

**KAJIAN LITERATUR: PENGARUH TANAMAN OBAT TERHADAP
EKSPRESI GEN RESEPTOR ACE-1 DAN ACE-2****Aurelia Juliagista¹, Annisa Livya Ramadhani Hendrawan², Auryn Nala Aisha³**[¹juliaagistaurelia@gmail.com](mailto:juliaagistaurelia@gmail.com), [²annisalivya1510@gmail.com](mailto:annisalivya1510@gmail.com), [³nalaaisha31@gmail.com](mailto:nalaaisha31@gmail.com)**Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah
Bandung****ABSTRAK**

Hipertensi merupakan masalah kesehatan global yang berkaitan erat dengan sistem renin-angiotensin (RAS), khususnya enzim ACE-1 dan ACE-2. Ketidakseimbangan aktivitas kedua enzim ini dapat memicu gangguan kardiovaskular, sementara ACE-2 juga berperan sebagai reseptor masuknya virus SARS-CoV-2. Oleh karena itu, modulasi ACE-1 dan ACE-2 menjadi target potensial dalam terapi hipertensi dan infeksi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi tanaman obat dalam memodulasi aktivitas dan ekspresi ACE melalui studi literatur. Metode yang digunakan adalah literature review terhadap artikel ilmiah relevan dalam 5–10 tahun terakhir yang dianalisis secara deskriptif. Hasil kajian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif seperti flavonoid dan terpenoid memiliki kemampuan menghambat aktivitas ACE serta berinteraksi dengan ACE-2, sehingga berpotensi menghambat masuknya virus dan mengurangi respon inflamasi. Flavonoid seperti quercetin diketahui memiliki aktivitas antivirus dan antiinflamasi, sedangkan terpenoid seperti caryophyllene oxide menunjukkan potensi sebagai inhibitor ACE-2 dengan profil yang baik. Dengan demikian, tanaman obat berpotensi dikembangkan sebagai terapi komplementer dalam pengendalian hipertensi dan infeksi virus, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Kata Kunci: Hipertensi, ACE-1, ACE-2, Tanaman Obat, Flavonoid, Terpenoid.

ABSTRACT

Hypertension is a global health problem closely associated with the renin–angiotensin system (RAS), particularly the enzymes ACE-1 and ACE-2. An imbalance in the activity of these enzymes can lead to cardiovascular disorders, while ACE-2 also serves as the main receptor for SARS-CoV-2 entry into host cells. Therefore, modulation of ACE-1 and ACE-2 is considered a potential target for hypertension and viral infection therapies. This study aims to review the potential of medicinal plants in modulating ACE activity and expression through a literature review approach. Relevant scientific articles published within the last 5–10 years were collected and analyzed descriptively. The results indicate that bioactive compounds such as flavonoids and terpenoids can inhibit ACE activity and interact with ACE-2, potentially preventing viral entry and reducing inflammatory responses. Flavonoids such as quercetin exhibit antiviral and anti-inflammatory activities, while terpenoids such as caryophyllene oxide show potential as ACE-2 inhibitors with favorable profiles. In conclusion, medicinal plants have promising potential as complementary therapies for hypertension and viral infections; however, further studies are required to confirm their efficacy and safety.

Keywords: Hypertension, ACE-1, ACE-2, Medicinal Plants, Flavonoids, Terpenoids.

PENDAHULUAN

Hipertensi terus menjadi penyakit kardiovaskular dan faktor risiko kematian yang paling umum. Sejak tahun 2003, Studi Beban Penyakit Global Organisasi Kesehatan Dunia telah mengidentifikasi hipertensi sebagai faktor risiko utama di seluruh dunia yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas. Bahkan di antara mereka yang dianggap memiliki hipertensi yang terkontrol dengan baik, kurang dari sepertiga terlindungi dari stroke dan serangan jantung selanjutnya. Laporan Dunia WHO tentang Tekanan Darah,

yang dirilis pada tahun 2023, menyoroti statistik yang mengejutkan seputar prevalensi tekanan darah tinggi, mencatat bahwa hampir 1,3 miliar orang dewasa diperkirakan hidup dengan kondisi tersebut pada tahun 2019. Laporan ini menunjukkan bahwa hanya 54% orang dewasa dengan tekanan darah tinggi yang telah didiagnosis, hanya 42% yang menerima pengobatan, dan hanya 21% yang tekanan darahnya terkontrol dengan baik (Goorani *et al.*, 2024).

