NO sintase menghasilkannya dengan mengoksidasi *L-arginin* menjadi *L-citrullin*. NO juga disebut sebagai faktor relaksasi yang berasal dari endotelium (EDFR/endothelium-derived relaxing factor). Pembuluh darah endotel menggunakan nitric oxide (NO) untuk menginduksi relaksasi otot polos di sekitarnya, meningkatkan aliran darah dan menyebabkan vasodilatasi. Produksi nitric oxide (NO) pada manusia. Jalur NO menggunakan L-NMMA (L-N(G)-Monomethyl Arginine) untuk menginduksi L-arginin. Penurunan fungsi dilator yang dimediasi nitric oxide (NO) basal mengurangi respons vasokonstriksi terhadap L-NMMA pada individu dengan hipertensi stadium 1. Nitric oxide synthase (NOS) menghasilkan nitric oxide (NO). Penghambatan NOS menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan peningkatan

tekanan darah, yang menunjukkan bahwa NO berfungsi sebagai vasodilator. Pasien hipertensi esensial menunjukkan defisiensi faktor relaksasi yang berasal dari endotel (EDFR) karena gangguan sintesis oksida nitrat (NO) dan bukan karena penurunan ketersediaan substrat yang diperlukan untuk pembentukan NO (Prashant *et al.*, 2024)

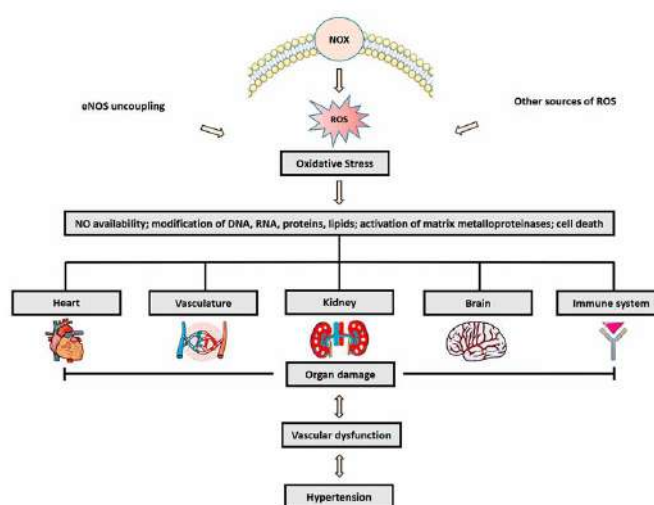
2.2.3 Stress Oksidatif/ Antioksidan

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang menyebabkan gangguan pensinyalan redoks dan modifikasi oksidatif molekul target. Peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) menyebabkan ROS bereaksi dengan berbagai makromolekul sel, seperti DNA, RNA, protein, dan lipid sehingga memicu kerusakan seluler. Pada sistem kardiovaskular, pembentukan ROS terutama dimediasi oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases* (NOX), serta sumber lain seperti uncoupled endothelial *nitric oxide synthase* (eNOS), mitokondria, dan *xanthine oxidase*. Dalam kondisi patofisiologis, isoform NOX1, NOX2, dan NOX5 mengalami peningkatan ekspresi yang berkontribusi terhadap stres oksidatif dan disfungsi vascular (Amponsah-Offeh *et al.*, 2025).

Untuk mempertahankan keseimbangan redoks, tubuh memiliki sistem pertahanan antioksidan yang terdiri atas antioksidan enzimatik dan nonenzimatik. Antioksidan enzimatik meliputi superoxide dismutase (SOD), katalase, dan *glutathione peroxidase* (GPx), yang berperan dalam membatasi akumulasi ROS dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Selain itu, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) berfungsi sebagai regulator utama respons antioksidan melalui aktivasi berbagai gen yang mengode protein antioksidan, termasuk *heme*

oxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutase-2 (SOD2), dan *glutathione peroxidase*. Aktivasi Nrf2 diketahui dapat mempertahankan fungsi endotel dan membantu mencegah perkembangan hipertensi (Amponsah-Offeh *et al.*, 2025).

Stres oksidatif memiliki peran penting dalam perkembangan hipertensi. Peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) menyebabkan ketidakseimbangan antara ROS dan nitric oxide (NO) yang berperan dalam menjaga fungsi normal pembuluh darah. ROS yang berlebihan dapat bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit, sehingga menurunkan bioavailabilitas NO dan memperburuk kondisi stres oksidatif. Penurunan kadar NO mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel, yaitu gangguan pada lapisan dalam pembuluh darah yang berperan dalam mengatur tonus vaskular. Kondisi ini dapat memicu vasokonstriksi, meningkatkan respons inflamasi, serta mempercepat terjadinya perubahan struktur pembuluh darah yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Oleh karena itu, keseimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan sangat penting untuk mempertahankan fungsi vaskular dan mencegah perkembangan hipertensi (Amponsah-Offeh *et al.*, 2025).



Gambar 2. 2 Mekanisme stres oksidatif pada hipertensi (Amponsah-Offeh *et al.*, 2025).

2.3 Terapi Antihipertensi

Pengobatan hipertensi penting dilakukan sejak dini untuk mencegah komplikasi pada organ target seperti jantung, ginjal, dan otak (Al-Makki *et al.*, 2022). Tujuan utama terapi hipertensi adalah menurunkan dan mengendalikan tekanan darah hingga mencapai target yang direkomendasikan, umumnya kurang dari 140 mmHg sistolik dan 90 mmHg diastolik (Al-Makki *et al.*, 2022). Penatalaksanaan hipertensi meliputi terapi nonfarmakologi dan farmakologi. Terapi nonfarmakologi dilakukan melalui modifikasi gaya hidup, seperti menurunkan berat badan, membatasi asupan natrium dan alkohol, menerapkan pola makan sehat, meningkatkan aktivitas fisik, menghentikan kebiasaan merokok, serta melakukan teknik relaksasi (Treciokiene *et al.*, 2021).

Terapi farmakologi antihipertensi diberikan apabila modifikasi gaya hidup tidak mampu mencapai target tekanan darah atau pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi. Golongan obat yang umum digunakan antara lain ACE *inhibitor* (ACEI), *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan *calcium channel blocker* (CCB). ACEI bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga menurunkan vasokonstriksi dan sekresi aldosteron yang berperan dalam peningkatan tekanan darah (Alcocer & Bryce, 2023). ARB bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II sehingga menghasilkan efek vasodilatasi dan penurunan tekanan darah (Patel & Launico, 2025). Sementara itu, CCB menurunkan tekanan darah melalui penghambatan masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasodilatasi (Jones *et al.*, 2024).

Meskipun efektif dalam mengendalikan tekanan darah, penggunaan obat

antihipertensi sintetik dapat menimbulkan berbagai efek samping yang memengaruhi kenyamanan dan kepatuhan pasien terhadap terapi. Efek samping yang dilaporkan antara lain batuk, hipotensi, gangguan elektrolit, edema perifer, sakit kepala, serta gangguan fungsi ginjal pada kondisi tertentu (Prasetyo *et al.*, 2025). Selain itu, penggunaan jangka panjang berpotensi menimbulkan *Drug Related Problems* (DRP), seperti interaksi obat, ketidakpatuhan penggunaan obat, dan reaksi obat yang tidak diinginkan, yang dapat menghambat pencapaian tujuan terapi (Ferreira *et al.*, 2024).

Keterbatasan tersebut mendorong berkembangnya penelitian mengenai pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif atau terapi pendamping hipertensi. Berbagai tanaman obat diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan efek antihipertensi dengan profil keamanan yang lebih baik dan efek samping yang lebih minimal dibandingkan beberapa obat sintetik (Herman *et al.*, 2025).

Terapi farmakologi merupakan salah satu pilihan dalam penatalaksanaan hipertensi. Terapi atau obat antihipertensi yang sering digunakan, antara lain ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*), ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*), dan CCB (*Calcium Channel Blocker*). Obat-obat tersebut memiliki mekanisme aksi yang berbeda. ACE-inhibitor (ACEI) bekerja dengan menghambat proses perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang berperan meningkatkan tekanan darah, oleh karena itu, penghambatannya menyebabkan pelebaran pembuluh darah serta penurunan sekresi aldosteron, sehingga tekanan darah dapat berkurang (Singh *et al.*, 2025; ; Prasetyo *et al.*, 2025). Obat-obatan yang termasuk golongan

ACE inhibitor adalah captopril, lisinopril, ramipril, dan enalapril (Yanny, 2017; Malau *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan standar hipertensi secara farmakologi yaitu obat diuretik, salah satunya ialah penghambat reseptor *Angiotensin II* (Wati, dkk., 2023). Angiotensin II reseptor blocker (ARB), obat ini bekerja dengan memblokir ikatan angiotensin II pada reseptor tipe 1, yang selanjutnya menimbulkan efek vasodilatasi, menurunkan produksi aldosteron, dan berkontribusi pada penurunan tekanan darah (Patel & Launico, 2025; ; Prasetyo *et al.*, 2025). Pedoman *American Heart Association* pada tahun 2017 dan *European Society of Hypertension* pada tahun 2018 menyatakan bahwa golongan ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) sebagai penghambat reseptor angiotensin adalah terapi lini pertama untuk pengobatan hipertensi (Mpila & Lolo, 2022). Candesartan, telmisartan, valsartan dan irbesartan merupakan contoh obat komersial golongan ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) yang menurunkan tekanan darah (Bulsara & Makaryus, 2023).

Calcium channel blocker (CCB) merupakan obat antihipertensi yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui saluran kalsium tipe-L yang bergantung pada tegangan. Walaupun seluruh CCB memiliki mekanisme dasar yang sama dan menyebabkan vasodilatasi, golongan ini dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu dihidropiridin (DHP) dan non-dihidropiridin (non-DHP). Klasifikasi tersebut didasarkan pada lokasi kerja dominan serta efek fisiologisnya, apakah lebih berpengaruh pada otot polos pembuluh darah atau jaringan jantung. Golongan DHP, seperti nifedipin dan amlodipin, terutama bekerja pada pembuluh darah perifer dengan menghambat

saluran kalsium tipe-L pada otot polos tunika media. Hambatan ini mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel, mencegah kontraksi otot polos, dan menyebabkan vasodilatasi. Akibatnya, resistensi perifer dan afterload menurun sehingga tekanan darah ikut berkurang. Mekanisme ini menjadikan DHP efektif digunakan pada terapi hipertensi, migrain, serta vasospasme akibat perdarahan intrakranial. Sebaliknya, CCB non-DHP seperti verapamil dan diltiazem memiliki efek dominan pada sistem konduksi jantung, terutama nodus sinoatrial dan atrioventrikular, serta miosit jantung. Penghambatan pada nodus sinoatrial menurunkan frekuensi denyut jantung, sedangkan penurunan kontraktilitas miosit menghasilkan efek kronotropik dan inotropik negatif yang mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Oleh karena itu, non-DHP berperan dalam terapi hipertensi, mengurangi beban kerja jantung, serta mengontrol laju jantung pada kondisi takiaritmia (Jones *et al.*, 2024; Prasetyo *et al.*, 2025)

Penggunaan terapi obat antihipertensi selalu mempertimbangkan manfaat dan risiko untuk terus menjamin keamanannya. Selain memiliki manfaat dalam mengontrol tekanan darah, terapi obat antihipertensi juga berpotensi menimbulkan efek samping yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien (Jayanti *et al.*, 2023). Penggunaan obat antihipertensi jangka panjang dapat menyebabkan *Drug Related Problems* (DRP) yaitu kondisi yang tidak diinginkan dan berpotensi mengganggu pencapaian tujuan terapeutik yang diinginkan pasien, seperti putus pengobatan, adanya interaksi obat, alergi terhadap obat yang dianjurkan oleh dokter. Bentuk perubahan yang dialami seperti penurunan beberapa fungsi organ misalnya penglihatan, penurunan fungsi kognitif, dan perubahan farmakokinetik/farmakodinamik (Iqbal & Handayani, 2022). Oleh karena itu, diperlukan alternatif

pengobatan berbasis bahan alami yang memiliki profil keamanan yang lebih tinggi. Pemanfaatan tanaman obat tidak hanya lebih alami tetapi juga memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan obat sintetis (Herman *et al.*, 2025).

2.4 Tinjauan *Beta vulgaris* L.

Tumbuhan Bit (*Beta vulgaris* L.) merupakan tumbuhan ciptaan Allah SWT yang mengandung senyawa aktif bermanfaat (senyawa bioaktif) yang dapat dimanfaatkan sebagai obat. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an Surat Asy-Syu'ara ayat 7 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya : “Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami telah menumbuhkan di sana segala jenis (tanaman) yang tumbuh baik?” (Qs. Asy-Syu'ara [26]:7).

Zubdatut Tafsir Min Fathil Qadir menjelaskan makna مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (Berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?) Yakni segala jenis yang bermanfaat yang tidak mungkin ditumbuhkan oleh selain Allah. Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah menciptakan berbagai macam tumbuhan bermanfaat, antara lain sebagai pengobatan.

2.4.1 Klasifikasi *Beta vulgaris* L.

Dalam taksonomi tumbuhan, *Beta vulgaris* L. diklasifikasikan sebagai berikut (Putra dkk, 2023) :

Kingdom: Plantae (Tumbuhan)

Divisi: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)

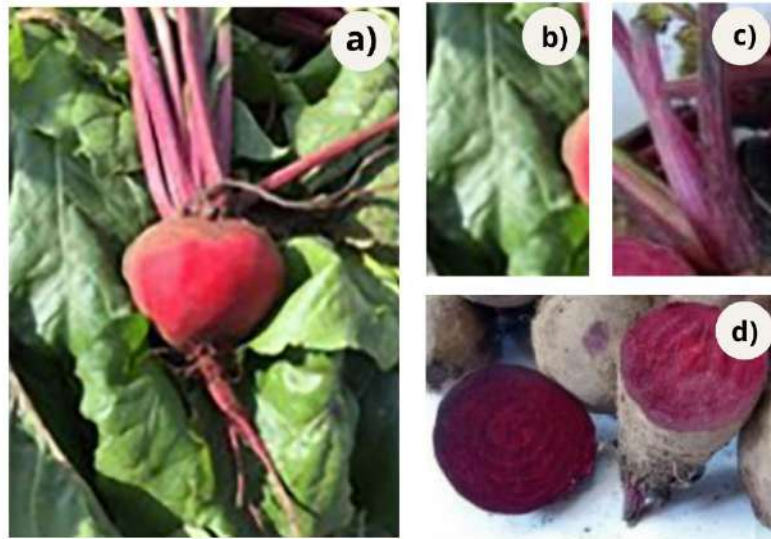
Ordo: Caryophyllales

Famili: Chenopodiaceae

Genus: *Beta*

Spesies: *Beta vulgaris* L.

2.4.2 Morfologi *Beta Vulgaris* L.



Gambar 2.3 a) *Beta vulgaris* L. (Goldman&Janick, 2021), b) Daun (Goldman&Janick, 2021) c) Batang (Putra dkk, 2023), d) Umbi (Goldman&Janick, 2021).

Bit merah (*Beta vulgaris* L.) merupakan tanaman dari famili Chenopodiaceae yang berasal dari bit laut (*Beta vulgaris* ssp. *maritima* L.) (Ananingsih *et al.*, 2015). Umbi bit merah berbentuk bulat menyerupai gasing atau berbentuk lonjong (Widyaningrum, 2014). Umbi bit merah mengandung pigmen betasianin yang menyebabkan umbi bewarna merah keunguan. Warna merah keunguan pada bit merah disebabkan adanya gabungan pigmen antara pigmen ungu betasianin dan pigmen kuning betasianin (Widyaningrum, 2014).

