

REVIEW: PENDEKATAN METABOLOMIK DALAM EKSPLORASI TANAMAN ANTIHIPERTENSI: PROFIL SENYAWA BIOAKTIF DAN PERUBAHAN METABOLIT ENDOGEN

Intan Khoirunnisa*, Patonah

Informasi Penulis

Fakultas Farmasi, Universitas
Bhakti Kencana Bandung

***Korespondensi**

Email: *intannkhn92@gmail.com

ABSTRAK

Teknik metabolomik merupakan suatu strategi analisis yang mendukung penemuan obat berbasis bahan alam, termasuk untuk antihipertensi. Artikel ini bertujuan untuk meninjau berbagai teknik dan pendekatan metabolomik yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif dalam tanaman obat, serta dua pendekatan utama dalam penerapannya: (1) profiling metabolit tanaman untuk mengidentifikasi biomarker senyawa bioaktif, dan (2) analisis perubahan metabolit endogen pada sampel biologis dari model hipertensi setelah perlakuan dengan tanaman hipertensi. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci yang relevan. Fokus utama tinjauan ini adalah pada metode analisis yang digunakan seperti LC-MS, NMR, dan HPLC, strategi pengolahan data seperti PCA, PLS-DA, dan OPLS, serta integrasi teknik metabolomik dalam validasi dan eksplorasi senyawa antihipertensi dari tumbuhan. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa teknik metabolomik memberikan kontribusi signifikan dalam mempercepat penemuan obat berbasis alam melalui identifikasi biomarker, dan penelusuran mekanisme kerja melalui jalur perubahan endogen yang terlibat.

Kata Kunci: Biomarker, Hipertensi, Kemometrik, Metabolomik, Profil Metabolit

REVIEW: METABOLOMICS APPROACH IN EXPLORATION OF ANTIHYPERTENSIVE PLANTS: PROFILE OF BIOACTIVE COMPOUNDS AND CHANGES IN ENDOGENOUS METABOLITES

ABSTRACT

Metabolomic techniques represent an analytical strategy that supports the discovery of natural product-based drugs, including antihypertensive agents. This article aims to review various metabolomic techniques and approaches used to identify and characterize bioactive compounds in medicinal plants, highlighting two primary strategies: (1) plant metabolite profiling to identify potential bioactive biomarkers, and (2) analysis of endogenous metabolite changes in biological samples from hypertensive models treated with plant-based interventions. Literature was searched through databases such as PubMed and Google Scholar using relevant keywords. This review focuses on analytical methods such as LC-MS, NMR, and HPLC, data processing strategies including PCA, PLS-DA, and OPLS, and the integration of metabolomic techniques in the validation and exploration of plant-derived antihypertensive compounds. The findings demonstrate that metabolomic approaches significantly contribute to accelerating natural drug discovery by identifying biomarkers and elucidating mechanisms of action through related endogenous metabolic pathways.

Keywords: Biomarkers, Hypertension, Chemometrics, Metabolomic, Metabolite Profiling

PENDAHULUAN

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik diatas 140 mmHg dan diastolik diatas 90 mmHg. Kondisi hipertensi menjadi beban global serius karena dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular sampai kematian. Menurut laporan global WHO pada tahun 2023 menyebutkan bahwa hanya 54% dari orang dewasa dengan hipertensi yang dapat didiagnosis, 42% dari kelompok tersebut menerima pengobatan dan 21% yang kelompok tersebut hipertensinya terkontrol. Data terbaru menunjukkan bahwa masalah hipertensi jauh lebih serius dari yang diperkirakan. Hal ini menyoroti kesenjangan besar dalam penanganan penyakit kronis ini, sehingga perlu adanya peningkatan kesadaran dan pengelolaan untuk penyakit hipertensi (Kario *et al.* 2024, Mancia *et al.* 2023).