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan global yang menjadi faktor risiko utama terhadap berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan stroke. Menurut WHO, diperkirakan lebih dari 1,28 miliar orang dewasa di seluruh dunia menderita hipertensi, dengan sebagian besar kasus terjadi di negara berkembang. Kondisi ini sering disebut sebagai *silent killer* karena umumnya tidak menunjukkan gejala namun dapat menyebabkan komplikasi serius jika tidak ditangani dengan baik (WHO, 2021).

Salah satu sistem utama yang berperan dalam regulasi tekanan darah adalah sistem renin-angiotensin (*Renin-Angiotensin System/RAS*). Sistem ini mengontrol keseimbangan cairan, elektrolit, serta tonus pembuluh darah. Dalam RAS, enzim *Angiotensin-Converting Enzyme-1* (ACE-1) berfungsi mengkatalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu peptida yang memiliki efek vasokonstriktor kuat, meningkatkan tekanan darah serta merangsang sekresi aldosteron. Sebaliknya, *Angiotensin-Converting Enzyme-2* (ACE-2) berperan sebagai enzim yang mengubah angiotensin II menjadi angiotensin (1–7), yang memiliki efek vasodilatasi, antiinflamasi, dan protektif terhadap jaringan kardiovaskular (Senyo, 2018).

Keseimbangan antara aktivitas ACE-1 dan ACE-2 sangat penting dalam menjaga homeostasis sistem kardiovaskular. Peningkatan aktivitas ACE-1 yang tidak diimbangi dengan ekspresi ACE-2 dapat menyebabkan dominasi efek angiotensin II, seperti vasokonstriksi, stres oksidatif, inflamasi, serta remodeling vaskular yang berujung pada hipertensi dan kerusakan organ target. Sebaliknya, peningkatan ekspresi ACE-2 dapat memberikan efek protektif dengan meningkatkan produksi angiotensin (1–7) yang bersifat kardioprotektif. Oleh karena itu, modulasi ekspresi kedua gen ini menjadi salah satu target penting dalam pengembangan terapi hipertensi modern (Senyo, 2018).

Terapi konvensional hipertensi umumnya menggunakan obat sintesis seperti ACE inhibitor dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) yang bekerja dengan menghambat pembentukan atau kerja angiotensin II. Namun, penggunaan jangka panjang obat-obatan ini dapat menimbulkan efek samping seperti batuk kering, hipotensi, hingga gangguan ginjal pada beberapa pasien. Oleh karena itu, dalam beberapa dekade terakhir, perhatian terhadap penggunaan tanaman obat sebagai terapi alternatif atau komplementer semakin meningkat. Tanaman obat dianggap memiliki profil keamanan yang lebih baik, biaya lebih rendah, serta mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat bekerja secara multitarget (Afifah *et al.*, 2024).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam tanaman obat seperti flavonoid, polifenol, alkaloid, dan terpenoid memiliki kemampuan untuk mempengaruhi aktivitas enzim serta ekspresi gen dalam sistem RAS. Flavonoid, misalnya, diketahui mampu menghambat aktivitas ACE-1 melalui mekanisme kompetitif serta mengurangi stres oksidatif pada sel endotel (Li *et al.*, 2017). Selain itu, polifenol juga dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi ACE-2 serta memberikan efek protektif terhadap kerusakan jaringan akibat inflamasi (Roy *et al.*, 2022).