Tanaman bit sendiri merupakan kelompok tanaman yng berpembuluh dan menghasilkan biji yang berkeping dua atau dikotil dan berbunga. Tidak memiliki batang, semua tangkai daun berwarna merah mengumpul membentuk roset di permukaan tanah (Ananingsih, dkk., 2015). Tanaman ini memiliki akar besar serta kuat, sering kali akarnya terlihat mencolok ke permukaan dan membentuk umbi bit merah (Sistyaningrum, 2017). Ujung umbi bit terdapat akar (Widyaningrum, 2014).

Bit merah (*Beta vulgaris* L.) adalah tanaman semusim yang memiliki batang pendek dengan akar tunggang yang tumbuh menjadi umbi. Sistem perakaran tanaman bit merah sangat efisien, sehingga menyebabkan tanaman sedikit toleran terhadap kekeringan (Afifi, 2017). Tanaman bit merah memiliki tangkai daun yang ramping dengan panjang yang beragam. Tangkai daun bit memiliki warna ungu tua (Clifford, *et al.*, 2015). Mempunyai daun yang tipis berbentuk lonjong bergelombang. Terdapat tulang dan urat daun yang berwarna merah (Ananingsih, dkk., 2015).

2.4.3 Senyawa Bioaktif *Beta vulgaris* L.

Buah bit yang juga dikenal sebagai beetroot adalah tumbuhan akar yang tumbuh di bawah tanah dan memiliki berbagai manfaat kesehatan. Berbagai tanaman telah diteliti sebagai sumber kandidat antihipertensi alami karena mengandung metabolit sekunder yang mampu memodulasi sistem kardiovaskular. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah *Beta vulgaris* L. Buah bit kaya akan senyawa bioaktif seperti betalain, betasetin, dan nitrat. Betalain adalah pigmen alami yang memberikan warna merah atau ungu pada buah bit, dan juga memiliki potensi sebagai pewarna alami dalam makanan dan produk industri. Kandungan pewarna yang dimiliki oleh buah bit adalah Betalain dan Betasetin. Betalain adalah senyawa pigmen yang memberikan warna merah dan ungu pada buah bit yang dapat digunakan sebagai pewarna alami dalam makanan dan minuman. Sedangkan betasetin adalah senyawa pigmen lain yang memberikan warna kuning pada buah bit (Wahyuni & Sabban, 2024).

Antioksidan utama dalam bit merah disebut betalain. Bit merah mengandung antioksidan utama bernama betalain, yang digolongkan menjadi

betasianin yang berwarna merah keunguan dan betaxanthin yang berwarna kuning jingga (Pitalua *et al.*, 2010; Ananingsih, dkk., 2015). Selain itu, kulit buah umbi bit ada dugaan mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dan berfungsi sebagai antioksidan (Alizar, 2020; (Werdiningsih, 2023). Selain karena menghasilkan pigmen merah alami, bit merah juga merupakan sumber antioksidan yang tinggi, sekitar 50-60 $\mu\text{mol/g}$ berat kering (Ananingsih, dkk., 2015). Antioksidan alami seperti mikronutrien dan senyawa metabolik sekunder tidak dapat diproduksi oleh tubuh kita, namun dapat diambil dari makanan seperti pada buah, sayuran dan rempah-rempah. Antioksidan pada tumbuhan memiliki senyawa bioaktif seperti senyawa fenolik, flavonoid, senyawa yang mengandung belerang, tanin, alkaloid, vitamin D dan diterpen fenolik (Hikmawanti & Dwita, 2020; (Werdiningsih, 2023).

Flavonoid pada umumnya tersebar pada semua bagian tanaman, salah satu tanaman yang diketahui mengandung senyawa flavonoid adalah buah bit (Riasari *et al.*, 2022). Senyawa betalain lebih banyak dikaji sebagai zat warna alami dibandingkan dengan substituen flavonoid yang terkandung dalam buah bit (Vifta dkk, 2025). Selain flavonoid, pada bagian daging buah bit ditemukan mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, fenol, sterol, saponin, tanin, dan triterpene (Mahanani *et al.*, 2021; Werdiningsih, 2023). dan asam amino (Utami & Farida, 2022).

Bit juga mengandung berbagai senyawa bioaktif termasuk nitrat organik (NO_3) yang mampu berubah menjadi NO_2 melalui jalur enzimatis (NO_3 Reduktase) diuraikan secara non-enzimatis menjadi NO_2 di rongga mulut, dan sumber kaya berbagai mineral seperti kalium, natrium, fosfor, kalsium, magnesium,

tembaga, besi, zinc, dan mangan (Mirmiran *et al.*, 2020). Selain itu buah bit juga memiliki kandungan vitamin yang tinggi yaitu vitamin A, C, B1, B2, B3, B6 (Sembiring *et al.*, 2023)

2.4.4 Potensi *Beta vulgaris* L. sebagai Antihipertensi

Bit merah (*Beta vulgaris* L.) diketahui memiliki potensi sebagai agen antihipertensi karena mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti nitrat anorganik, betalain, flavonoid, polifenol, dan vitamin C yang bekerja melalui berbagai mekanisme biologis. Efek antihipertensi bit merah tidak hanya berkaitan dengan peningkatan produksi nitric oxide (NO), tetapi juga melibatkan aktivitas antioksidan, perbaikan fungsi endotel, modulasi inflamasi, dan regulasi berbagai jalur molekuler yang berperan dalam patogenesis hipertensi (Clifford *et al.*, 2015; Mirmiran *et al.*, 2020). Senyawa dalam buah bit tersebut dapat memberikan efek antihipertensi atas izin dan kuasa Allah SWT. Hal ini sebagaimana dijelaskan dalam firman Allah SWT pada QS. Al-Baqarah ayat 29:

هُوَ الَّذِي خَلَقَ لَكُمْ مَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا ثُمَّ اسْتَوَىٰ إِلَى السَّمَاءِ فَسَوَّاهُنَّ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ ۚ وَهُوَ

بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ۚ

Artinya; “Dialah (Allah) yang menciptakan segala yang ada di bumi untukmu, kemudian Dia menuju ke langit, lalu Dia menyempurnakannya menjadi tujuh langit. Dia Maha Mengetahui segala sesuatu” (QS. Al-Baqarah [2]:29).

Tafsir Al-Misbah menjelaskan bahwasannya maka “Dia” yakni Allah menyempurnakan mereka yakni menjadikan “tujuh langit” dan menetapkan hukum-hukum yang mengatur perjalanannya masing-masing, serta menyiapkan sarana yang sesuai bagi yang berada di sana, apa dan atau siapa pun. Itu semua diciptakan-Nya dalam keadaan sempurna dan amat teliti. Dan itu semua mudah

bagi-Nya karena “Dia Maha Mengetahui segala sesuatu”. Berdasarkan penjelasan tersebut, tumbuhan seperti bit merah merupakan salah satu ciptaan Allah SWT yang mengandung senyawa bermanfaat bagi tubuh. Kandungan bioaktif dalam bit merah dapat dimanfaatkan sebagai upaya membantu menurunkan tekanan darah melalui berbagai mekanisme biologis, sehingga menunjukkan bahwa segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT memiliki hikmah dan manfaat bagi kehidupan manusia.

Kandungan nitrat yang terdapat di dalam buah bit akan direduksi menjadi nitrit (NO_2^-) oleh flora normal rongga mulut. Setelah mencapai lambung, sebagian nitrit akan dikonversi menjadi nitric oxide (NO) dalam suasana asam, sedangkan sebagian besar nitrat dan nitrit akan diabsorpsi ke dalam sirkulasi darah. Peningkatan kadar nitrat dan nitrit dalam tubuh akan meningkatkan pembentukan NO melalui jalur enzimatis maupun nonenzimatis. Nitric oxide kemudian berdifusi ke dalam sel otot polos pembuluh darah dan mengaktivasi enzim *guanilat siklase* yang meningkatkan pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Peningkatan cGMP mengaktivasi protein kinase G (PKG) yang menyebabkan relaksasi otot polos vaskular dan vasodilatasi sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Bonilla et al., 2018; Alizar, 2020). Selain itu, NO berperan penting dalam mempertahankan fungsi endotel melalui pengaturan tonus vaskular, agregasi trombosit, dan keseimbangan faktor vasodilator serta vasokonstriktor (Clifford et al., 2015).

Selain kandungan nitrat, bit merah juga kaya akan betalain, terutama betanin, yang memiliki aktivitas antioksidan kuat. Stres oksidatif merupakan salah satu faktor utama dalam perkembangan hipertensi karena peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) dapat menurunkan bioavailabilitas NO,

menyebabkan disfungsi endotel, serta meningkatkan resistensi vaskular. Betanin mampu menangkap radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, dan mengurangi kerusakan oksidatif pada sel maupun jaringan pembuluh darah sehingga berkontribusi dalam menjaga fungsi vaskular dan membantu pengendalian tekanan darah (Ananingsih *et al.*, 2015; Clifford *et al.*, 2015; Mirmiran *et al.*, 2020).

Selain aktivitas antioksidan, betalain juga dilaporkan memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan produksi mediator proinflamasi dan penurunan aktivasi jalur pensinyalan yang berhubungan dengan inflamasi. Inflamasi kronis diketahui berkontribusi terhadap disfungsi endotel, remodeling vaskular, dan peningkatan tekanan darah. Oleh karena itu, kemampuan senyawa bioaktif bit merah dalam menekan stres oksidatif dan inflamasi diduga berperan dalam efek protektif terhadap sistem kardiovaskular (Clifford *et al.*, 2015; Mirmiran *et al.*, 2020).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa efek antihipertensi bit merah melibatkan banyak target biologis dan jalur pensinyalan yang saling berinteraksi, sehingga mekanisme kerjanya tidak hanya terbatas pada jalur nitrat–nitrit–NO. Karakteristik multitarget tersebut menjadikan pendekatan *network pharmacology* relevan untuk mengidentifikasi interaksi antara senyawa bioaktif bit merah dengan gen, protein, dan jalur biologis yang berperan dalam hipertensi, sehingga dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai mekanisme antihipertensinya.

2.5 ADMET

Pada proses penemuan obat baru tidak hanya dilihat dari kekuatan ikatan ligand pada protein target saja, tetapi juga dievaluasi dari segi farmakokinetik dan

toksisitas dalam menentukan tingkat efektivitas dan keberhasilan terapeutiknya. Dalam proses farmakokinetik atau perjalanan obat dalam tubuh yang dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (Hakiki dkk, 2024). Salah satu langkah dalam melakukan penelitian *in silico* adalah menentukan sifat fisikokimia suatu senyawa sebagai kandidat dalam penemuan obat baru yang nantinya obat tersebut akan diberikan secara oral kepada manusia, yaitu dengan melakukan pengujian *Lipinski's Rule of five*. Analisis fisikokimia ini merupakan langkah awal dalam penentuan kandidat obat oral yang di mana metode ini digunakan sebelum melakukan sintesis senyawa menjadi kandidat obat baru (Hartati & Kharisma 2021; Hakiki dkk, 2024).

Parameter yang digunakan dalam *Lipinski* yaitu, bobot molekul tidak lebih dari 500 dalton, donor hidrogen ≤ 5 , akseptor hidrogen ≤ 10 , LogP tidak lebih dari 5, dan refraksi molar 40-130. *Lipinski* menyatakan obat aktif secara oral tidak lebih dari satu pelanggaran dari kriteria *Lipinski's Rule of Five* (Kelutur *et al.* 2020; Hakiki dkk, 2024)). Jika dua atau lebih persyaratan tersebut tidak dipenuhi maka terdapat kemungkinan yang besar bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas oral dan bioavailabilitas yang rendah (Praceka dkk, 2022).

Berat molekul mempengaruhi kemampuan senyawa untuk berdifusi melalui membran sel secara difusi pasif, jika berat molekul senyawa melebihi 500 g/mol, kemampuan senyawa untuk menembus membran sel menjadi semakin sulit. Kemudian donor dan akseptor hidrogen untuk menggambarkan kapasitas ikatan hidrogen suatu senyawa yang diperlukan pada proses absorpsi, jika jumlah ikatan hidrogen donor lebih dari 10 dan akseptor hidrogen lebih 5, maka energi yang diperlukan pada proses absorpsi semakin tinggi. Kemudian logP menggambarkan

kemampuan senyawa larut dalam pelarut non polar, lipid, lemak, dan minyak. Suatu senyawa akan bersifat hidrofobik jika semakin tinggi nilai logP. Senyawa yang terlalu hidrofobik menghabiskan lebih banyak waktu di lapisan ganda lipid dan tersebar luas di seluruh tubuh, yang menurunkan selektivitas pengikatan ke target dan menyebabkan nilai toksisitas atau efek samping yang lebih besar. Namun, suatu senyawa juga akan sulit melewati lapisan lipid jika nilai logP semakin negatif. (Shofi et al. 2021; Hakiki dkk, 2024).

Analisis kandidat senyawa obat dilakukan berdasarkan sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitasnya (ADMET). Prediksi ADMET dapat memberikan suatu informasi mengenai bioavailabilitas oral, permeasi sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas yang menjadi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebuah molekul obat. Pada umumnya obat yang tidak terikat ikatan protein plasma akan bebas menembus membran sel dan berinteraksi dengan target farmakologis maka dari itu hal ini akan menimbulkan target farmakologis. Obat yang tidak terikat pada protein plasma akan berpengaruh ke efek di tubuh karena semakin tinggi fraksi bebas suatu obat, semakin besar peluang obat berinteraksi dengan target maupun menimbulkan efek toksik. Selanjutnya, uji yang dapat diprediksi melalui prediksi ADMET adalah Penetrasi Sawar Darah Otak yang bertujuan untuk menghindari efek samping pada sistem saraf pusat. Senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik bila mempunyai nilai Log BB > 0,3, dan tak dapat terdistribusi dengan baik bila log BB < -1 (Praceka dkk, 2022).

Uji toksisitas adalah uji yang digunakan untuk mengamati aktivitas farmakologi suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberian

dalam dosis tertentu. Prinsip uji toksisitas yaitu komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis yang tinggi dan menjadi obat apabila dosisnya rendah (Praceka dkk, 2022).

2.6 Network Pharmacology

Network pharmacology merupakan dasar untuk sistem biologi yang kompleks dari perspektif jaringan. Kita dapat memahami keadaan kesehatan dan penyakit dalam tubuh dengan menentukan dan menganalisis biologi jaringan dan menggunakannya sebagai target untuk merancang metode intervensi obat yang efektif (Fath *et al.*, 2024). Pendekatan *network pharmacology* juga digunakan untuk memahami mekanisme kerja senyawa secara holistic melalui pemetaan hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis yang terkait. *Network pharmacology* sangat bermanfaat dalam menganalisis berbagai efek target dari senyawa alami, karena aktivitas biologis metabolit sekunder biasanya melibatkan beberapa target molekuler (Jamal *et al.*, 2025).

Farmakologi jaringan berkembang sebagai bidang terdepan dalam penemuan dan pengembangan obat karena mengintegrasikan pendekatan pengobatan sistematis dengan ilmu informasi. Suatu obat dapat bekerja pada banyak target biologis secara bersamaan. Farmakologi jaringan muncul sebagai paradigma sistematis yang mengubah mode tradisional “satu target–satu obat” menjadi “jaringan target–terapi multikomponen”, sehingga lebih sesuai untuk memahami dan menangani penyakit yang kompleks (Andrew L. Hopkins, 2007; Noor *et al.*, 2022).