Pendekatan komprehensif diperlukan untuk pasien hipertensi seperti penggunaan obat-obatan dan modifikasi gaya hidup meliputi olahraga teratur, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, dan menjaga pola makan sehat dengan target konsumsi buah dan sayur minimal 400 gram per hari, mengurangi asupan garam, dan membatasi lemak. Diet sehat ini harus mencakup berbagai makanan seperti buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, dan sumber protein nabati dan hewani (Kario *et al.* 2024). Namun, tantangan utama dalam pengelolaan hipertensi adalah kepatuhan pasien terhadap perubahan gaya hidup dan potensi efek samping obat-obatan. Sehingga, diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman dan efektif.

Penggunaan bahan alam menjadi solusi alternatif untuk pengobatan penyakit dan meminimalkan risiko efek samping. Cukup banyak bahan alam yang teruji secara klinis dapat mengelola hipertensi, diantaranya Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*, Lin), Belimbing Manis (*Averrhoa carambola*, Linn), Teh Hijau (*Camellia sinensis*), Bawang Putih (*Allium sativum*, Linn), Melon (*Cucumis melo*), dan Mentimun (*Apium graveolens*, Lin) (Vera and Yanti 2020, Yuniarto *et al.* 2023, Rad *et al.* 2022). Komponen kimia spesifik dalam tumbuhan, yang dikenal sebagai metabolit, memberikan potensi besar sebagai terapi penyakit. Sehingga sangat penting untuk mengungkapkan keragaman kimiawi dalam tumbuhan secara

komprehensif. Selain itu, penggunaan bahan alam untuk hipertensi ini perlu dibuktikan secara ilmiah menggunakan suatu metode yang terarah yang dapat memberikan bukti ilmiah bahwa bahan alam tersebut bisa digunakan sebagai antihipertensi.

Metabolomik merupakan metode yang cukup baik digunakan dalam penelitian tanaman. Metabolomik mempunyai kemampuan untuk menganalisis ribuan metabolit secara simultan. Sehingga dapat memberikan informasi terkait dengan keragaman kimiawi dari dalam tumbuhan (Abdelhafez *et al.* 2020). Metabolomik akan memberikan informasi tentang perubahan metabolit pada tingkat kimia dan biologis. Hal ini digunakan untuk mengetahui mengetahui mekanisme tanaman obat dalam berbagai penyakit salah satunya hipertensi (Kordalewska dan Markuszewski 2015). Penggunaan metode metabolomik ini memberikan keuntungan karena menyediakan data yang sangat akurat dan komprehensif mengenai berbagai kelas dan profil senyawa kimia. Selain itu, metode ini memungkinkan memberikan gambaran terkait mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut dalam tanaman secara menyeluruh, sejalan dengan sifat holistik sistem biologis tanaman kemudian dihubungkan dengan profil organisme yang diobati oleh tanaman tersebut (Feng *et al.* 2019).

Teknik metabolomik memerlukan instrumen yang canggih dan dapat memberikan kuantifikasi serta identifikasi metabolit spesifik secara tepat seperti penggunaan spektrometri dan kromatografi (Kumar *et al.* 2024). Metode tersebut banyak digunakan oleh para peneliti untuk mengungkapkan komponen kimia dalam tanaman dan hubungannya dengan aktivitas farmakologis.

Artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan terkait dengan teknik-teknik metabolomik yang digunakan dalam penelitian berbasis tanaman, khususnya pada studi yang berkaitan dengan hipertensi. Hal ini dilakukan untuk mengilustrasikan peran metabolomik dalam menjelaskan integrasi senyawa kimia dalam bahan alam dengan aktivitas farmakologi dalam hal ini hipertensi sehingga mendukung penemuan obat baru yang lebih cepat dan efisien.

METODE

Strategi pencarian literatur dilakukan menggunakan basis data PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan Mendeley dengan kata kunci yang digunakan antara lain: “*metabolomics*”, “*hypertension*”, “*medicinal plants*”, dan “*natural product*” yang dikombinasikan menggunakan operator Boolean “AND” dan “OR”. Kriteria inklusi dalam kajian ini meliputi: (1) artikel yang dipublikasikan pada rentang tahun 2014-2024, (2) artikel original atau hasil penelitian, (3) studi eksperimental *in vitro*, *in vivo*, atau klinis yang menggunakan teknik metabolomik untuk mengevaluasi tanaman yang berpotensi sebagai hipertensi. Artikel yang hanya membahas aspek klinis hipertensi tanpa melibatkan pendekatan metabolomik, serta studi yang tidak relevan dengan topik bahan alam, dieksklusikan dari kajian artikel.