Selain mekanisme langsung terhadap enzim, senyawa bioaktif dalam tanaman juga dapat memodulasi ekspresi gen melalui jalur sinyal seluler dan mekanisme epigenetik. Hal

ini menunjukkan bahwa tanaman obat tidak hanya bekerja secara simptomatik, tetapi juga berpotensi memberikan efek terapeutik pada tingkat molekuler. Oleh karena itu, kajian literatur ini menjadi penting untuk memahami secara komprehensif potensi tanaman obat dalam mengatur ekspresi gen ACE-1 dan ACE-2 sebagai strategi inovatif dalam terapi hipertensi dan penyakit kardiovaskular (Villagrán-Andrade *et al.*, 2024).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi literatur (*literature review*) dengan mengumpulkan berbagai sumber ilmiah yang relevan dari jurnal nasional maupun internasional yang terindeks, seperti SINTA dan Scopus, dalam kurun waktu 5–10 tahun terakhir. Rentang waktu tersebut dipilih agar data yang digunakan mencerminkan perkembangan penelitian terbaru. Dalam proses penelusuran literatur, penulis menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai batasan agar sumber yang diperoleh tetap fokus dan sesuai dengan topik yang dikaji. Kriteria inklusi meliputi artikel yang membahas pengaruh tanaman obat terhadap aktivitas atau ekspresi ACE-1 dan ACE-2, baik melalui pendekatan *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*, serta artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia dan Inggris.

Artikel yang tidak memiliki kejelasan data ilmiah, tidak relevan dengan topik, atau diterbitkan lebih dari 10 tahun yang lalu tidak dimasukkan dalam kajian ini. Penetapan kriteria tersebut bertujuan untuk menjaga kualitas dan relevansi sumber yang digunakan sehingga hasil kajian menjadi lebih valid. Data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis secara deskriptif dengan mengidentifikasi pola, hubungan, serta temuan utama dari masing-masing penelitian, khususnya yang berkaitan dengan peran senyawa bioaktif tanaman obat dalam memodulasi ekspresi gen ACE.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembahasan mengenai pengaruh tanaman obat terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE-2 menjadi penting untuk dikaji, mengingat peran kedua enzim tersebut dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk dalam mekanisme infeksi virus. Seiring berkembangnya penelitian, perhatian terhadap pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif terapi semakin meningkat, terutama yang berkaitan dengan kemampuan senyawa bioaktif dalam memodulasi sistem biologis tubuh. Maka, diperlukan pemahaman yang komprehensif mengenai hubungan antara sistem renin-angiotensin, reseptor ACE, serta potensi senyawa aktif dari tanaman obat dalam memengaruhi mekanisme tersebut (Afifah *et al.*, 2024).

No.	Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Utama	Relevansi terhadap penelitian
1.	Muchtaridi <i>et al.</i> , 2020	Flavonoid sebagai inhibitor ACE-2	Flavonoid berpotensi menghambat ACE-2 dan memiliki aktivitas antivirus	Mendukung peran tanaman obat dalam modulasi ACE2.
2.	Liu <i>et al.</i> , 2020	<i>Quercetin and Its Metabolites Inhibit Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)</i>	Polifenol menghambat ACE2 (15–66%), quercetin paling kuat (IC50 4,48 µM)	Menunjukkan flavonoid tanaman obat dapat menghambat aktivitas ACE2