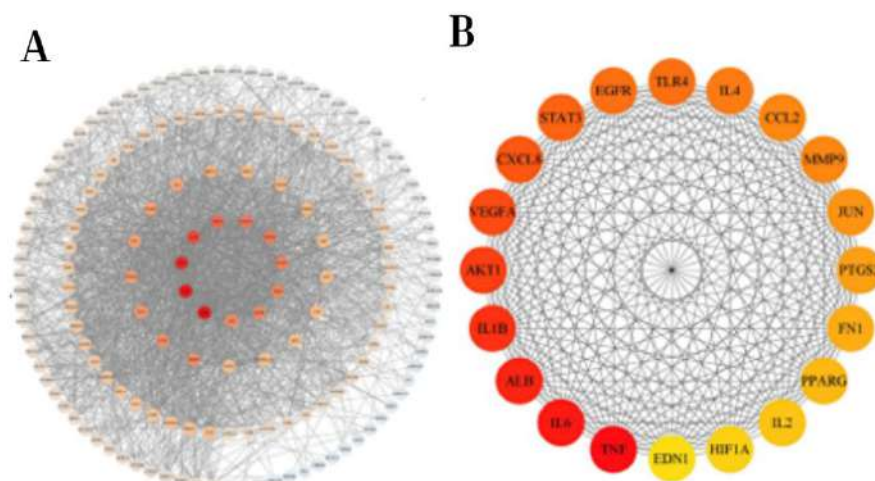
Farmakologi jaringan merupakan hasil dari perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang berasal dari proses berfikir manusia. Hal ini sesuai

dengan firman Allah dalam QS. Al-Alaq ayat 1 yang berbunyi :

إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ

Artinya: “*Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu yang menciptakan!*” (Qs. Al-Alaq [96]:1).

Ayat tersebut menjelaskan pentingnya membaca, mempelajari, dan mengembangkan ilmu pengetahuan sebagai bagian dari bentuk ketaatan kepada Allah SWT. Perintah “*قُرْأْ*” tidak hanya dimaknai sebagai membaca teks, tetapi juga memahami, meneliti, dan mengkaji berbagai fenomena ciptaan Allah SWT, termasuk dalam bidang kesehatan dan pengobatan. Dalam konteks ini, perkembangan farmakologi jaringan menunjukkan upaya manusia dalam menggali ilmu pengetahuan untuk memahami interaksi berbagai senyawa obat dengan target biologis secara menyeluruh, sehingga dapat digunakan untuk menangani penyakit kompleks secara lebih efektif. Dengan demikian, kemajuan ilmu farmakologi jaringan merupakan salah satu bentuk pemanfaatan akal dan ilmu yang dianugerahkan Allah SWT bagi kemaslahatan manusia.



Gambar 2. 4 *Network Pharmacology* (Li et al., 2025).

Dalam farmakologi jaringan dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori

utama, yaitu jaringan elemen tunggal dan jaringan multi-elemen. Jaringan elemen tunggal terdiri atas node yang merepresentasikan jenis elemen yang sama, misalnya pada jaringan interaksi protein-protein (Gambar B). Sementara itu, jaringan multi-elemen mencakup beberapa jenis elemen yang berbeda dalam satu jaringan, seperti jaringan obat-target-penyakit maupun jaringan obat-target-jalur (Gambar A). Perbedaan karakteristik jaringan tersebut berpengaruh terhadap visualisasi. Visualisasi jaringan adalah tentang mengekstraksi informasi interaksi dari data yang terhubung dan menggunakan alat untuk memvisualisasikan dan menganalisis (Li *et al.*, 2023).

Pengambilan data protein terkait kanker dilakukan dengan pencarian melalui platform Malacards (<https://www.malacards.org/>) dan GeneCards (<https://www.genecards.org/>). Data protein yang berinteraksi dengan senyawa metabolit buah bit (*Beta vulgaris* L.) didapatkan melalui SuperPred (<https://Prediction.charite.de/>) dan SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetPrediction.ch>). Hasil penambatan protein dari dua database tersebut dianalisis irisan protein targetnya menggunakan platform Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>). Selanjutnya konstruksi jejaring protein target hipertensi yang berinteraksi dengan senyawa buah bit (*Beta vulgaris* L.) dibuat dengan platform String-DB (<https://stringdb.org/>) dengan tujuan untuk melihat gambaran jejaring protein dan analisis jalur metabolisme, aktivitas biologis dan penyakit terkait protein hasil prediksi target. String-DB merupakan database yang menyediakan jaringan protein lebih dari 2.000 atau > 10.000 genom yang berbeda termasuk interaksi fisik dari adanya data eksperimen dan asosiasi fungsional, penambahan teks secara otomatis dan metode prediksi menginteraksi

protein-protein yang ada. Data yang dihasilkan String-DB selanjutnya dianalisis menggunakan KEGG enrichment yang membantu mengetahui fungsi seluler dan tingkat organisme dari data tingkat molekuler berskala besar, terutama dalam set gen dan genom. Analisis KEGG pathway dilakukan untuk mengkararakteristik proses dan jalur biologis terkait penyakit. Hasil konstruksi jejaring tersebut selanjutnya dilakukan analisis KEGG pathway untuk melihat jalur pensinyalan biologis terkait kanker yang digambar secara manual untuk merepresentasikan pengetahuan tentang jejaring interaksi dan reaksi molekuler. Selanjutnya dilakukan analisis visualisasi protein-protein interaction paling sentral dalam hipertensi dengan menggunakan platform Cytoscape (<https://web.cytoscape.org/>). Data dimasukkan ke dalam Cytoscape yang merupakan platform yang memfasilitasi adanya visualisasi jaringan dengan profil ekspresi, fenotip dan juga status molekuler lainnya, sehingga fungsi utamanya ialah sebagai grafik jaringan. Platform Cytoscape digunakan untuk menganalisis sifatsifat topologi dari model jaringan yang telah dibuat. Analisis topologi jaringan dari simpul-simpul utama dilakukan dengan menghitung distribusi dari sepuluh gen target yang paling sering muncul (Fath *et al.*, 2024)

STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) adalah basis data dan platform bioinformatika yang mengumpulkan serta mengintegrasikan informasi interaksi protein–protein yang diketahui maupun yang diprediksi. Sumber daya ini banyak digunakan dalam genomika, proteomika, dan biologi sistem untuk mengeksplorasi hubungan fungsional antar protein di ribuan organisme (Li *et al.*, 2025). *Protein–protein interaction* (PPI) adalah hubungan atau asosiasi antara dua atau lebih protein yang bekerja sama dalam menjalankan suatu

proses biologis atau seluler. Interaksi ini dapat berupa interaksi fisik langsung maupun asosiasi fungsional yang mendukung fungsi biologis tertentu (Szkarczyk *et al.*, 2021) Secara umum, ada tiga jenis skor kepercayaan untuk PPI: 1) kepercayaan rendah: skor $< 0,4$, 2) kepercayaan sedang: $0,4 < \text{skor} < 0,7$, dan 3) kepercayaan tinggi: skor $> 0,7$ (Hozhabri *et al.*, 2022). Semakin tinggi skor kepercayaan yang diperoleh suatu pasangan protein, semakin besar kemungkinan pasangan protein tersebut berinteraksi (Xu *et al.*, 2021).

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *in silico* berbasis bioinformatika yang dilakukan secara *in silico* menggunakan pendekatan ADMET dan *network pharmacology* dengan memanfaatkan simulasi komputer dan *database* yang tersedia untuk mengidentifikasi hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis yang terkait dengan hipertensi. Pendekatan *in silico* merupakan pendekatan penelitian eksperimental melalui simulasi komputer dengan menggunakan database yang tersedia. Studi *in silico* memberikan peluang kepada peneliti untuk menggunakan informasi database genomik dalam pemecahan masalah medis serta pengembangan ilmu kedokteran dan kesehatan (Khaerunnisa, 2020).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret – Mei 2026, bertempat di Laboratorium Genetika dan Molekuler Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.3 Alat dan Bahan

3.3.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop merk AXIOO HYPE 3 dengan spesifikasi processor Intel® Core™ i5-10210U, RAM 8,00 GB, dan sistem operasi Windows 10 Pro. Program yang digunakan terdiri dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk pengambilan struktur senyawa, SwissADME(<http://www.swissadme.ch/>), dan ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/) untuk analisis ADMET. Selain itu, digunakan SuperPred

(<https://prediction.charite.de/>) dan Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetPrediction.ch>) untuk memperoleh target protein senyawa *Beta vulgaris* L. Kemudian dilakukan overlapping dengan menggunakan Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), target protein penyakit hipertensi yang diperoleh dari database MalaCards (<https://www.malacards.org/>) dan GeneCards (<https://www.genecards.org>), STRING(<https://stringdb.org/>) untuk analisis Protein-protein interaction. Cytoscape (<https://web.cytoscape.org/>), untuk mendukung analisis *network pharmacology* dan interpretasi mekanisme kerja senyawa kandidat.

3.3.2 Bahan

Senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Fiadorwu, *et al* (2023) :

Tabel 3. 1 Hasil Identifikasi LC-MS Senyawa Bioaktif *Beta vulgaris* L.

No	Compound	Molecular Formula
1	Lysine	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
2	Histidine	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂
3	Arginine	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂
4	Threonine	C ₄ H ₉ NO ₃
5	Glutamic acid	C ₅ H ₉ NO ₄
6	Valine	C ₅ H ₁₁ NO ₂
7	Proline	C ₅ H ₉ NO ₂
8	Methionine	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S
9	Leucine	C ₆ H ₁₃ NO ₂
10	Isoleucine	C ₆ H ₁₃ NO ₂
11	Tyrosine	C ₉ H ₁₁ NO ₃
12	Betacyanin	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₁₃
13	Phenylalanine	C ₉ H ₁₁ NO ₂
14	Tryptophan	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂
15	Riboflavin	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆
16	Betaxanthin	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆
17	Theanine	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₃

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Identifikasi Struktur Senyawa Bioaktif *Beta vulgaris* L.

Informasi *SMILES* (*Simplified molecular-input line-entry specification*) dari senyawa bioaktif dan struktur kimia diperoleh melalui database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), didapatkan data berupa kode *SMILES* yang disusun dalam **Tabel 3.3**. Seluruh senyawa yang diperoleh melalui studi literatur LC-MS dari penelitian Fiadorwu, *et al* (2023) digunakan sebagai kandidat awal sebelum dilakukan penyaringan *drug-likeness* dan ADMET.

Tabel 3.3 Data Senyawa dan Kode *SMILES* *Beta vulgaris* L.

No	Senyawa	Kode SMILES
1	Lysine	<chem>C(CCN)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
2	Histidine	<chem>C1=C(NC=N1)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
3	Arginine	<chem>C(C[C@@H](C(=O)O)N)CN=C(N)N</chem>
4	Threonine	<chem>C[C@H]([C@@H](C(=O)O)N)O</chem>
5	Glutamic acid	<chem>C(CC(=O)O)[C@@H](C(=O)O)N</chem>
6	Valine	<chem>CC(C)[C@@H](C(=O)O)N</chem>
7	Proline	<chem>C1C[C@H](NC1)C(=O)O</chem>
8	Methionine	<chem>CSCC[C@@H](C(=O)O)N</chem>
9	Leucine	<chem>CC(C)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
10	Isoleucine	<chem>CC[C@H](C)[C@@H](C(=O)O)N</chem>
11	Tyrosine	<chem>C1=CC(=CC=C1C[C@@H](C(=O)O)N)O</chem>
12	Betacyanin	<chem>C\1[C@H](NC(=C/C1=C/C=[N+]2[C@@H](CC3=CC(=C(C=C32)O)O[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)C(=O)[O-])C(=O)O)C(=O)O</chem>
13	Phenylalanine	<chem>C1=CC=C(C=C1)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
14	Tryptophan	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
15	Riboflavin	<chem>CC1=CC2=C(C=C1C)N(C3=NC(=O)NC(=O)C3=N2)C[C@@H]([C@@H]([C@@H](CO)O)O)O</chem>
16	Betaxanthin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CCN=C/C=C/2\C[C@H](NC(=C2)C(=O)[O-])C(=O)[O-])O</chem>
17	Theanine	<chem>CCNC(=O)CC[C@@H](C(=O)O)N</chem>

3.4.2 Uji ADMET

Kode *simplified molecular-input line-entry system* (SMILES) seluruh senyawa dievaluasi menggunakan webserver SwissADME (<https://www.swissadme.ch/>) untuk mendapatkan data ADMET berdasarkan profil farmakokinetik dan *drug likeness* dengan aturan *lipinski rule of five*, serta analisis metode *boiled egg* dilakukan prediksi *G1 absorbtion* untuk mengetahui apakah senyawa dapat diserap oleh usus dengan baik (HIA) dan berpotensi menembus sawar darah otak (BBB). Senyawa yang memiliki profil farmakokinetik dan *drug likeness* yang baik yakni $MW < 500$, $HIA < 10$, $HID < 5$, dan $LOGP < 5$. Kemudian, dilanjutkan pada tahap prediksi toksisitas dilakukan menggunakan webserver protox II (https://tox-new.charite.de/protox_II/) berdasarkan $Ld_{50}mg/kg$ dan Prediksi kelas toksisitas.

3.4.3 Prediksi Target Protein Metabolit

Senyawa yang berpotensi sebagai antihipertensi selanjutnya dianalisis untuk mengidentifikasi target protein senyawa *Beta vulgaris* L. menggunakan Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetPrediction.ch>) dengan probabilitas > 0 dan SuperPred (<https://Prediction.charite.de/>) dengan probabilitas $> 70\%$ didapatkan sebanyak 161 protein. Perbandingan dilakukan dengan target protein penyakit hipertensi yang diperoleh dari database MalaCards (<https://www.malacards.org/>) dan GeneCards (<https://www.genecards.org/>) dengan relevance score ≥ 10 didapatkan 229 protein. Semua target protein kemudian dibandingkan dan dianalisis kesamaannya menggunakan Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) didapatkan 63 protein hasil overlapping

3.4.4 Analisis Protein-Protein Interaction

Protein target dari senyawa aktif yang terlibat dalam penyakit hipertensi kemudian dianalisis interaksi protein-proteinnya menggunakan basis data STRING (<https://stringdb.org/>) dengan ditetapkan spesies organisme homo sapiens dan minimum interaction score high confidence 0,7 dengan tujuan untuk melihat gambaran jejaring protein dan analisis jalur metabolisme, aktivitas biologis dan penyakit terkait protein hasil prediksi target. Selanjutnya, dilakukan analisis topologi jaringan *protein-protein Interaction* (PPI) dilakukan menggunakan perangkat lunak Cytoscape (<https://web.cytoscape.org/>) dengan mempertimbangkan parameter *degree centrality* untuk mengidentifikasi protein yang memiliki jumlah koneksi langsung terbanyak dalam jaringan, *betweenness centrality* untuk menilai peran protein sebagai penghubung antar kelompok protein dalam jaringan, dan *closeness centrality* untuk mengukur kedekatan suatu protein terhadap seluruh protein lain dalam jaringan. Protein dengan nilai tinggi pada parameter tersebut diidentifikasi sebagai protein kunci (*hub protein*) yang berpotensi memiliki peran penting dalam mekanisme antihipertensi.

3.4.5 Analisis Pengayaan

Analisis pengayaan (*enrichment analysis*) Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway dan Gene Ontology (GO) pada *biological processes*, dilakukan menggunakan basis data terintegrasi dalam STRING (<https://stringdb.org/>) untuk mengeksplorasi mekanisme kerja senyawa aktif yang relevan dalam pengobatan hipertensi.

3.4.6 Network Pharmacology

Analisis topologi *protein-protein Interaction* (PPI) dilakukan menggunakan

perangkat lunak Cytoscape (<https://web.cytoscape.org/>) dengan mempertimbangkan parameter *degree centrality*. Visualisasi jejaring farmakologi antara senyawa *Beta vulgaris* L., protein target dan jalur pathway dilakukan menggunakan perangkat lunak yang sama..

3.5 Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel, diagram, serta jaringan interaksi. Hasil prediksi ADMET dievaluasi untuk menentukan kelayakan farmakokinetik dan keamanan senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. berdasarkan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, *drug-likeness*, serta toksisitas.

Target protein yang diperoleh dianalisis untuk mengidentifikasi protein yang berhubungan dengan hipertensi. Protein yang memiliki keterkaitan dengan penyakit hipertensi selanjutnya digunakan dalam analisis jaringan interaksi protein. Analisis topologi jaringan dilakukan berdasarkan nilai *degree centrality*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality* untuk mengidentifikasi protein yang berperan penting dalam jaringan.

Analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) digunakan untuk mengidentifikasi proses biologis, fungsi molekuler, komponen seluler, dan jalur biologis yang berpotensi terlibat dalam mekanisme antihipertensi. Jalur biologis yang memiliki nilai signifikansi tertinggi digunakan untuk menjelaskan mekanisme kerja senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. secara molekuler. Selanjutnya, jaringan Protein-Protein Interaction (PPI) dibangun menggunakan database STRING (<https://string-db.org/cgi/net-work?taskId=bQFtKFkvPzmo&sessionId=b3CaATsDg2Kp>) dan divisualisasikan

dalam bentuk jaringan interaksi
(https://drive.google.com/file/d/1gF07YiEvvEKRHbjVfj2dzIG4VlQsGm/view?usp=drive_link).

Seluruh hasil analisis kemudian diinterpretasikan berdasarkan literatur ilmiah yang relevan untuk menjelaskan hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis yang mendukung potensi antihipertensi *Beta vulgaris* L.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Senyawa Bioaktif Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) yang Memenuhi Kriteria Kelayakan dan Keamanan Berdasarkan Prediksi ADMET

Senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. dilakukan analisis kecocokan terhadap karakteristik obat dengan menggunakan parameter farmakokinetik dan fisikokimia sebagai kandidat dalam penemuan obat baru yang nantinya akan diberikan secara oral kepada manusia, dengan melakukan pengujian *Lipinski's Rule of five* yaitu bobot molekul (MW) tidak lebih dari 500 dalton, donor hydrogen (HID) tidak lebih dari 5, akseptor hydrogen (HIA) tidak lebih dari 10, *LogP* tidak lebih dari 5, dan refraksi molar 40-130. Lipinski menyatakan obat aktif secara oral tidak lebih dari satu pelanggaran dari kriteria *Lipinski's Rule of Five* (Kelutur *et al.* 2020; Hakiki *et al.*, 2024).

Sebanyak 16 dari 17 senyawa dalam *Beta vulgaris* L. memiliki kecocokan terhadap karakteristik obat yang mengindikasikan potensi baik senyawa tersebut sebagai kandidat dalam penemuan obat baru yang nantinya obat tersebut akan diberikan secara oral kepada manusia. Terdapat 1 dari 17 senyawa tereliminasi yang tidak memenuhi aturan nilai *Lipinski* yaitu senyawa betacyanin dari kelompok senyawa betalain memiliki nilai *Lipinski* 3 dengan MW 550,47, HIA 13, dan HID 8. Sehingga, senyawa tersebut tidak dapat dijadikan sebagai kandidat obat oral karena senyawa tersebut memiliki 3 pelanggaran. Hasil prediksi kemiripan obat disusun dalam **Tabel 4.2**.

Tabel 4. 1Hasil Prediksi Kemiripan Obat Berdasarkan Standar Aturan *Lipinski*

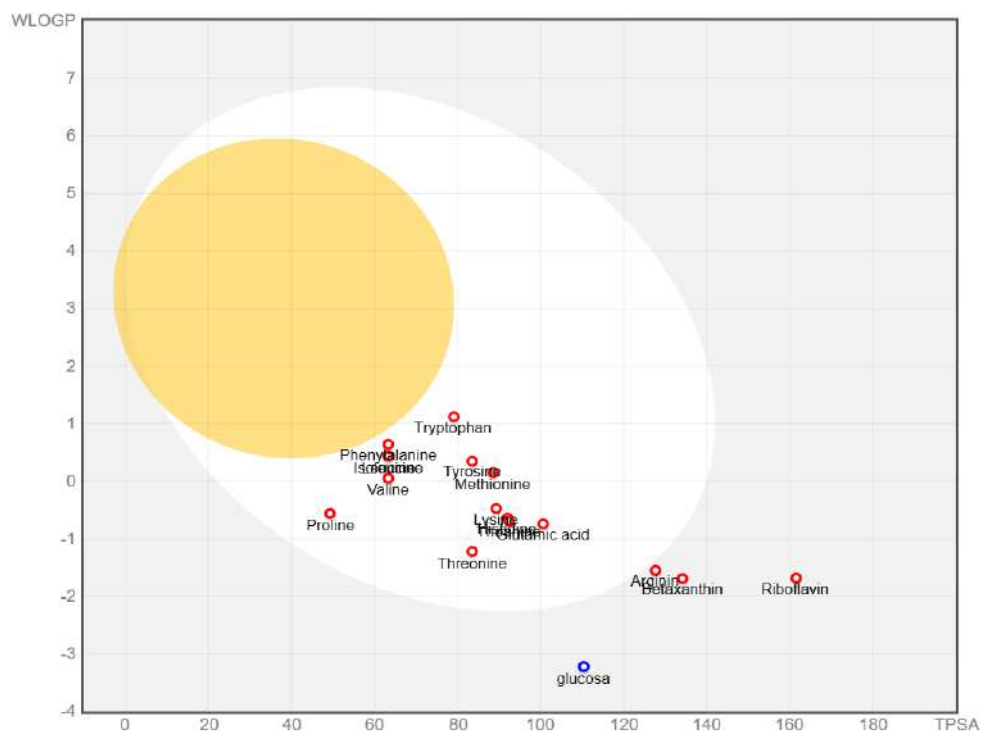
Senyawa	MW < 500	HIA < 10	HID < 5	Log P < 5	Nilai Lipinski
Lysine	146,19	4	3	0,97	0
Histidine	155,15	4	3	0,03	0
Arginine	174,2	4	4	0,27	0
Threonine	119,12	4	3	0,33	0
Glutamic acid	147,13	5	3	0,4	0
Valine	117,15	3	2	1,03	0
Proline	115,13	3	2	0,84	0
Methionine	149,21	3	2	1,12	0
Leucine	131,17	3	2	1,15	0
Isoleucine	131,17	3	2	1,29	0
Tyrosine	181,19	4	3	0,84	0
Betacyanin	550,47	13	8	2,09	3
Phenylalanine	165,19	3	2	1,08	0
Tryptophan	204,23	3	3	0,99	0
Riboflavin	376,36	8	5	1,63	0
Betaxanthin	358,35	7	2	1,98	0
Theanine	174,2	4	3	0,61	0

Penyerapan dikatakan buruk apabila dua atau lebih dari 4 kriteria *Lipinski's Rule of Five* dilanggar. Pelanggaran tersebut mengindikasikan rendahnya absorpsi dan permeabilitas oral karena ukuran molekul yang besar serta tingginya polaritas dapat menghambat difusi pasif melalui membran biologis. Walaupun senyawa betacyanin memiliki $\text{LogP} < 5$ yakni 2,09 yang memenuhi aturan, namun menurut *Lipinski et al* (2001) pentingnya menjaga keseimbangan antara kelarutan yang buruk dan permeasi yang buruk karena dapat menjadi penyebab masalah absorpsi (*Fagerholm et al.*, 2024).

Berdasarkan **Tabel 4.1**, dapat dilihat bahwasanya senyawa yang memiliki nilai *Lipinski* 0 atau tidak memiliki pelanggaran *Lipinski's Rule of Five* dimiliki oleh kelompok senyawa asam amino (Lysine, histidine, arginine, threonine, glutamic acid, valine, proline, methionine, leucine, isoleucine, tyrosine,

phenylalanine, typtophan, dan theanine), kelompok senyawa flavin (Riboflavin) dan kelompok senyawa betalain (Betaxanthin). Menurut Vale *et al.* (2018) Asam amino telah banyak digunakan untuk meningkatkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Senyawa asam amino dapat meningkatkan transpor membran dan bioavailabilitas oral. Senyawa kelompok betalain menunjukkan nilai logP yang relatif tinggi dibandingkan kelompok senyawa asam amino dan flavin karena menurut Calva-Estrada *et al.* (2022) senyawa Betalain memiliki hidrofilitas rendah.

Senyawa yang memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* selanjutnya, untuk memperkuat prediksi farmatokinetik, dilakukan prediksi *G1 absorbtion* untuk mengetahui apakah senyawa dapat diserap oleh usus dengan baik dan berpotensi menembus sawar darah otak , menggunakan fitur *BOILEDeg* pada SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>), yang memetakan senyawa berdasarkan parameter nilai WLOGP (lipofilisitas) dan TPSA (polaritas) ke dalam dua area utama: putih (white) dan kuning (yolk). Area putih merepresentasikan molekul yang diprediksi memiliki penyerapan gastrointestinal yang baik (HIA+), sedangkan area kuning menunjukkan molekul yang berpotensi menembus penghalang darah-otak (BBB+) (Safitri&Noer, 2025). Hasil prediksi *G1 absorbtion* dengan fitur *BOILEDeg* terdapat dalam **Gambar 4.1**.



Gambar 4. 1 Bioled Egg Senyawa *Beta vulgaris* L.

Prediksi analisis *BIOLEdeg* didapatkan hasil pada **Gambar 4.1** menunjukkan bahwa senyawa dalam *Beta vulgaris* L. terdapat pada area putih menurut Safitri & Noer (2025) area putih merepresentasikan molekul yang diprediksi memiliki penyerapan gastrointertinal yang baik (HIA+) posisi tersebut mengindikasikan bahwa senyawa yang memiliki *G1 absorpsion* tinggi, sehingga berpotensi terserap dengan baik dalam saluran pencernaan setelah pemberian oral yakni senyawa kelompok asam amino (tryptophan, phenylalanine, isoleucine, valine, tyrosine, methionine, lysine, glutamic acid, histidine, proline, dan threonine). Area putih telur pada gambar menunjukkan kemampuan senyawa untuk terabsorpsi molekul yang diprediksi memiliki penyerapan gastrointestinal yang baik (HIA+). Sehingga peluangnya untuk diserap melalui saluran cerna dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik menjadi lebih besar. Selain itu, terdapat beberapa senyawa yakni arginin, betaxanthin dan riboflavin berada di luar area putih,

menurut Olasupo *et al* (2021) dalam Muslikh *et al* (2025) senyawa diluar dari area putih dan kuning mengindikasikan memiliki penetrasi yang buruk pada system pencernaan maupun sawr darah otak.

Senyawa *Beta vulgaris* L. yang teridentifikasi menunjukkan bahwa tidak ada yang terdapat pada area kuning telur, yang mengindikasikan tidak mampu menembus sawar darah otak (BBB). Menurut Daina & Zoete, (2016) dalam Muchlisin dkk, (2022) area kuning menunjukkan kemampuan suatu senyawa menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier* atau BBB) yang didasarkan pada WLogP dan TPSA yang mendeskripsikan lipofilitas dan polaritas dari suatu senyawa. Oleh karena itu, meskipun senyawa-senyawa tersebut memiliki nilai LogP yang baik. Ketidakmampuan senyawa untuk menembus area BBB tidak semata-mata dipengaruhi oleh nilai WLogP tetapi juga dipengaruhi oleh parameter fisikokimia lainnya.

Selanjutnya senyawa yang memenuhi kriteria *Lipinski* dan nilai gastrointer-tinal setelah dilakukan analisis *BOILED*Egg, dilanjutkan uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan webserver Protox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/), yang mana akan terprediksi tingkat toksisitas oral suatu molekul. Prediksi toksisitas dilakukan pada senyawa ligan uji yang terdiri dari Lysine, histidine, arginine, threonine, glutamic acid, valine, proline, methionine, leucine, isoleucine, tyrosin, phenylalanine, typtophan, theanine, riboflavin dan betaxanthin.

Menurut Banerjee *et al.* (2018) dalam Fadzillah *et al.* (2024), menjelaskan bahwa kriteria kelas toksisitas pada perangkat online Protox-II menggunakan sistem klasifikasi pelabelan bahan kimia yang telah diselaraskan dengan Global Haramonized System (GHS). Kriteria kelas toksisitas berdasarkan nilai LD50 yang

diberikan dalam mg/kg terbagai menjadi 6 kelas toksisitas, yakni: (i) Kelas I: fatal jika dosis tinggi ($LD_{50} \leq 5$); (ii) Kelas II: fatal jika dosis tinggi ($5 < LD_{50} \leq 50$); (iii) Kelas III: beracun jika dosis tinggi ($50 < LD_{50} \leq 300$); (iv) Kelas IV: berbahaya jika dosis tinggi ($300 < LD_{50} \leq 2000$); (v) Kelas V: mungkin berbahaya jika dosis tinggi ($2000 < LD_{50} \leq 5000$); dan (vi) Kelas VI: tidak beracun ($LD_{50} > 5000$). Jika nilai LD_{50} menunjukkan angka yang semakin besar, maka semakin keamanan senyawa terkandung pada suatu objek penelitian tersebut aman untuk tubuh, dan begitupun sebaliknya, jika nilai LD_{50} semakin kecil, maka senyawa tersebut bersifat racun (Kurniawati *et al.*, 2023; Fadzillah *et al.*, 2024).

Tabel 4.2 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa *Beta vulgaris* L.

Ligan	Kelas Toksisitas	LD_{50} (mg/kg)	Syarat
Lysine	4	1190	Memenuhi
Histidine	6	15000	Memenuhi
Arginine	6	7500	Memenuhi
Threonine	6	7500	Memenuhi
Glutamic acid	6	12680	Memenuhi
Valine	6	12680	Memenuhi
Proline	4	1000	Memenuhi
Methionine	5	4200	Memenuhi
Leucine	6	10000	Memenuhi
Isoleucine	6	10000	Memenuhi
Tyrosine	4	1460	Memenuhi
Phenylalanine	5	2400	Memenuhi
Tryptophan	3	80	Tidak memenuhi
Riboflavin	6	10000	Memenuhi
Betaxanthin	4	1000	Memenuhi
Theanine	4	1750	Memenuhi

Analisis toksisitas berdasarkan **Tabel 4.3** menunjukkan bahwa didapatkan data hasil prediksi toksisitas senyawa bioaktif dari *Beta vulgaris* L. didapatkan senyawa dengan tingkat toksisitas paling rendah hingga paling tinggi secara berurutan diantaranya senyawa histidin, glutamic acid, valine, leusine, isoleusine, riboflavin, arginine, threonine, methionine, phenylalanine, theanine, tyrosine, lysin,

proline, dan betaxanthin. Namun, terdapat satu senyawa tereliminasi yakni tryptophan yang berada pada kelas toksistas III menurut Kurniawati *et al.*, (2023) dalam Fadzillah *et al.* (2024) mengindikasikan beracun apabila diberikan dalam dosis tinggi ($50 < LD_{50} \leq 300$). Sehingga, senyawa tersebut tidak dapat dijadikan sebagai kandidat obat oral. Menurut Scotton *et al* (2019) L-tryptophan merupakan prekursor langsung serotonin. Ketika konsentrasi tryptophan meningkat, sintesis serotonin juga dapat meningkat melalui enzim tryptophan hydroxylase. Pada kondisi tertentu, terutama bila dikombinasikan dengan agen serotonergik lain, hal ini dapat menyebabkan serotonin toxicity/syndrome serotonin yang ditandai dengan tremor, hiperrefleksia, hingga kejang.