Proses seleksi dilakukan melalui beberapa tahap, dimulai dari penyaringan judul dan abstrak, kemudian isi lengkap artikel dievaluasi. Setiap artikel yang memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam tabel ringkasan untuk dianalisis lebih lanjut berdasarkan jenis tanaman yang dikaji, teknik metabolomik yang digunakan, serta temuan metabolit utama yang terkait dengan efek antihipertensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Teknik metabolomik merupakan suatu teknik yang menjanjikan dan menjadi ketertarikan para peneliti salah satunya di bidang farmasi. Beberapa peneliti memanfaatkan teknik metabolomik ini untuk melakukan penelitian yang beragam, seperti memodifikasi genetik tanaman, mendeteksi berbagai penyakit, menentukan senyawa biomarker, serta mempelajari pertumbuhan sel-sel peroksisom dan kematian sel kanker (Gao *et al.* 2022, Pratami *et al.* 2025, Zhang *et al.* 2023). Metabolomik bertujuan untuk melakukan profil metabolit secara komprehensif dan simultan pada tingkat seluler dan organisme (Kordalewska and Markuszewski 2015).

Jenis Teknik Analisis Metabolomik

Penentuan metabolit yang kompleks dalam sampel tanaman atau matriks biologis memerlukan teknik

dan instrumen yang canggih, mempunyai akurasi yang tinggi dan sensitivitas yang tinggi. Beberapa instrumen yang digunakan dalam metode metabolomik yang banyak digunakan di antaranya:

a. *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR)

Spektroskopi NMR merupakan teknik analisis yang komprehensif, dapat melakukan kuantifikasi akurat terhadap seluruh spektrum metabolit dalam cairan biologis, ekstrak sel, dan jaringan tanpa memerlukan preparasi sampel yang rumit (Markley *et al.* 2017). Dengan kelebihan otomatisasi, reproduibilitas, keandalan dan kecepatan yang tinggi, instrumen ini banyak digunakan dalam bidang metabolomik karena memungkinkan untuk analisis metabolit secara cepat dan akurat (Yoon *et al.* 2020). NMR memiliki kemampuan dalam membedakan senyawa isomerik, termasuk isotopomer atau lebih sederhana yaitu membedakan senyawa yang memiliki massa yang sama tapi komposisinya sedikit berbeda (Markley *et al.* 2017). Penerapan NMR dalam metabolomik sangat luas, mencakup diagnosis penyakit, evaluasi efektivitas terapi farmakologis, deteksi adulterasi pangan, serta analisis jalur biokimia yang terganggu akibat mutasi genetik, penuaan, nutrisi, aktivitas fisik, atau faktor lingkungan. Ma *et al.* (2021) mengaplikasikan metode NMR dalam penelitiannya dan menunjukkan bahwa NMR dapat memberikan informasi mengenai metabolit yang terkandung dalam sampel serta perubahan metabolitnya setelah sampel tersebut mendapat perlakuan.

b. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

HPLC merupakan instrumen yang cukup canggih dan dapat mengidentifikasi seluruh metabolit secara kualitatif dan kuantitatif (Wahid *et al.* 2022). Dalam teknik metabolomik, HPLC sering digunakan untuk analisis *fingerprint*, membedakan komponen analit dari sampel yang sama sehingga diketahui khasnya dari sampel yang disebut *fingerprint* (Vahedi *et al.* 2018)

c. *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC)

UPLC merupakan instrumen yang paling banyak digunakan dalam temuan kali ini. Metode ini

banyak digunakan karena mampu mengidentifikasi metabolit dalam sampel yang kompleks dengan kadar analit yang rendah, dapat melakukan analisis simultan, presisi dan akurasi tinggi, reproduktivitasnya tinggi, dan persiapan sampel tanpa derivatisasi. Pemisahan yang dilakukan dalam UPLC memungkinkan elusi metabolit masuk melalui urutan hidrofobisitas. Jenis metabolit ditentukan dengan membandingkan waktu yang dibutuhkan metabolit untuk melewati kolom kromatografi (waktu retensi) dan pola pecahan molekulnya (spektrum massa) dengan data referensi (Salem *et al.* 2020) UPLC dapat mendeteksi beberapa jenis metabolit secara simultan dalam waktu yang singkat. Hasilnya tergambar dalam kromatogram dimana intensitas puncak khas dari sampel menunjukkan senyawa metabolit dan konsentrasinya (Feng *et al.* 2019).