		Activity		
3.	Yang <i>et al.</i> , 2023	<i>A Comprehensive Review of Natural Flavonoids with Anti-SARS-CoV-2 Activity</i>	Flavonoid (quercetin, baicalein, EGCG, luteolin) memiliki aktivitas antivirus: menghambat invasi, replikasi virus, dan modulasi inflamasi	Mendukung potensi flavonoid tanaman obat dalam memengaruhi ACE-2 dan mekanisme infeksi virus
4.	Abubakar <i>et al.</i> , 2021	<i>Natural Products Modulating Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as Potential COVID-19 Therapies</i>	Tanaman obat mengandung senyawa bioaktif yang dapat memodulasi ACE2 dan menghambat masuknya SARS-CoV-2	Mendukung peran tanaman obat dalam memengaruhi aktivitas ACE2 sebagai target terapi COVID-19
5.	Al-Khayri <i>et al.</i> , 2022	<i>Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review.</i>	Flavonoid memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan sitokin (IL-6, TNF- α) dan jalur NF- κ B	Mendukung peran flavonoid dalam memodulasi respon inflamasi terkait ACE-2 dan infeksi COVID-19
6.	Fadillah <i>et al.</i> , 2023	<i>Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>	Senyawa ekstrak seledri (terutama limonene & apigenin) berpotensi menghambat ACE2	Mendukung potensi tanaman obat dalam menghambat interaksi ACE2 dengan SARS-CoV-2
7.	Muna, 2023	PROFIL SENYAWA TERPENOID KALUS GAHARU <i>Gyrinops versteegii</i> (Gilg.) Domke HASIL ELISITASI ASAM SALISILAT DAN POTENSINYA SEBAGAI INHIBITOR ACE-2.	Senyawa terpenoid (terutama <i>caryophyllene oxide</i>) berpotensi kuat sebagai inhibitor ACE2	Menunjukkan tanaman obat (gaharu) dapat menghambat ACE2 melalui senyawa terpenoid

Sistem renin-angiotensin merupakan salah satu mekanisme penting dalam menjaga keseimbangan fisiologis tubuh, terutama dalam regulasi tekanan darah dan homeostasis cairan. Dalam sistem ini, enzim *angiotensin-converting enzyme* (ACE-1) berperan dalam mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang bersifat vasokonstriktor. Sebaliknya, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) memiliki fungsi yang berlawanan, yaitu mengubah angiotensin II menjadi angiotensin (1–7) yang bersifat vasodilator dan protektif terhadap jaringan. Dengan demikian, keseimbangan antara ekspresi dan aktivitas ACE-1 dan ACE-2 menjadi faktor penting dalam menentukan kondisi fisiologis maupun patologis tubuh.

Dalam konteks infeksi virus, khususnya SARS-CoV-2, ACE-2 memiliki peran yang lebih kompleks. Reseptor ini tidak hanya berfungsi dalam sistem kardiovaskular, tetapi juga menjadi pintu masuk utama bagi virus ke dalam sel inang. Protein spike pada permukaan virus memiliki afinitas tinggi terhadap ACE-2 yang terdapat pada sel epitel, terutama di saluran pernapasan. Ikatan ini memungkinkan virus memasuki sel dan memulai proses replikasi, yang pada akhirnya memicu respons inflamasi dan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, ekspresi ACE-2 yang tinggi sering dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi, meskipun di sisi lain ACE-2 juga memiliki efek protektif terhadap kerusakan organ.

Seiring dengan berkembangnya penelitian, perhatian mulai tertuju pada senyawa bioaktif dari tanaman obat, salah satunya flavonoid. Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam berbagai tanaman dan telah lama dikenal memiliki aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antivirus. Menurut Muchtaridi *et al.* (2020), flavonoid memiliki potensi sebagai inhibitor ACE-2 melalui interaksi langsung dengan reseptor tersebut. Mekanisme ini diduga terjadi melalui pengikatan flavonoid pada sisi aktif atau domain tertentu pada ACE-2, sehingga dapat menghambat interaksi antara protein spike virus dan reseptor (Muchtaridi *et al.*, 2020).

Flavonoid sebelumnya telah terbukti mampu menghambat aktivitas ACE-1, yang menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan dalam memodulasi sistem renin-angiotensin secara keseluruhan. Hal ini menjadi penting karena modulasi simultan terhadap ACE-1 dan ACE-2 dapat memberikan efek terapeutik yang lebih komprehensif, baik dalam pengendalian tekanan darah maupun dalam pencegahan infeksi virus. Dengan kata lain, tanaman obat yang mengandung flavonoid tidak hanya berpotensi sebagai agen antihipertensi, tetapi juga sebagai agen antiviral melalui mekanisme penghambatan reseptor (Muchtaridi *et al.*, 2020).