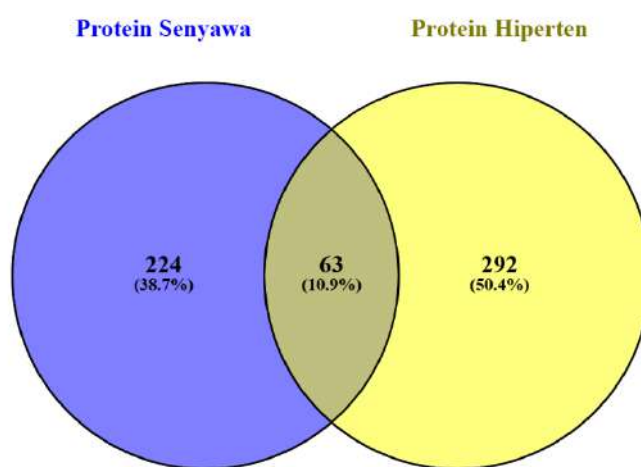
Sebanyak delapan senyawa yang ditemukan pada *Beta vulgaris* L. berada dalam kelas toksistas IV, dengan nilai dengan nilai $300 < LD_{50} \leq 2000$, yang dikategorikan toksistas akut berbahaya apabila diberikan dalam dosis yang tinggi, yakni senyawa lysine (LD_{50} 1190 mg/kg), theanine (LD_{50} 1750 mg/kg) , tyrosine (LD_{50} 1460 mg/kg), betaxanthin (LD_{50} 1000 mg/kg) dan proline (LD_{50} 1000 mg/kg). Menurut Patel *et al* (2024) Asupan asam amino dan protein tinggi jangka panjang dapat meningkatkan filtrasi glomerulus (*Hyperfiltration*) sehingga berpotensi mempercepat penurunan fungsi ginjal terutama pada mereka yang menderita penyakit ginjal kronis.

Sebanyak dua senyawa yang ditemukan pada *Beta vulgaris* L. berada dalam kelas toksistas V, dengan nilai dengan nilai $2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg, yang dikategorikan mungkin berbahaya apabila diberikan dalam dosis tinggi, namun tidak tergolong toksistas akut rendah, yakni senyawa methionine (LD_{50} 4200 mg/kg) dan phenylalanine (LD_{50} 2400 mg/kg).

Sebanyak enam senyawa yang ditemukan pada *Beta vulgaris* L. berada dalam kelas toksisitas VI, dengan nilai dengan nilai LD₅₀ >5000 mg/kg, yang dikategorikan toksisitas akut kategori rendah yakni senyawa histidine, arginine, threonine, glutamic acid, valine, leucine, isoleucine.

4.2 Target Protein yang Berhubungan dengan Aktivitas Antihipertensi

Senyawa Bioaktif Buah Bit (*Beta vulgaris* L.)



Gambar 4. 2 Overlapping Protein Senyawa *Beta vulgaris* L. dalam Hipertensi

Prediksi target protein senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) didapatkan hasil overlapping daftar irisan antara protein senyawa *Beta vulgaris* L. dan protein target hipertensi, yang merupakan protein target senyawa *Beta vulgaris* L. yang juga terlibat dalam hipertensi menunjukkan bahwasannya terdapat protein yang sama (*common elements*) diduga menjadi target potensial yang berperan dalam aktivitas antihipertensi buah bit (*Beta vulgaris* L.) sebanyak 63 protein diantaranya ACE, ADAM17, ADRA2A, ADRA2B, ADRB1, ADORA1, ADORA2A, AKR1C3, APLNR, CA14, CPA3, CYP4A11, DPP4, EDNRA, EDNRB, EGFR, ENPEP, ESR1, ESR2, F2, FYN, GAPDH, HIF1A, HSD11B1,

HTR1A, HTR2A, HTR2C, HTR7, IL1B, IMPDH1, KDM1A, KDM4C, KDM4D, KDR, LCK, MME, MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP12, NGF, NOS2, NOS3, NR1H4, NR3C1, PEPD, PLG, PTGS2, SLC15A1, SLC29A1, SLC5A1, SLC5A2, SLC6A2, SLC6A4, TAAR1, THRA, THRB, TLR4, TYR, XDH. Adanya target protein yang sama tersebut menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam *Beta vulgaris* L. berpotensi membentuk suatu jaringan molekuler yang terlibat dalam mekanisme hipertensi.

4.3 Analisis Protein-Protein Interaction

Hasil analisis interaksi protein-protein menggunakan webserver STRING dengan nilai *confidence* sebesar 0,7 menunjukkan bahwa gen target yang berhasil diidentifikasi memiliki hubungan fungsional satu sama lain, sebagaimana ditampilkan pada **Gambar 4.3**. jaringan yang terbentuk terdiri atas 63 nodes (protein) dan 345 edge (interaksi) dengan nilai rata rata derajat node (*average node degree*) sebesar 11 menunjukkan bahwa setiap protein secara rata rata berinteraksi dengan sekitar 11 protein lainnya, sehingga mencerminkan tingkat konektivitas yang relatif tinggi dalam jaringan. Selain itu, Nilai ppi enrichment p-value yang sangat signifikan ($<1,0 \times 10^{-16}$) menunjukkan bahwa interaksi antar protein dalam jaringan ini tidak terjadi secara acak, melainkan memiliki keterkaitan biologi yang sama, sehingga berpotensi terlibat dalam mekanisme molekuler yang mendasari hipertensi.

Interaksi antara senyawa bioaktif dalam *Beta vulgaris* L. dan 63 protein target hipertensi menunjukkan bahwa jaringan PI yang terbentuk memiliki tingkat konektivitas yang relative tinggi bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi membentuk suatu jaringan molekuler yang terlibat dalam mekanisme antihipertensi. Analisis topologi jaringan dilakukan menggunakan parameter *degree centrality*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality* guna mengidentifikasi protein yang memiliki peran penting dalam jaringan. Menurut Insan *et al* (2026) *Degree* menunjukkan jumlah interaksi langsung suatu protein

dengan protein lain. *Betweenness* menggambarkan peran protein sebagai penghubung atau titik kendali jalur komunikasi antar protein, sedangkan *Closeness* menunjukkan tingkat kedekatan dan kecepatan suatu protein dalam memengaruhi atau dipengaruhi oleh protein lain. Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi protein kunci (*hub protein*) beserta jalur biologis yang berkaitan dengan interaksi protein tersebut.

Analisis *degree centrality* mengidentifikasi lima protein utama, yaitu IL1B (32), GADPH (32), ACE (31), ESR1 (28), dan PTGS2 (27). IL1B dan GADPH memperoleh skor tertinggi yakni 32 sehingga menjadi hub protein paling dominan dalam jejaring. Hal tersebut menandakan bahwa kedua protein tersebut memiliki jumlah interaksi terbanyak dalam menghubungkan berbagai protein lain dan perannya sebagai hub utama. Posisi sentral IL1B ini menunjukkan keterlibatannya sebagai serum sitokin proinflamasi pada hipertensi yang dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah. Inflamasi kronis memicu disfungsi endotel melalui peningkatan produksi ROS melalui sitokin proinflamasi (Insan *et al.*, 2026). Protein GAPDH (*Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase*) berperan sebagai enzim kunci dalam glikolisis dan regulator hulu yang memodulasi jalur persinyalan HIF-1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*). Jalur ini memicu stres oksidatif, inflamasi, dan remodeling vaskular yang menjadi penyebab utama hipertensi (Chiche *et al.*, 2014). Kedua protein tersebut dapat dianggap sebagai target strategis yang mendukung potensi buah bit (*Beta vulgaris* L.) sebagai kandidat agen antihipertensi berbasis bahan alam.

Analisis *Closeness Centrality* menunjukkan bahwa lima protein dengan penyebaran sinyal tercepat dalam jaringan adalah IL1B, ACE, GADPH, ESR1 dan

PTGS2. IL1B memiliki nilai tertinggi, menegaskan perannya sebagai pusat penyebaran sinyal yang efisien, Protein IL-1 β merupakan serum sitokin proinflamasi pada hipertensi yang dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah. Inflamasi kronis memicu disfungsi endotel melalui peningkatan produksi ROS melalui sitokin proinflamasi (Insan *et al.*, 2026). Posisi IL1B yang dominan menunjukkan bahwa protein ini berpotensi menjadi regulator penting dalam perkembangan proses patologis yang terkait dengan inflamasi. Protein ESR1 dan PTGS2 juga menunjukkan nilai *closeness centrality* yang tinggi. Protein ESR1 (*Estrogen Receptor Alpha*) berperan dalam regulasi tekanan darah melalui peningkatan produksi nitric oxide (NO) (Visniauskas *et al*, 2023). Protein PTGS2 adalah protein penting yang berkaitan dengan tumor sel epitel dan terinduksi yang dapat meningkatkan rangsangan inflamasi pada plak aterosklerosis pembuluh darah sehingga mengalami vasokonstriksi (Syabana *et al.*, 2025). Keberadaan ESR1 dan PTGS2 sebagai protein dengan penyebaran sinyal cepat menunjukkan adanya keterkaitan antara mekanisme regulasi fungsi vaskular dan proses inflamasi dalam jaringan.

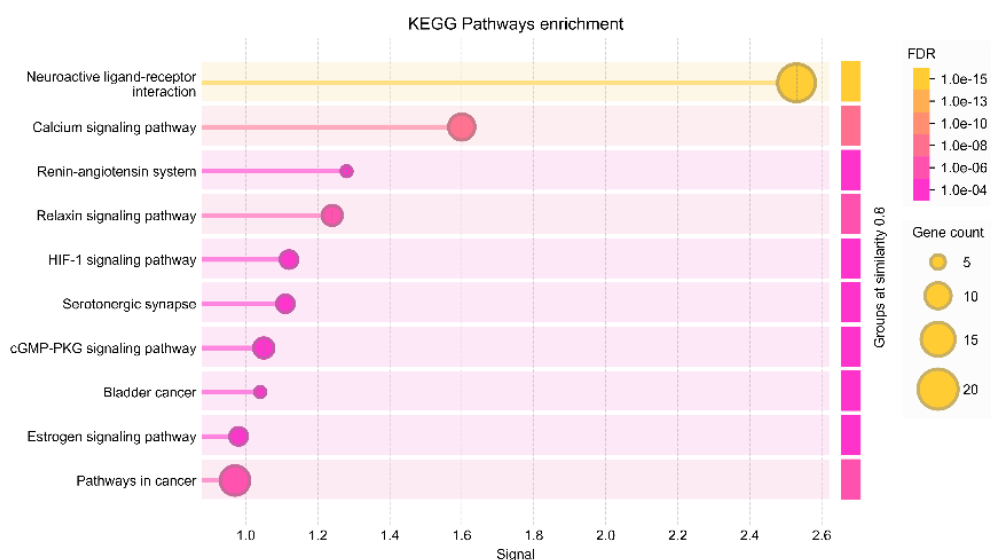
Analisis *Betweenness Centrality* menunjukkan bahwa ACE memiliki nilai tertinggi, menandakan perannya sebagai penghubung utama dalam jaringan. Protein ACE merupakan target utama yang sangat relevan dengan hipertensi karena berperan dalam pathways RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron Sistem*). (Hassani *et al.*, 2023). Protein ACE (*Angiotensin Converting Enzim*) merupakan salah satu regulator utama yang berperan untuk mengubah decapeptida angiotensin menjadi oktapeptida angiotensin II dalam RAAS yang merupakan monitor pusat tekanan darah arteri (Ahmad *et al.*, 2023). Posisi sentral ACE menunjukkan bahwa protein

ini berkontribusi besar dalam menghubungkan berbagai jalur biologis yang terlibat dalam mekanisme hipertensi. Empat protein lain yang juga termasuk dalam 5 besar adalah ESR1, GAPDH, SLC6A4 dan IL1B, yang masing-masing berperan, protein ESR1 (*Estrogen Receptor Alpha*) berperan dalam regulasi tekanan darah melalui peningkatan produksi nitric oxide (NO) (Visniauskas *et al*, 2023). Protein GAPDH (*Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase*) berperan sebagai enzim kunci dalam glikolisis dan regulator hulu yang memodulasi jalur persinyalan HIF-1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*). Jalur ini memicu stres oksidatif, inflamasi, dan remodeling vaskular yang menjadi penyebab utama hipertensi (Chiche *et al.*, 2014). SLC6A4 merupakan gen yang mengkode transporter serotonin (SERT). Serotonin adalah molekul pensinyalan yang dapat memicu vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah), sehingga peningkatan kadar serotonin yang tidak terkontrol dalam darah berpotensi meningkatkan resistensi vaskular dan tekanan darah (Fraer & Kilic, 2015). Protein IL-1 β merupakan serum sitokin proinflamasi pada hipertensi yang dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah. Inflamasi kronis memicu disfungsi endotel melalui peningkatan produksi ROS melalui sitokin proinflamasi (Insan *et al.*, 2026). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. berpotensi memengaruhi jalur RAAS, inflamasi, stres oksidatif, dan fungsi vaskular yang berperan dalam patogenesis hipertensi, sehingga mendukung potensinya sebagai agen antihipertensi.

4.4 Analisis Pengayaan

Hasil analisis pengayaan (*enrichment analysis*) menggunakan basis data Kyoto *Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) untuk mengidentifikasi jalur biologis yang berhubungan dengan protein target antihipertensi hasil overlapping.

Analisis KEGG menunjukkan bahwa protein target yang diperoleh dari senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* terlibat dalam beberapa jalur pensinyalan yang berkaitan dengan *renin-angiotensin system*, *HIF-1 signaling pathways*, *serotonergic synapse*, dan *estrogen signaling pathways*. Namun tidak seluruh pathway memiliki relevansi yang sama terhadap mekanisme *Beta vulgaris L.* sebagai antihipertensi. Oleh karena itu, pembahasan difokuskan pada pathway yang melibatkan protein hub hasil analisis Protein-Protein Interaction (PPI), karena protein hub memiliki peran sentral dalam jaringan biologis yakni protein IL1B, GADPH, ACE, ESR1, PTGS2, dan SLCGA4. Jalur-jalur tersebut menunjukkan bahwa mekanisme *Beta vulgaris L.* Sebagai antihipertensi tidak bekerja melalui satu target tunggal, melainkan melalui pendekatan *multi target* dan *multi pathway*, sebagaimana konsep dasar *network pharmacology*.



Gambar 4.4 KEGG Patways Enrichment

Hasil analisis KEGG Pathway *Enrichment* (**Gambar 4.4**) menunjukkan bahwa protein target senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* terlibat dalam berbagai jalur biologis yang berkaitan dengan regulasi tekanan darah, fungsi vaskular, serta sistem

neurohumoral. Jalur dengan tingkat enrichment tertinggi adalah *Neuroactive ligand-receptor interaction* yang diikuti oleh *Calcium signaling pathway*, *Renin-angiotensin system*, *Relaxin signaling pathway*, *HIF-1 signaling pathway*, *Serotonergic synapse*, *cGMP-PKG signaling pathway*, *Bladder cancer*, *Estrogen signaling pathway*, dan *Pathways in cancer*.

Neuroactive ligand-receptor interaction menempati posisi pertama karena memiliki tingkat enrichment tertinggi yang ditunjukkan oleh nilai signal paling besar, jumlah gen (*gene count*) yang tinggi, serta nilai *false discovery rate* (FDR) yang paling rendah dibandingkan pathway lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa banyak protein target terlibat dalam jalur tersebut. Namun, pathway ini tidak melibatkan protein hub utama hasil analisis PPI. Perbedaan ini terjadi karena analisis KEGG mengidentifikasi pathway berdasarkan jumlah protein yang terlibat, sedangkan analisis PPI menilai tingkat kepentingan protein berdasarkan interaksinya dalam jaringan. Oleh karena itu, pathway dengan nilai enrichment tertinggi belum tentu menjadi pathway yang paling berkaitan dengan protein hub utama.

KEGG enrichment menunjukkan keterlibatan *Renin-Angiotensin System* (RAAS) yang merupakan salah satu mekanisme utama dalam patogenesis hipertensi. Keterlibatan pathway ini didukung oleh keberadaan protein hub ACE yang memiliki nilai sentralitas tinggi pada jaringan PPI. *Renin-angiotensin system* menempati posisi ketiga karena jumlah protein target yang terlibat lebih sedikit dibandingkan dua pathway sebelumnya. Namun demikian, pathway ini tetap menunjukkan nilai enrichment yang signifikan. Hal ini mengindikasikan adanya keterlibatan target protein yang berhubungan dengan sistem *renin-angiotensin-*

aldosteron (RAAS). Protein ACE merupakan target utama yang berperan dalam pathways RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron Sistem*). (Hassani *et al.*, 2023). *Renin-angiotensin system* (RAS) merupakan jalur yang sangat penting dalam patogenesis hipertensi. Menurut Rahmadhayanti, dkk (2014) Sistem RAAS memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi maupun dalam perjalanan penyakitnya. Menurut Susanto, (2015) Aktivasi sistem ini secara terus-menerus akan membentuk angiotensin II. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan retensi cairan yang akhirnya akan menimbulkan hipertensi.