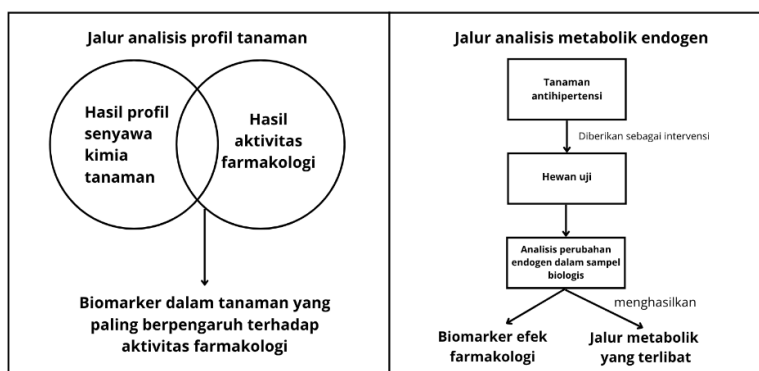
d. *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS)*

Analisis metabolomik menggunakan spektrometri massa (MS) sangat sensitif dan akurat dalam mengidentifikasi berbagai jenis metabolit. Namun, metode ini membutuhkan persiapan sampel yang teliti dan pengembangan metode analisis yang baik. Di antara berbagai teknik MS, LC-MS adalah yang paling populer karena mampu memisahkan senyawa-senyawa yang kompleks mengurangi interferensi, dan meningkatkan sensitivitas serta kualitas data (Naz *et al.* 2014). Analisis menggunakan LC-MS menunjukkan hasil komponen metabolit yang dilihat berdasarkan nilai m/z nya, setiap jenis metabolit yang berhasil diidentifikasi dan diukur akan diplotkan sebagai satu titik dalam sebuah diagram jaringan molekuler (Saeed *et al.* 2022)

e. *High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS)*
HRMS telah menjadi metode andalan dalam bidang proteomik dan metabolomik. Analisis menggunakan instrumen ini mampu mengidentifikasi dan mengukur ribuan molekul dalam sampel biologis secara simultan. HRMS memberikan data yang akurat, sensitivitas tinggi, dan akuisisi data yang cepat (Lai *et al.* 2024). HRMS merupakan teknik analitik yang efektif dalam studi metabolomik untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif tanaman obat. Teknik ini dapat mendeteksi lebih dari 100 metabolit, menunjukkan kemampuan HRMS dalam mendeteksi senyawa minor yang berpotensi sebagai biomarker farmakologis. Dengan akurasi tinggi, HRMS menjadi metode unggulan dalam pendekatan *untargeted* metabolomik untuk eksplorasi tanaman obat (El-Shiekh *et al.* 2020, Salem *et al.* 2022).

Arah Pendekatan Metabolomik dalam Studi Hipertensi

Teknik metabolomik memberikan pendekatan holistik dalam memahami aktivitas biologis tanaman terhadap hipertensi melalui dua jalur utama. Pertama, pendekatan ini memungkinkan eksplorasi menyeluruh terhadap profil metabolit tanaman yang memiliki potensi efek antihipertensi. Teknik metabolomik seperti LC-MS atau UPLC dapat digunakan untuk mengidentifikasi kumpulan senyawa metabolit dalam tanaman kemudian dianalisis untuk menemukan biomarker spesifik, yaitu senyawa yang paling berkontribusi terhadap aktivitas biologis yang diamati (Li *et al.* 2020, Salem *et al.* 2020, Xiao *et al.* 2022). Identifikasi biomarker ini potensial sebagai dasar dalam pengembangan obat atau standarisasi ekstrak herbal (Gambar 1).