Aktivitas antivirus flavonoid juga telah dibuktikan dalam berbagai studi *in vitro*, yang menunjukkan kemampuannya dalam menghambat replikasi virus, mengganggu proses penetrasi virus, serta memodulasi respons imun inang. Kombinasi antara efek penghambatan ACE-2 dan aktivitas antivirus ini menjadikan flavonoid sebagai kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan terapi berbasis bahan alam. Namun demikian, sebagian besar penelitian masih berada pada tahap *in silico* dan *in vitro*, sehingga diperlukan studi lanjutan, khususnya *in vivo* dan uji klinis, untuk memastikan efektivitas serta keamanannya pada manusia (Muchtaridi *et al.*, 2020).

Temuan dari Liu *et al.* (2020) semakin memperkuat potensi flavonoid sebagai modulator ACE-2. Dalam penelitian tersebut, beberapa senyawa polifenol, khususnya quercetin dan turunannya, terbukti mampu menghambat aktivitas enzim ACE-2 secara langsung melalui uji *in vitro*. Tingkat penghambatan yang cukup signifikan menunjukkan bahwa interaksi antara senyawa flavonoid dengan ACE-2 tidak hanya bersifat teoritis seperti pada studi *in silico*, tetapi juga dapat terjadi secara nyata pada sistem biologis (Liu *et al.*,

2020).

Quercetin dilaporkan sebagai senyawa dengan aktivitas penghambatan paling kuat dibandingkan polifenol lainnya. Hal ini diduga berkaitan dengan struktur kimianya, terutama adanya gugus hidroksil pada posisi tertentu yang memungkinkan terjadinya ikatan yang lebih stabil dengan sisi aktif enzim ACE-2. Interaksi tersebut berpotensi mengubah konformasi enzim atau menghambat akses substrat, sehingga aktivitas ACE-2 dapat ditekan (Liu *et al.*, 2020).

Jika dikaitkan dengan mekanisme infeksi virus, penghambatan aktivitas ACE-2 ini menjadi menarik karena dapat mengurangi kemungkinan interaksi antara protein spike virus dan reseptor pada sel inang. Dengan kata lain, keberadaan flavonoid seperti quercetin berpotensi menghambat tahap awal infeksi virus. Meskipun demikian, perlu diperhatikan bahwa ACE-2 juga memiliki fungsi protektif dalam tubuh, sehingga penghambatan yang berlebihan dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan (Liu *et al.*, 2020).

Temuan dari Yang *et al.* (2023) semakin melengkapi hasil penelitian sebelumnya dengan memberikan gambaran yang lebih luas mengenai aktivitas flavonoid terhadap SARS-CoV-2. Jika pada penelitian sebelumnya flavonoid seperti quercetin terbukti mampu menghambat aktivitas ACE-2 secara langsung, maka dalam kajian ini dijelaskan bahwa flavonoid juga bekerja melalui berbagai mekanisme lain yang saling mendukung (Yang *et al.*, 2023).

Flavonoid seperti quercetin, baicalein, luteolin, dan EGCG diketahui tidak hanya berperan dalam menghambat interaksi virus dengan reseptor sel, tetapi juga mampu mengganggu proses replikasi virus serta aktivitas enzim penting yang dibutuhkan virus untuk berkembang. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dari tanaman obat memiliki mekanisme kerja yang bersifat multifungsi, tidak terbatas hanya pada satu target seperti ACE-2. Dengan demikian, efek yang dihasilkan cenderung lebih kompleks dan berpotensi memberikan perlindungan yang lebih luas (Yang *et al.*, 2023).

Flavonoid juga berperan dalam modulasi respons imun, terutama dengan mengatur produksi interferon dan sitokin proinflamasi. Dalam kasus infeksi COVID-19, respons inflamasi yang berlebihan sering kali menjadi penyebab utama kerusakan jaringan. Oleh karena itu, kemampuan flavonoid dalam menekan inflamasi menjadi nilai tambah yang penting, karena tidak hanya menargetkan virus, tetapi juga mengurangi dampak kerusakan pada tubuh (Yang *et al.*, 2023).