KEGG *enrichment* menunjukkan keterlibatan dengan *HIF-1 signaling pathway* sebagai salah satu jalur yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan respons terhadap kondisi hipoksia. Keterlibatan pathway ini didukung oleh keberadaan protein hub GAPDH yang memiliki nilai sentralitas tinggi pada jaringan PPI. *HIF-1 signaling pathway* menempati posisi kelima pada hasil KEGG *enrichment* karena jumlah protein target yang terlibat lebih sedikit dibandingkan pathway yang berada di atasnya. Hal ini mengindikasikan adanya keterlibatan target protein yang berhubungan dengan *HIF-1 signalling pathway*. *HIF-1 signalling pathway* merupakan jalur yang berhubungan dengan hipertensi pulmonal (Pertiwi *et al.*, 2024). Protein GAPDH (*Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase*) berperan sebagai enzim kunci dalam glikolisis dan regulator hulu yang memodulasi jalur persinyalan HIF-1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*). Jalur ini memicu stres oksidatif, inflamasi, dan remodeling vaskular yang menjadi penyebab utama hipertensi (Chiche *et al.*, 2014).

KEGG *enrichment* menunjukkan keterlibatan dengan *Serotonergic*

signaling pathway sebagai salah satu jalur yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan fungsi kardiovaskular. Keterlibatan *pathway* ini didukung oleh keberadaan protein hub PTGS2 dan SLC6A4 yang memiliki nilai sentralitas tinggi pada jaringan PPI. *Serotonergic signaling pathway* menempati posisi keenam pada hasil KEGG *enrichment* karena jumlah protein target yang terlibat lebih sedikit dibandingkan *pathway* yang berada di atasnya. Hal ini mengindikasikan adanya keterlibatan target protein yang berhubungan dengan *Serotonergic signaling pathway*. Protein PTGS2 adalah protein penting yang berkaitan dengan tumor sel epitel dan terinduksi yang dapat meningkatkan rangsangan inflamasi pada plak aterosklerosis pembuluh darah sehingga mengalami vasokonstriksi (Syabana *et al.*, 2025). SLC6A4 merupakan gen yang mengkode transporter serotonin (SERT). Serotonin adalah molekul pensinyalan yang dapat memicu vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah), sehingga peningkatan kadar serotonin yang tidak terkontrol dalam darah berpotensi meningkatkan resistensi vaskular dan tekanan darah (Fraer & Kilic, 2015).

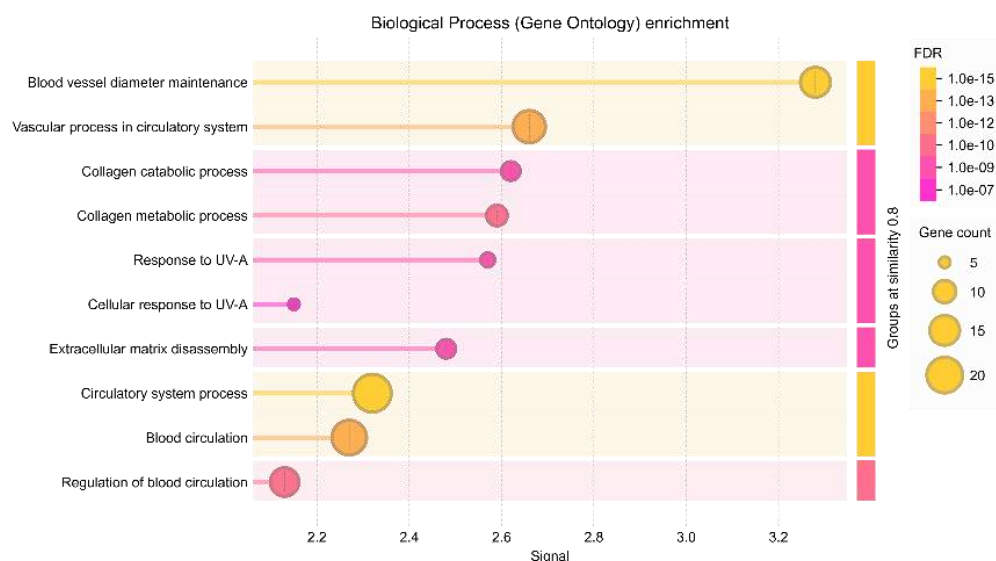
KEGG *enrichment* menunjukkan keterlibatan dengan *estrogen signaling pathways* sebagai salah satu jalur yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan menjaga homeostasis sistem kardiovaskular. Keterlibatan *pathway* ini didukung oleh keberadaan protein hub ESR1 yang memiliki nilai sentralitas tinggi pada jaringan PPI. *Estrogen signaling pathways* menempati posisi keenam pada hasil KEGG *enrichment* karena jumlah protein target yang terlibat lebih sedikit dibandingkan *pathway* yang berada di atasnya. Hal ini mengindikasikan adanya keterlibatan target protein yang berhubungan dengan *estrogen signaling pathways*. *Estrogen signaling pathways* merupakan jalur persinyalan hormon estrogen yang

berperan didalam tubuh dalam mengatur sistem kardiovaskular (Chen *et al.*, 2022). Estrogen dapat meningkatkan kadar NO. NO adalah zat vasodilator yang dilepaskan oleh sel endotel vaskular, yang dapat menurunkan tekanan darah (Luo *et al.*, 2021). Protein ESR1 (*Estrogen Receptor Alpha*) berperan dalam regulasi tekanan darah melalui peningkatan produksi nitric oxide (NO) (Visniauskas *et al*, 2023).

Protein hub IL1B tidak teridentifikasi pada pathway utama yang termasuk dalam sepuluh besar hasil KEGG enrichment. Namun, teridentifikasi pada IL-17 signaling pathway yang menempati posisi ke-13 KEGG *enrichment*. Posisi tersebut menunjukkan bahwa pathway yang melibatkan IL1B memiliki tingkat enrichment yang lebih rendah dibandingkan pathway yang masuk dalam sepuluh besar, tetapi dikatakan berpotensi berkontribusi terhadap mekanisme antihipertensi *Beta vulgaris* L. melalui IL-17 signaling pathway, Protein IL-1 β merupakan serum sitokin proinflamasi pada hipertensi yang dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah. Inflamasi kronis memicu disfungsi endotel melalui peningkatan produksi ROS melalui sitokin proinflamasi (Insan *et al.*, 2026).

Berdasarkan hasil analisis *Gene Ontology* (GO) kategori *Biological Process* (Gambar 4.5) protein target menunjukkan keterlibatan yang signifikan dalam proses biologis yang berkaitan dengan pemeliharaan diameter pembuluh darah (*blood vessel diameter maintenance*), proses vaskular dalam sistem sirkulasi (*vascular process in circulatory system*), proses sirkulasi dan peredaran darah (*circulatory system process dan blood circulation*), serta regulasi sirkulasi darah (*regulation of blood circulation*). Selain itu, ditemukan pula keterlibatan pada metabolisme dan katabolisme kolagen (*collagen metabolic process dan collagen catabolic process*), disassembly matriks ekstraseluler (*extracellular matrix disassembly*), serta respons

terhadap radiasi UV-A.



Gambar 4. 5 *Biological Process (Gene Ontology) enrichment*

Hasil analisis *Gene Ontology (GO) Biological Process* menunjukkan bahwa target protein yang beririsan dengan senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* terlibat dalam beberapa proses biologis penting yang berkaitan dengan regulasi sistem kardiovaskular, antara lain *blood vessel diameter maintenance*, *vascular process in circulatory system*, *blood circulation*, *circulatory system process*, dan *regulation of blood circulation*. Pengayaan pada proses-proses tersebut mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif buah bit berpotensi memengaruhi fungsi pembuluh darah dan sirkulasi darah yang berperan penting dalam pengendalian tekanan darah.

Proses *blood vessel diameter maintenance* merupakan mekanisme biologis yang berperan dalam mempertahankan diameter pembuluh darah agar tetap optimal sehingga aliran darah dapat berlangsung secara normal. Menurut Förstermann & Sessa (2012), regulasi diameter pembuluh darah sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor vasodilator dan vasokonstriktor, terutama nitric oxide (NO) yang diproduksi oleh sel endotel. Penurunan bioavailabilitas NO

menyebabkan disfungsi endotel dan peningkatan resistensi perifer yang berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi. Oleh karena itu, keterlibatan proses ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* berpotensi mendukung fungsi vaskular melalui peningkatan jalur vasodilatasi yang berhubungan dengan produksi NO.

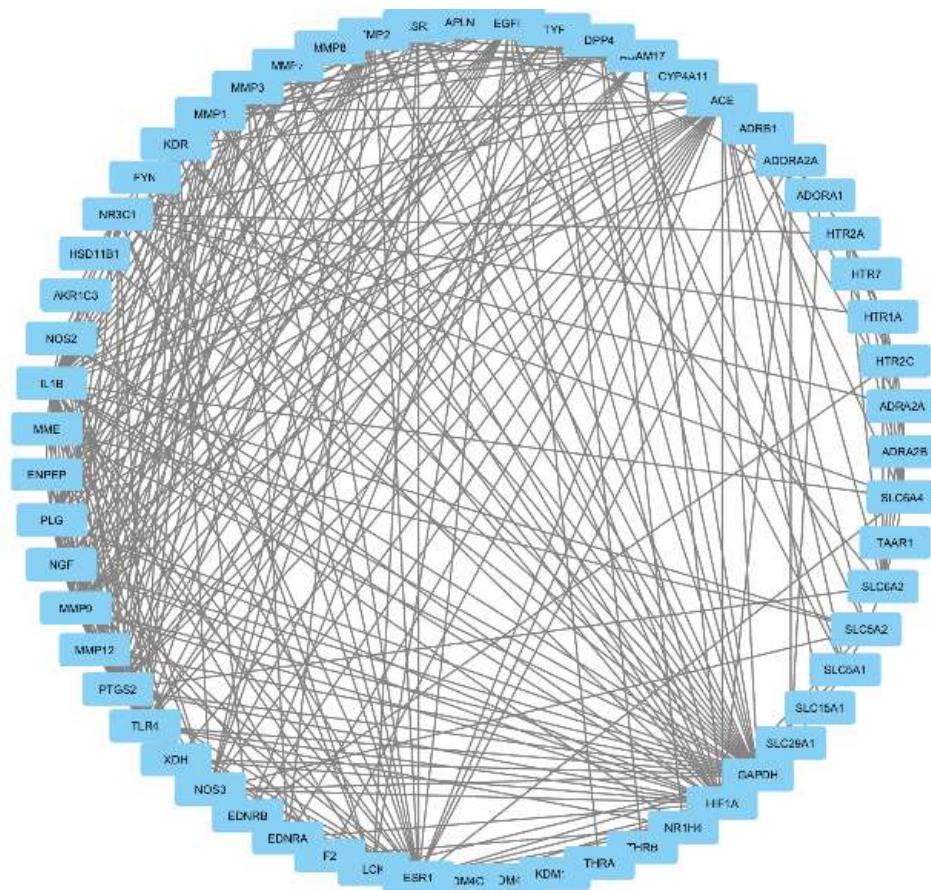
Vascular process in circulatory system menunjukkan adanya keterlibatan target protein dalam berbagai proses yang mengatur fungsi pembuluh darah selama sirkulasi berlangsung. Proses ini mencakup regulasi tonus vaskular, permeabilitas pembuluh darah, dan respons terhadap perubahan hemodinamik. Menurut Touyz *et al.* (2018) gangguan fungsi vaskular merupakan salah satu faktor utama yang menyebabkan peningkatan tekanan darah melalui peningkatan resistensi vaskular sistemik. Dengan demikian, keterlibatan proses ini mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif buah bit berpotensi membantu mempertahankan homeostasis vaskular dan menurunkan risiko hipertensi.

Proses *regulation of blood circulation* menunjukkan adanya mekanisme pengaturan aliran darah melalui perubahan diameter pembuluh darah, kontraktilitas jantung, serta aktivitas sistem neurohormonal. Menurut Touyz *et al.* (2018), tekanan darah dan sirkulasi darah dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara fungsi jantung, resistensi vaskular, volume darah, serta mekanisme neurohormonal. Gangguan pada salah satu komponen tersebut dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi. Oleh karena itu, keterlibatan proses biologis ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* berpotensi memodulasi jalur yang berhubungan dengan regulasi sirkulasi darah dan kontrol tekanan darah.

Proses *regulation of blood circulation* mengindikasikan adanya mekanisme pengaturan aliran darah melalui perubahan diameter pembuluh darah, kontraktilitas jantung, maupun aktivitas sistem neurohormonal. Menurut Whelton *et al.* (2018), regulasi sirkulasi darah yang optimal sangat penting dalam menjaga tekanan darah normal. Disregulasi proses ini dapat menyebabkan peningkatan resistensi vaskular dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang berujung pada hipertensi. Keterlibatan proses biologis ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* berpotensi memodulasi jalur-jalur yang berhubungan dengan kontrol tekanan darah

4.5 Network Pharmacology

Visualisasi jaringan protein-protein menggunakan platform STRING menunjukkan bahwa 63 protein target yang diperoleh dari hasil overlapping antara target protein senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* dan protein terkait hipertensi memiliki hubungan interaksi yang erat satu sama lain. Jaringan yang terbentuk memperlihatkan banyaknya koneksi antar protein, yang mengindikasikan bahwa protein-protein tersebut tidak bekerja secara independen, melainkan membentuk suatu sistem biologis yang saling terintegrasi dalam regulasi tekanan darah dan patogenesis hipertensi.



Gambar 4. 6 Visualisasi Protein-Protein Interaction

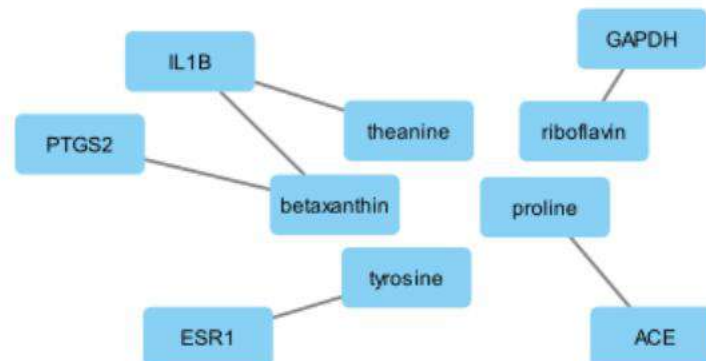
Hasil analisis Protein-Protein Interaction (PPI) menunjukkan bahwa target protein yang diprediksi berinteraksi dengan senyawa bioaktif *Beta vulgaris L.* membentuk jaringan interaksi yang kompleks. Banyaknya koneksi antar protein mengindikasikan adanya hubungan fungsional dan keterlibatan protein-protein tersebut dalam mekanisme biologis yang saling berkaitan. Menurut Szklarczyk *et al.* (2023), analisis PPI digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antar protein yang berpotensi bekerja secara terkoordinasi dalam menjalankan fungsi biologis tertentu.

Analisis *degree centrality* mengidentifikasi lima protein utama, yaitu IL1B (32), GADPH (32), ACE (31), ESR1 (28), dan PTGS2 (27). IL1B dan GADPH

memperoleh skor tertinggi yakni 32 sehingga menjadi hub protein paling dominan dalam jejaring. Hal tersebut menandakan bahwa kedua protein tersebut memiliki jumlah interaksi terbanyak dalam menghubungkan berbagai protein lain dan perannya sebagai hub utama. Menurut Insan *et al* (2026) *Degree* menunjukkan jumlah interaksi langsung suatu protein dengan protein lain.

4.5.1 Interaksi 5 Senyawa *Beta vulgaris* L. dan 5 Target Protein Hipertensi

Visualisasi jaringan protein protein menggunakan perangkat lunak Cytoscape (<https://web.cytoscape.org/>) menunjukkan interaksi antara senyawa (*drug*) dan target protein yang berkaitan dengan hipertensi. Keterhubungan antar protein dalam jaringan ini mengindikasikan bahwa gen-gen tersebut tidak bekerja secara independen, melainkan terlibat dalam suatu sistem biologis yang kompleks. Hasil visualisasi ditunjukkan pada **Gambar 4.7**



Gambar 4.7 Interaksi 5 senyawa *Beta vulgaris* L. dan 5 target protein hipertensi.

Sifat bioaktif dari senyawa *Beta vulgaris* L. sebagai antihipertensi didapatkan interaksi antara senyawa dengan protein pada **Gambar 4.7**. Proline merupakan kelompok asam amino yang bertindak sebagai agent antihipertensi. Peptida antihipertensi yang bertindak sebagai inhibitor ACE, yaitu enzim dalam pathways sistem renin-angiotensin. ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, penghambatan ACE mempunyai efek antihipertensi melalui penurunan angiotensin

II dan peningkatan bradikinin (Chalid *et al.*, 2018).

Betaxanthin merupakan senyawa kelompok betalain. Betaxanthin sebagai golongan betalain memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang mampu menekan ekspresi PTGS2 sehingga membantu memperbaiki fungsi pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Chalid *et al.*, 2018). IL-1B (*Interleukin-1 beta*) adalah sitokin pro-inflamasi yang memicu peradangan pembuluh darah dan merusak pembuluh darah, yang merupakan pemicu utama hipertensi. Theanine dan betaxanthin bekerja sebagai antihipertensi melalui sifat anti-inflamasi dan antioksidan mereka yang mampu meredakan jalur peradangan (Chalid *et al.*, 2018).

Riboflavin merupakan makronutrien dari vitamin yang memiliki kemampuan dalam mengurangi stress oksidatif karena kaya akan kandungan antioksidan (Helmilasari & Papendang, 2025). Perbaikan fungsi endotel akibat peningkatan kapasitas antioksidan berdampak langsung terhadap perbaikan tekanan darah. Penurunan stres oksidatif menormalkan sinyal vasodilatasi dan menekan aktivitas vasokonstriktor, sehingga memperbaiki profil hemodinamik penderita hipertensi (Pratama *et al.*, 2026). Protein GAPDH (*Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase*) berperan sebagai enzim kunci dalam glikolisis dan regulator hulu yang memodulasi jalur persinyalan dalam patways HIF-1 (*Hypoxia-Inducible Factor 1*). Jalur ini memicu stres oksidatif, inflamasi, dan remodeling vaskular yang menjadi penyebab utama hipertensi (Chiche *et al.*, 2014).

Tyrosin merupakan asam amino yang terdapat enzim yang bekerja pada asam amino tirosin berperan sebagai jalur pembawa pesan intraseluler yang merespons sinyal dari reseptor estrogen (ESR1) untuk menjaga fungsi endotel pembuluh darah. Protein ESR1 (*Estrogen Receptor Alpha*) berperan dalam regulasi

tekanan darah melalui peningkatan produksi nitric oxide (NO) (Visniauskas *et al*, 2023). Protein ESR1 bekerja dalam *Estrogen signaling pathways* yang merupakan jalur persinyalan hormon estrogen yang berperan didalam tubuh dalam mengatur sistem kardiovaskular (Chen *et al.*, 2022). Estrogen dapat meningkatkan kadar NO. NO adalah zat vasodilator yang dilepaskan oleh sel endotel vaskular, yang dapat menurunkan tekanan darah (Luo *et al.*, 2021).

Jaringan interaksi yang terbentuk pada penelitian ini menunjukkan bahwa target protein *Beta vulgaris L.* tidak bekerja secara individual yakni bekerja secara multi-target multi-pathways, membentuk sistem yang saling berhubungan sehingga berpotensi menghasilkan efek biologis yang lebih luas dalam regulasi tekanan darah. Temuan ini mendukung konsep *network pharmacology* bahwa senyawa bioaktif bahan alam dapat bekerja melalui banyak target (*multi-target*) yang saling berinteraksi dalam suatu jaringan biologis menurut Zhai *et al* (2025) pendekatan *network farmakologi* dapat mengungkap hubungan kompleks antara senyawa aktif, protein target, dan jalur biologi melalui mekanisme yang bersifat *multi-target* dan *multi-pathway*.

4.6 Tinjauan Hasil Penelitian dalam Perpektif Al-Quran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris L.*) memiliki profil farmakokinetik yang baik berdasarkan prediksi ADMET dan berpotensi bekerja sebagai agen antihipertensi melalui mekanisme *multi target* dan *multi pathway*. Analisis *network pharmacology* menunjukkan bahwa senyawa bioaktif buah bit berpotensi memodulasi berbagai target protein yang terlibat dalam regulasi tekanan darah, dan jalur yang berperan dalam proses vasodilatasi pembuluh darah sehingga dapat membantu menurunkan tekanan darah.

Hasil penelitian menunjukkan adanya tanda-tanda kebesaran dan kekuasaan Allah SWT yakni adanya senyawa bioaktif yang berpotensi digunakan dalam pengembangan terapi hipertensi untuk menurunkan tekanan darah. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an Surat Al-Mulk ayat 21 :

تَبَرَّكَ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

Artinya: “Maha Berkah Zat yang menguasai (segala) kerajaan dan Dia Maha Kuasa atas segala sesuatu” (Qs. Al-Mulk [67]:21).

Melalui penelitian ini diketahui bahwa buah bit (*Beta vulgaris* L.) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi memengaruhi mekanisme biologis dalam tubuh, khususnya yang berkaitan dengan pengendalian tekanan darah. Potensi tersebut menunjukkan bahwa setiap ciptaan Allah memiliki hikmah dan manfaat yang dapat digali melalui ilmu pengetahuan untuk kemaslahatan manusia.

Hasil penelitian ini juga memberikan manfaat bagi manusia, khususnya dalam pengembangan alternatif terapi hipertensi berbasis bahan alam yang berpotensi lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan penggunaan obat sintetik jangka panjang. Pemanfaatan tumbuhan sebagai sumber pengobatan merupakan bagian dari karunia Allah SWT yang diberikan untuk kesejahteraan manusia. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surat Al-Jasyah ayat 13 :

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمُوتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya: “Dia telah menundukkan (pula) untukmu apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi semuanya (sebagai rahmat) dari-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir”. (Qs. Al-Jasyah [45]:13).

Tafsir Wajiz menjelaskan bahwasannya Dan hanya Dia Yang Maha Esa lagi Mahakuasa yang dapat menundukkan bagi kemaslahatan kamu apa yang ada di langit, seperti bintang-bintang dan planet-planet serta apa yang ada di bumi, seperti tanah yang subur, air, dan lain-lainnya untuk kemaslahatan kamu semuanya sebagai rahmat dari-Nya. Sesungguhnya, dalam hal yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda kekuasaan dan kebesaran Allah bagi orang-orang yang berpikir dan merenungkan ayat-ayat-Nya. Berdasarkan penjelasan tersebut, pemanfaatan tumbuhan sebagai alternatif terapi hipertensi merupakan salah satu bentuk karunia Allah SWT yang dapat dimanfaatkan untuk kesejahteraan manusia. Selain bermanfaat dalam bidang kesehatan, penelitian mengenai bahan alam juga menjadi bentuk pengkajian terhadap kebesaran Allah SWT melalui ilmu pengetahuan.

Tafsir Kementerian Agama Republik Indonesia menyebutkan Allah kemudian mengajak mereka untuk belajar dari alam seluruh, agar mereka tahu bahwa hanya Allah saja yang berhak untuk disembah. Dan apakah mereka yaitu orang musyrik itu, tidak memperhatikan apa yang mereka lihat di hamparan bumi, betapa banyak kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan tumbuhan-tumbuhan yang baik dan membawa banyak sekali manfaat bagi manusia. Bukankah itu pertanda kekuasaan Allah, dan anugerah-Nya yang tak terhingga kepada manusia.

Selain memberikan manfaat bagi manusia, penelitian ini juga mendukung upaya pemanfaatan sumber daya alam secara berkelanjutan dan ramah lingkungan. Pengembangan obat berbasis bahan alam dari tumbuhan dapat menjadi salah satu bentuk pemanfaatan keanekaragaman hayati tanpa merusak keseimbangan

lingkungan. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surat Al-A'raf ayat 56:

وَلَا تُفْسِدُوا فِي الْأَرْضِ بَعْدَ إِصْلَاحِهَا وَادْعُوهُ خَوْفًا وَطَمَعًا إِنَّ رَحْمَتَ اللَّهِ قَرِيبٌ مِّنَ الْمُحْسِنِينَ

Artinya : “Janganlah kamu berbuat kerusakan di bumi setelah diatur dengan baik. Berdoalah kepada-Nya dengan rasa takut dan penuh harap. Sesungguhnya rahmat Allah sangat dekat dengan orang-orang yang berbuat baik” (Qs. Al-A'raf [7]:56).

Tafsir Al Misbah menyatakan bahwasannya ayat ini melarang manusia untuk melakukan kerusakan di bumi setelah Allah telah menciptakannya dengan sempurna dan penuh harmoni. Kerusakan ini termasuk segala bentuk tindakan yang dapat merusak keseimbangan dan keharmonisan alam. Penelitian mengenai potensi senyawa bioaktif buah bit sebagai antihipertensi merupakan salah satu bentuk pemanfaatan kekayaan hayati yang dapat mendukung kesehatan manusia sekaligus mendorong pemanfaatan sumber daya alam secara bijaksana dan berkelanjutan. Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan manusia, tetapi juga mendukung upaya menjaga kelestarian lingkungan sesuai dengan perintah Allah SWT.

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Sebanyak 16 senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) memenuhi kriteria kelayakan farmakokinetik berdasarkan *lipinski's rule of five* dan diprediksi memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah berdasarkan hasil analisis Protox-II, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral.
2. Hasil prediksi target protein dan analisis *network pharmacology* menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Beta vulgaris* L. berinteraksi dengan beberapa protein yang berhubungan dengan hipertensi. Protein hub yang diperoleh dari analisis Protein-Protein Interaction (PPI) yaitu IL1B, GADPH, ACE, ESR1, dan PTGS2. yang diduga memiliki peran penting dalam mekanisme antihipertensi. Senyawa bioaktif buah bit (*Beta vulgaris* L.) diprediksi bekerja sebagai agen antihipertensi melalui mekanisme *multi-target* dan *multi-pathway*.
3. Hasil analisis pengayaan Kyoto *Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) dan *Gene Ontology* (GO) menunjukkan bahwa aktivitas antihipertensi buah bit (*Beta vulgaris* L.) melibatkan berbagai mekanisme biologis yang bersifat *multi target* dan *multi pathway*. Pathway utama yang teridentifikasi meliputi *Renin-Angiotensin System* (RAAS), *HIF-1 signaling pathway*, *Serotonergic synapse*, dan *Estrogen signaling pathway*.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan molecular docking dan molecular dynamics simulation terhadap senyawa bioaktif yang paling potensial, terutama riboflavin, tyrosine, proline, theanine dan betaxanthin, pada protein target

utama ACE, GAPDH, HIF1A, IL1B, dan SLC6A4 untuk mengevaluasi afinitas pengikatan dan stabilitas kompleks ligan-protein. Serta, diperlukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi aktivitas antihipertensi yang telah diprediksi melalui pendekatan *in silico*.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifi, T. (2017). *Analysis of Benefits of Plant Cultivation Producing Substance Sweetener (sugar) Bit (Beta vulgaris L.) Organic Farming*. Munich Personal RePEc Archive Paper. p. 9-10.
- Alizar, G. U. A. (2020). Daya Guna Buah Bit (*Beta vulgaris L*) Sebagai Terapi Antihipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2), 817–823. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.420>
- Ananingsih, V.K., Pratiwi, A.R., Murwati, F.I. (2015). *Pengolahan Serbuk Pewarna Alami Bit Merah*. Penerbit Universitas Katolik Soegijapranata
- Astuti, H.D., dan D., Murdono. (2019). Pengaruh Jarak Tanam dan Umur Panen Terhadap Kuantitas dan Kualitas Hasil Tanaman Bit Merah (*Beta vulgaris L.*) Varietas Ayumi 04. *Jurnal Seminar Nasional*. 3 (1): 114-120
- Calva-Estrada, S. J., Jiménez-Fernández, M., & Lugo-Cervantes, E. (2022). Betalains and their applications in food: The current state of processing, stability and future opportunities in the industry. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 4(November 2020). <https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100089>
- Chen, P., Li, B., & Ou-Yang, L. (2022). Role of estrogen receptors in health and disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13(August), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>
- Cherub, J. (2020). *Tinjauan atas Angiotensin Receptor Blocker generasi baru*. *CDK*, 47(8), 289
- Cinta Junaidi Putri Pertiwi, M. Artabah Muchlisin, Ahmad Shobrun Jamil, Engrid Juni Astuti, A. R. (2024). *POTENSI KAWISTA (LIMONIA ACIDISSIMA) DALAM PENGELOLAAN HIPERTENSI: ANALISIS JEJARING FARMAKOLOGI*. 5(2), 4420–4431
- Darmawan, I., Rochmawati, D. H., Sulistyaningsih, D. R., & Amal, A. I. (2025). *Gaya hidup dan stres terhadap keseimbangan tekanan darah*. *Jurnal Ilmu Multidisiplin*, 4(1). <https://doi.org/10.38035/jim.v4i1>
- Fagerholm, U., Hellberg, S., Alvarsson, J., Ekmefjord, M., & Spjuth, O. (2024). *Comparing Lipinskis Rule of 5 and Machine Learning Based Prediction of Fraction Absorbed for Assessing Oral Absorption in Humans*. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.08.20.608791>
- Fath, D. H. M., Muchlisin, M. A., & Jamil, A. S. (2024). Analisis Network Pharmacology Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Lengkuas (*Alpinia galanga*) pada Penyakit Kanker. *Journal of Islamic Pharmacy*, 9(1), 43–49. <https://doi.org/10.18860/jip.v9i1.27094>
- Fiadorwu, J., Subedi, K., Todd, D., & Basti, M. M. (2023). *Multipronged approach to profiling metabolites in Beta vulgaris L. dried pulp extracts using chromatography, NMR and other spectroscopy methods*. *Foods*, 12(18), 3510. <https://doi.org/10.3390/foods12183510>
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Goldman, I. L., & Janick, J. (2021). Evolution of Root Morphology in Table Beet: Historical and Iconographic. *Frontiers in Plant Science*, 12, 689926. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.689926>
- Hassani, B., Attar, Z., & Firouzabadi, N. (2023). The renin-angiotensin-aldosterone