Jika dikaitkan dengan pembahasan sebelumnya, dapat dilihat adanya kesinambungan mekanisme, di mana flavonoid berpotensi memengaruhi ACE-2 baik secara langsung (melalui penghambatan aktivitas enzim) maupun secara tidak langsung (melalui penghambatan infeksi dan respons inflamasi). Hal ini semakin menegaskan bahwa tanaman obat yang mengandung flavonoid memiliki peran yang cukup signifikan dalam memodulasi sistem biologis yang berkaitan dengan ACE-1 dan ACE-2 (Yang *et al.*, 2023).

Hasil kajian dari Abubakar *et al.* (2021) semakin memperkuat temuan sebelumnya dengan menyoroti peran tanaman obat secara lebih luas, tidak hanya terbatas pada senyawa tunggal seperti flavonoid, tetapi juga dalam konteks penggunaan etnomedisinal. Dalam penelitian ini dijelaskan bahwa berbagai tanaman yang digunakan secara tradisional memiliki kandungan senyawa bioaktif yang mampu memodulasi aktivitas ACE-2, baik secara langsung maupun tidak langsung (Abubakar *et al.*, 2021).

Jika pada pembahasan sebelumnya difokuskan pada flavonoid seperti quercetin yang terbukti dapat menghambat aktivitas ACE-2, maka kajian ini memperluas perspektif bahwa efek tersebut juga dapat diperoleh dari kombinasi senyawa alami dalam tanaman. Senyawa-

senyawa ini dapat bekerja dengan menghambat tahap awal infeksi, yaitu proses perlekatan dan masuknya virus ke dalam sel melalui reseptor ACE-2. Dengan demikian, tanaman obat berpotensi mengganggu proses infeksi sejak fase awal (Abubakar *et al.*, 2021).

Pendekatan *etnomedisinal* yang diangkat dalam penelitian ini memberikan sudut pandang menarik, di mana penggunaan herbal tradisional di beberapa wilayah dikaitkan dengan dampak pandemi yang relatif lebih ringan. Meskipun hubungan ini masih memerlukan pembuktian ilmiah lebih lanjut, hal tersebut menunjukkan adanya potensi besar dari sumber daya hayati yang selama ini telah dimanfaatkan secara empiris oleh masyarakat (Abubakar *et al.*, 2021).

Penelitian oleh Al-Khayri *et al.* (2022) memberikan sudut pandang tambahan terkait mekanisme kerja flavonoid, khususnya dalam aspek antiinflamasi. Jika pada pembahasan sebelumnya flavonoid lebih banyak dikaitkan dengan penghambatan aktivitas ACE-2 dan proses masuknya virus, maka pada kajian ini ditunjukkan bahwa flavonoid juga berperan penting dalam mengendalikan respons inflamasi yang ditimbulkan setelah infeksi terjadi (Al-Khayri *et al.*, 2022).

Flavonoid seperti quercetin, kaempferol, dan EGCG diketahui mampu menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang merupakan mediator utama dalam proses inflamasi. Selain itu, flavonoid juga menghambat jalur pensinyalan seperti NF- κ B dan AP-1 yang berperan dalam regulasi ekspresi gen proinflamasi. Mekanisme ini menjadi penting karena pada infeksi COVID-19, peningkatan sitokin secara berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih parah (Al-Khayri *et al.*, 2022).

Favonoid tidak hanya bekerja pada tahap awal infeksi melalui modulasi ACE-2, tetapi juga berperan pada tahap lanjutan dengan mengendalikan respons imun tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dari tanaman obat memiliki efek yang komprehensif, mulai dari pencegahan masuknya virus hingga mengurangi dampak inflamasi yang ditimbulkan (Al-Khayri *et al.*, 2022).

Keberadaan flavonoid dalam tanaman obat semakin memperkuat potensinya sebagai agen terapeutik yang dapat memengaruhi berbagai jalur biologis, termasuk yang berkaitan dengan ekspresi dan fungsi ACE-1 dan ACE-2. Namun, seperti yang telah dibahas sebelumnya, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan efektivitasnya dalam kondisi klinis (Al-Khayri *et al.*, 2022).

Penelitian oleh Fadillah *et al.* (2023) memberikan bukti tambahan mengenai potensi tanaman obat dalam memodulasi aktivitas ACE-2, khususnya melalui pendekatan *in silico*. Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang banyak berfokus pada flavonoid secara umum, studi ini secara spesifik mengkaji ekstrak seledri (*Apium graveolens*) yang mengandung berbagai senyawa bioaktif (Fadillah *et al.*, 2023).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa senyawa dalam seledri, seperti limonene dan apigenin, memiliki kemampuan berikatan dengan reseptor ACE-2 berdasarkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan interaksi residu asam amino. Interaksi ini menunjukkan potensi penghambatan terhadap ikatan antara ACE-2 dan protein spike virus. Dengan demikian, mekanisme yang ditawarkan serupa dengan penelitian sebelumnya, yaitu menghambat tahap awal infeksi virus (Fadillah *et al.*, 2023).

Terlihat adanya konsistensi bahwa senyawa alami, baik flavonoid maupun komponen volatil seperti limonene, mampu berinteraksi dengan ACE-2. Hal ini menunjukkan bahwa potensi tanaman obat tidak hanya terbatas pada satu golongan senyawa, tetapi mencakup berbagai jenis metabolit sekunder yang bekerja melalui mekanisme serupa (Fadillah *et al.*, 2023).

Penggunaan metode *molecular docking* memberikan gambaran awal mengenai

kekuatan interaksi antara senyawa dan target protein. Meskipun masih bersifat prediktif, hasil ini penting sebagai dasar untuk penelitian lanjutan, seperti uji *in vitro* dan *in vivo*, guna memastikan efektivitas biologisnya (Fadillah *et al.*, 2023).

Penelitian oleh Muna (2023) semakin memperluas jenis senyawa tanaman obat yang berpotensi sebagai inhibitor ACE-2, yaitu dari golongan terpenoid. Jika pada pembahasan sebelumnya lebih banyak menyoroti flavonoid sebagai senyawa utama, maka hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terpenoid juga memiliki aktivitas yang tidak kalah penting dalam menghambat interaksi antara virus dan reseptor ACE-2 (Muna, 2023).

Melalui pendekatan *in silico*, beberapa senyawa seperti *caryophyllene oxide*, *guaiol*, dan *squalene* menunjukkan nilai afinitas ikatan yang cukup tinggi terhadap ACE-2. Di antara senyawa tersebut, *caryophyllene oxide* dinilai paling potensial karena tidak hanya memiliki energi ikat yang kuat, tetapi juga menunjukkan profil farmakokinetik yang baik serta tingkat toksisitas yang relatif rendah. Hal ini menjadi penting karena suatu kandidat obat tidak hanya harus efektif, tetapi juga aman untuk digunakan (Muna, 2023).

Pola yang konsisten bahwa berbagai senyawa metabolit sekunder dari tanaman, baik flavonoid maupun terpenoid, mampu berinteraksi dengan ACE-2 melalui mekanisme yang serupa. Perbedaan jenis senyawa ini justru menunjukkan bahwa potensi tanaman obat sangat luas dan tidak terbatas pada satu golongan tertentu (Muna, 2023).

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa senyawa aktif dapat memengaruhi tidak hanya satu target protein, tetapi juga beberapa jalur biologis lainnya. Hal ini memperkuat konsep bahwa tanaman obat bekerja secara multitarget, yang dapat memberikan efek terapeutik yang lebih kompleks dibandingkan senyawa sintesis tunggal (Muna, 2023).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur, tanaman obat terbukti memiliki potensi yang signifikan dalam memengaruhi ekspresi dan aktivitas reseptor ACE-1 dan ACE-2 melalui kandungan senyawa bioaktifnya. Senyawa seperti flavonoid dan terpenoid mampu berinteraksi dengan ACE-2, baik melalui penghambatan langsung terhadap aktivitas enzim maupun dengan mengganggu proses masuknya virus ke dalam sel inang. Selain itu, senyawa tersebut juga berperan dalam menghambat replikasi virus serta memodulasi respons imun dan inflamasi.