- system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. *Cancer Cell International*, 23(1), 1–27. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03080-9>
- Hess, A.Y., Ramadhani, S.Z., Andhryanti, R.N., Zhafirah, N., Muljono, F.O., Fardhan, F.M., & Novitasari, D. (2024). In Silico Study of Bioactive Compounds in Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) toward *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) as target for hypertension. *Indo. J. Chem. Sci.* 13 (3).
- Herman, H., Setyawan, F. D., Dhafin, A. A., & Prasetyawan, F. (2025). Edukasi Pemanfaatan Tanaman Obat Untuk Penyakit Hipertensi Di Kelurahan Ngasem Kabupaten Kediri Jawa Timur. *Jurnal Mandala Pengabdian Masyarakat*, 6(1), 276–281. <https://doi.org/10.35311/jmpm.v6i1.587>
- Hozhabri, H., Dehkohneh, R. S. G., Razavi, S. M., Razavi, S. M., Salarian, F., Rasouli, A., Azami, J., Shiran, M. G., Kardan, Z., Farrokhzad, N., Namini, A. M., & Salari, A. (2022). Comparative analysis of protein-protein interaction networks in metastatic breast cancer. *PLoS ONE*, 17(1 January), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260584>
- Insan, J., Indonesia, F., Diana, T., & Rini, P. (2026). $1^* : 2 : 3 : 4 : 9(1)$, 41–53. <https://doi.org/10.36387/jifi.v9i1.2868>
- Iqbal, M.F., & Handayani, S. (2022). Terapi Non Farmakologi pada Hipertensi. *Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)*. 6(1).
- Jamal, J., Musnina, W. O. S. M., Setiawan, M. R. S., & Rumi, A. (2025). Uji Network Pharmacology Dan Docking Moleculer Senyawa Metabolit Sekunder *Begonia willemii* Endemik Sulawesi Tengah Terhadap Reseptor Kanker Serviks. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 9(1), 144–162. <https://doi.org/10.59053/bjp.v9i1.645>
- Jayanti, M., Mpila, D. A., Hariyanto, Y. A., Program,), Farmasi, S., Matematika, F., Pengetahuan, I., Universitas, A., & Ratulangi, S. (2023). POTENSI EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI DI PUSKESMAS KOTA MANADO. *J Kefarmasian*, 3(4), 1–8. <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/semnasfarmasi22/article/download/52844/45342/129795>
- Kemenkes RI. (2019). Hipertensi Si Pembunuh Senyap. Kementrian Kesehatan RI, 1–5.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). Apa Itu Hipertensi?. Diakses pada 18 Maret 2024. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/2767/apa-itu-hipertensi
- Lenzu, H.M., Nurdan, J.H., & Sianipar, B.K. (2022). Hubungan Kadar Kolesterol Dan Indeks Masa Tubuh Terhadap Kejadian Hipertensi Di Laboratorium Klinik Prodia Bengkulu Tahun 2022. *Journal Hygea Public Health*.
- Li, X., Zhao, C., & Qi, J. (2025). Identification of Active Markers of Chinese Formula Yupingfeng San by Network Pharmacology and HPLC-Q-TOF–MS/MS Analysis in Experimental Allergic Rhinitis Models of Mice and Isolated Basophilic Leukemia Cell Line RBL-2H3. *Pharmaceuticals*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ph18040540>
- Listyani, T. A., Addawiyah, M., & Raharjo, D. (2024). UJI IN SILICO TOKSISITAS SENYAWA DERIVAT FLAVONOID BESERTA MODIFIKASI SENYAWA BARU. *MEDFARM: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 3(2), 197–210. <https://doi.org/10.48191/medfarm.v13i2.336>
- Luo, Y., Zhu, Y., Basang, W., Wang, X., Li, C., & Zhou, X. (2021). Roles of Nitric

- Oxide in the Regulation of Reproduction: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12(November), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.752410>
- Malau, J., Alinu Mulki, M., Komala Fitri, N., Yusiana Wahyudi, N., Christiana Debora, P., Olipia Elva Megrian, N., & Khalida Hanum, N. (2023). Kajian Mekanisme Molekuler Golongan Obat Antihipertensi dalam Menghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(2), 259–269. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7571470>
- Mirmiran, P., Houshialsadat, Z., Gaeini, Z., Bahadoran, Z., & Azizi, F. (2020). Functional properties of beetroot (*Beta vulgaris*) in management of cardio-metabolic diseases. *Nutrition and Metabolism*, 17(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0421-0>
- Muslikh, F. A., Suryanto, Nahdhia, N., Susilawati, D., Sari, F., Nugroho, S. A., Werdiningsi, W., & Basuki, D. R. (2025). Prediksi Druglikeness dan Potensi Aktivitas Biologis Senyawa Metabolit Sekunder Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica*). *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan Dan Analisisnya*, 6(1), 49–60.
- Nandani AD, Sofyaningsih M. (2019). Pengaruh Pemberian Jus Bit Terhadap Tekanan Darah Penderita Hipertensi. *Jurnal Uhamka*, 4(1), 1-10. [nurfau](https://doi.org/10.3390/ph15050572)
- Noor, F., Qamar, M. T. U., Ashfaq, U. A., Albutti, A., Alwashmi, A. S. S., & Aljasir, M. A. (2022). Network Pharmacology Approach for Medicinal Plants: Review and Assessment. *Pharmaceuticals*, 15(5), 1–33. <https://doi.org/10.3390/ph15050572>
- Nurfausiah., Hasmono, D., Kusumaningtyas, A.P., & Syifa, N. (2024). Studi Penggunaan Antihipertensi Golongan Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) Pada Pasien Chronic Kidney Disease (Penelitian Dilakukan di RS Universitas Muhammadiyah Malang). *Jurnal Farmasi Malahayati*, Vol 7(2), 344-354
- Mpila, D. A., & Lolo, W. A. (2022). Hubungan Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi terhadap Outcome Klinis Pasien Hipertensi Di Klinik Imanuel Manado. *Pharmacon*. 11(1): 1350–1358.
- Patel, V., Aggarwal, K., Dhawan, A., Singh, B., Shah, P., Sawhney, A., & Jain, R. (2024). Protein supplementation: the double-edged sword. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 37(1), 118–126. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2280417>
- Pertiwi, C.J.P., Muchlisin, M.A., Jamil, A.S., Astuti, E.J., & Rafikayanti, A. (2024). Potensi Kawista (*Limonia Acidissima*) Dalam Pengelolaan Hipertensi : Analisis Jejaring Farmakologi. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(2)
- Purwaningtyas, A. V., & Barliana, M. I. (2021). Efek Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) sebagai kardioprotektor terhadap cardiovascular events. *Farmaka: Suplemen*, 19(2), 76–87
- PDHI. (2023). Panduan Promotif dan Preventif Hipertensi 2023. *Indonesia Society of Hypertension Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia*, 50–51. http://www.inash.or.id/upload/event/event_Update_konsensus_2019123191.pdf
- Prasetyo, et al. (2025). PROFIL DAN DAMPAK EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI BERDASARKAN GOLONGAN TERHADAP

- KEPATUHAN TERAPI. *Laporan Kasus: Pankreatitis Akut*, 3(2), 71–78. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JLH>
- Prashant, P., Bansal, A., & Fotedar, S. (2024). “Nitric Oxide Dysfunction in Hypertension: A Systematic Review of Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications.” *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 15(2), 1430–1439. <https://www.jcdonline.org/index.php/JCDR/article/view/6079>
- Pratama, D., Kurniawaty, E., Lusina, S. E., & Carolia, N. (2026). Peran Asupan Antioksidan dalam Mencegah Stres Oksidatif pada Penderita Hipertensi The Role of Antioxidant Intake in Preventing Oxidative Stress in Hypertension Patients. *JIMKI JURNAL ILMIAH MAHASISWA KEDOKTERAN INDONESIA*, 12(3), 932–941. <http://doi.org/10.53366/jimki.v12i3.1035>
- Riasari, H., Fitriansyah, S. N., & Hoeriah, I. S. (2022). Perbandingan Metode Fermentasi, Ekstraksi, Dan Kepolaran Pelarut Terhadap Kadar Total Flavonoid Dan Steroid Pada Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg). *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 11(1): 1. <https://doi.org/10.58327/jstfi.v11i1.165>
- Rista Dwi Hermilasari¹, H. A. P. (2025). VITAMIN ANTIOKSIDAN SEBAGAI TERAPI POTENSIAL UNTUK MENGURANGI NYERI PADA ENDOMETRIOSIS. 12(10), 2225–2234. <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/kesehatan%0AVITAMIN>
- Saputra O, Anam K. (2016). Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Hipertensi pada Masyarakat Pesisir Pantai. *Jurnal Majority*, 5(3), 118–123. Sari dkk, 2016
- Sartik., Tjekyan, R. S., & Zulkarnain, M. (2017). Faktor–faktor Risiko dan Angka Kejadian Hipertensi pada Penduduk Palembang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*. 8 vol.3. Santi et al. (2022)
- Scotton, W. J., Hill, L. J., Williams, A. C., & Barnes, N. M. (2019). Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*, 12. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
- Sistyanigrum T. (2017). Efektivitas Kumur Sari Umbi Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) Terhadap Jumlah *Streptococcus* sp. Dalam Plak Gigi. Jember: Universitas Jember.
- Sunartiningsih, S., Cicih, L.H.M., Kusharisupeni., & Hastono, S.P. (2023). Perilaku Hidup Sehat dan Obesitas Terhadap Hipertensi Lanjut Usia Indonesia (Analisis Data Riskesdas Tahun 2018). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, Vol 15 (1), 34–49
- Susanto, J. P. (2015). *Konsep baru Renin Angiotensin System (RAS)*. *CDK*, 42(2), 225ta
- Syabana, N. L., Rofida, S., & Jamil, A. S. (2025). Analisis Jejaring Farmakologi Metabolit Sekunder Tanaman Alang-alang- e-JBST V11 Edisi Agustus 2025 e-JBST V11 Edisi Agustus 2025 Material dan Metode. *Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 11(1), 39–55.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). Erratum: The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets (*Nucleic Acids Research* (2021) 49 (D605–D612) DOI: 10.1093/nar/gkaa1074). *Nucleic Acids Research*, 49(18), 10800.

- <https://doi.org/10.1093/nar/gkab835>
- Toreh, R. M., Kalangi, S. J. R., & Wangko, S. (2012). *Peran kompleks jukstaglomerulus terhadap resistensi pembuluh darah. Jurnal Biomedik*, 4(3, Suplemen), S42–S51
- Utami, N. A., & Farida, E. (2022) ‘Kandungan Zat Besi, Vitamin C dan Aktivitas Antioksidan Kombinasi Jus Buah Bit dan Jambu Biji Merah sebagai Minuman Potensial Penderita Anemia’. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*, 2(3): 372–260. <https://doi.org/10.15294/ijphn.v2i3.53428>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Vale, N., Ferreira, A., Matos, J., Fresco, P., & Gouveia, M. J. (2018). Amino acids in the development of Prodrugs. *Molecules*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/molecules23092318>
- Wahyuni, I.N & Sabban, I. . (2024). Uji Stabilitas Penggunaan Buah Bit (*Beta vulgaris L.*) Terhadap Kualitas Pewarnaan Sediaan Direct Slide. *Jurnal Sains Dan Kesehatan (J. Sains Kes.) Vol 6. No.4., 5(4), 507–513.* <https://doi.org/https://doi.org/10.25026/jsk.v5i4.1317>
- Werdiningsih, W. W. (2023). Penetapan Kadar Flavonoid Total Pada Ekstrak Etanol Kulit Umbi Bit (*Beta Vulgaris L.*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains Dan Kesehatan*, 10(2), 58. <https://doi.org/10.56710/wiyata.v10i2.749>
- WHO. (2021). Hypertension. diakses pada tanggal 04 Maret 2022 pukul 19.00 WIB dalam website: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/hypertension>.
- World Health Organization. (2023). Hipertensi. Diakses pada 13 Maret 2024. https://www-who-int.translate.goog/news-room/fact-sheets/detail/hypertension?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
- Vifta, R. L., Marini, Y., Puspitasari, A. D., Badriyah, L., & Sulastri. (2025). Analisis flavonoid total ekstrak buah bit (*Beta vulgaris L.*) berdasarkan metode dan lama ekstraksi secara spektrofotometri. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 5(1)
- Widyaningrum, M.L. (2014). Pengaruh Penambahan Puree Bit (*Beta vulgaris L.*) Terhadap Sifat Organoleptik Kerupuk. *E-journal Boga*. 1 (03): 233-238
- Wulandari, A., Sari, S.A., & Ludiana. (2023). Penerapan Relaksasi Benson Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi Di Rsud Jendral Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2022. *Jurnal Cendikia Muda*. 3(2): 2807-3469.
- Xu, W., Gao, Y., Wang, Y., & Guan, J. (2021). Protein–protein interaction prediction based on ordinal regression and recurrent convolutional neural networks. *BMC Bioinformatics*, 22(6), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04369-0>
- Yadial Chalid, S., Nurbayti, S., & Fajar Pratama, A. (2018). Karakterisasi dan Uji Aktivitas Protein Susu Kerbau (*Bubalus bubalis*) Fermentasi sebagai Angiotension Converting Enzyme (ACE) Inhibitor (Characterization and

Angiotension Converting Enzyme ACE-inhibitory activity of Fermented Buffalo Milk (*Bubalus bubalis*. *Jl. Ir. H. Djuanda No. 95. Ciputat*, 16(2), 214–224.

- 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. © 2025 *Jurnal Keperawatan*, 99–108. file:///C:/Users/MyBook Hype/Downloads/397-Article Text-1252-1-10-20241221.pdf
- Zhai, Y., Liu, L., Zhang, F., Chen, X., Wang, H., Zhou, J., Chai, K., Liu, J., Lei, H., Lu, P., Guo, M., Guo, J., & Wu, J. (2025). Network pharmacology: a crucial approach in traditional Chinese medicine research. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 20(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-01056-z>



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
Jalan Gajayana Nomor 50, Telepon (0341) 551354, Fax: (0341) 572539
Website: <http://www.uin-malang.ac.id> Email: info@uin-malang.ac.id

JURNAL BIMBINGAN SKRIPSI/TESIS/DISERTASI

IDENTITAS MAHASISWA

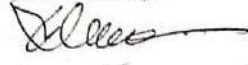
NIM : 220602110120
Nama : NABILA KHOIRUNNISA
Fakultas : SAINS DAN TEKNOLOGI
Jurusan : BIOLOGI
Dosen Pembimbing 1 : MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD
Dosen Pembimbing 2 : Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd
Judul Skripsi/Tesis/Disertasi : STUDI INSILICO SENYAWA BIOAKTIF BUAH BIT (Beta vulgaris L.) TERHADAP TARGET PROTEIN ANTIHIPERTENSI MELALUI PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY

IDENTITAS BIMBINGAN

No	Tanggal Bimbingan	Nama Pembimbing	Deskripsi Proses Bimbingan	Tahun Akademik	Status
1	17 Juli 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan judul	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
2	01 September 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan judul dan BAB 1	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
3	11 September 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan judul dan BAB 1	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
4	23 September 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan judul dan BAB 1	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
5	10 Oktober 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 2	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
6	16 Oktober 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 2	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
7	16 Oktober 2025	Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd	Bimbingan Agama BAB 1	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
8	03 November 2025	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 3	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
9	12 November 2025	Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd	Bimbingan Agama BAB 1	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
10	13 November 2025	Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd	Bimbingan Agama BAB 2	Ganjil 2025/2026	Sudah Dikoreksi
11	22 Januari 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan revisi hasil seminar proposal	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
12	06 Maret 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 3	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
13	06 Maret 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 3	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
14	23 April 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 3	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
15	13 Mei 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 4	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
16	18 Mei 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 4	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
17	23 Mei 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 4	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
18	25 Mei 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan BAB 1-5	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
19	25 Mei 2026	Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd	Bimbingan Integrasi Agama	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
20	03 Juni 2026	MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD	Bimbingan final skripsi	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi
21	03 Juni 2026	Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd	Bimbingan Integrasi Agama	Genap 2026/2027	Sudah Dikoreksi

Telah disetujui
Untuk mengajukan ujian Skripsi/Tesis/Desertasi

Dosen Pembimbing 2



Dr. EKO BUDI MINARNO, M.Pd



Kolur / Kanrodi,

Malang, _____

Dosen Pembimbing 1



MAHARANI RETNA DUHITA, M.Sc., PhD



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: biologi@uin-malang.ac.id

Form Checklist Plagiasi

Nama : Nabila Khoirunnisa
NIM : 220602110120
Judul : Studi In silico Potensi Senyawa Bioaktif Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) Terhadap Target Reseptor Antihipertensi Melalui Pendekatan *Network Pharmacology*

No	Tim Check plagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si		
4	Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc		
5	Maharani Retna Duhita, M.Sc., PhD.Med.Sc	24%	

Mengetahui,

Ketua Program Studi Biologi



Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001