Flavonoid menjadi salah satu senyawa yang paling banyak diteliti karena memiliki mekanisme kerja yang luas, mulai dari aktivitas antivirus hingga antiinflamasi. Di sisi lain, terpenoid juga menunjukkan potensi yang tidak kalah penting sebagai inhibitor ACE-2 dengan karakteristik farmakokinetik yang baik. Berbagai pendekatan penelitian, baik *in silico*, *in vitro*, maupun kajian literatur, menunjukkan hasil yang konsisten terkait kemampuan senyawa tanaman dalam menargetkan ACE-2 sebagai bagian dari mekanisme terapi.

Jadi, seluruh tanaman obat memiliki peluang besar untuk dikembangkan sebagai alternatif atau terapi komplementer dalam mengatasi penyakit yang berkaitan dengan sistem renin-angiotensin dan infeksi virus, termasuk COVID-19. Namun, sebagian besar penelitian masih berada pada tahap awal, sehingga diperlukan studi lanjutan, khususnya *in vivo* dan uji klinis, untuk memastikan efektivitas dan keamanannya secara lebih mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

Abubakar MB, Usman D, El-Saber Batiha G, Cruz-Martins N, Malami I, Ibrahim KG, Abubakar B, Bello MB, Muhammad A, Gan SH, Dabai AI, Alblihed M, Ghosh A, Badr RH, Thangadurai D & Imam MU. (2021): Natural Products Modulating Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as Potential COVID-19 Therapies. *Front Pharmacol.* 3 (12) :629935.

- AFIFAH, H., RACHMAWATI, E., HOLIDAH, D., NORCAHYANTI, I & DEWI, I. P. (2024): KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RS X KABUPATEN JEMBER. *Jurnal Farmasi*. 6(2): 131-135.
- Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM & Al-Mssallem MQ. (2022): Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 27(9): 2901.
- Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F & Rohmayanti, T. (2023): Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Jurnal Agroindustri Halal*. 9(1): 74-81.
- Goorani S, Zangene S & Imig JD. (2024): Hypertension: A Continuing Public Healthcare Issue. *Int J Mol Sci*. 26(1):123.
- Liu, X., Raghuvanshi, R., Ceylan, F. D & Bolling, B. W. (2020): Quercetin and Its Metabolites Inhibit Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Activity. *J. Agric. Food Chem*. 68 (47): 13982–13989.
- Muchtaridi, M., Fauzi, M., Ikram, N., Gazzali, A & Wahab, H. (2020): Flavonoid Alami Sebagai Potensi Ingibitor Angiotensin-Converting Enzim 2 untuk Anti-SARS-Cov-2. *Jurnal Molekul*. 25 (17), 3980.
- Muna, P. (2023): PROFIL SENYAWA TERPENOID KALUS GAHARU *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke HASIL ELISITASI ASAM SALISILAT DAN POTENSINYA SEBAGAI INHIBITOR ACE-2. *Universitas Gadjah Mada*. 1(1): 13-14.
- Roy A, Khan A, Ahmad I, Alghamdi S, Rajab BS, Babalghith AO, Alshahrani MY, Islam S & Islam MR. (2022): Flavonoids a Bioactive Compound from Medicinal Plants and Its Therapeutic Applications. *Biomed Res Int*. 6 (2022): 5445291.
- Villagrán-Andrade KM, Núñez-Carro C, Blanco FJ & de Andrés MC. (2024): Epigenomika Nutrisi: Senyawa Diet Bioaktif dalam Regulasi Epigenetik Osteoarthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 17 (9): 1148.
- Yang JY, Ma YX, Liu Y, Peng XJ & Chen XZ. (2023): A Comprehensive Review of Natural Flavonoids with Anti-SARS-CoV-2 Activity. *Molecules*. 28(6): 2735.