Gambar 1. Perbedaan jalur analisis metabolomik

Kedua, metabolomik juga dapat digunakan untuk mengevaluasi perubahan profil metabolit dalam sampel biologis, seperti serum, urin, atau jaringan hewan uji hipertensi yang telah diberikan perlakuan dengan tanaman obat. Dari pendekatan ini dapat diidentifikasi metabolit endogen yang mengalami perubahan signifikan sebagai respons terhadap perlakuan, sehingga memberikan gambaran jalur metabolik yang terpengaruh dan memperkuat bukti efek farmakologis tanaman tersebut (Sun *et al.* 2023a, Tian *et al.* 2020).

Jalur Analisis Profil Tanaman

Tabel 1 menyajikan rangkuman studi metabolomik pada tanaman yang berpotensi sebagai agen antihipertensi. Keempat penelitian ini menggunakan pendekatan *untargeted* metabolomik dengan kombinasi instrumen kromatografi-massa-spektrometri (GC-MS, UPLC-MS, hingga HRMS) dan analisis kemometrik.

Pemilihan metode seperti ini mempengaruhi jenis metabolit yang teridentifikasi, misalkan pada GC-MS dalam studi yang dilakukan oleh Pratami *et al.* (2025), mendeteksi senyawa volatil seperti *phytol* dan *4-hydroxy-3-nitocoumarin*, sementara UPLC-MS dan HRMS mengidentifikasi senyawa polar dan kompleks seperti asam organik turunan sitrat dan flavonoid (Ibrahim *et al.* 2022, Salem *et al.* 2020).

Dilihat dari jenis metabolit yang berulang, senyawa seperti asam linoleat, asam ferulat, dan naringin muncul lebih dari satu studi. Asam linoleat dan palmitoleat yang merupakan asam lemak tak jenuh memiliki peran dalam modulasi tekanan darah melalui efek diuretik dan antiinflamasi (Ibrahim *et al.* 2022, Li *et al.* 2020). Sementara itu, flavonoid seperti naringin dan kaempferol dilaporkan mampu menghambat enzim ACE, serta memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Salem *et al.* 2020).

Tabel 1. Penelitian metabolomik melalui pendekatan analisis profil tanaman

Author	Tanaman	Metode	Metabolit utama	Mekanisme hipertensi yang didapatkan
Pratami <i>et al.</i> (2025)	Mukia javanica	Instrumen: GC-MS Kemometrik: PCA	Hexadecanoid acid, oleic acid, phytol, 13-tetradecent-acetate, 4-hydroxy-3-nitrocoumarin	Antihipertensi, antioksidan
Ibrahim <i>et al.</i> (2022)	Spesies Astragalus (Astragalus glycyphyllos, dan Radix astragali	Instrumen: UPLC/MS Kemometrik: PCA, OPLS	Metil ester, asam linoleat, asam ferulat, dan naringin.	Diuretik
Li <i>et al.</i> (2020)	Plantago asiatica L.	Instrument: LC-MS, UPLC-Q-TOF/MS Kemometrik: PCA, OPLS-DA	Asam linoleat, asam palmitoleat, liso fosfatidilkolin, 1-liso-2-arakidonoil-fosfatidat, dan asam linoleaidat	Diuretik
El-Shiekh <i>et al.</i> (2020)	Jasminum grandiflorum subsp.	Instrumen: UPLC-HRMS	Secoiridoid, glikosida propanoid, fenolat, lignan, flavonoid, triterpene.	Menghambat ACE, menghambat renin
Salem <i>et al.</i> (2022)	Hibiscus sabdariffa L.	Instrumen: UPLC-HRMS Kemometrik: PCA, OPLS-DA	Asam ferulat, asam klorogenat, kaempferol, dan asam organik turunan sitrat	ACE inhibitor

Dari sisi mekanisme aksi, tiga studi mengarah pada efek diuretik sebagai mekanisme utama penurunan tekanan darah, sedangkan satu studi menunjukkan potensi sebagai inhibitor enzim ACE. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan metabolomik

pada tanaman cenderung menghasilkan senyawa yang bekerja melalui berbagai jalur fisiologis, dan tidak hanya terbatas pada satu target molekuler saja.

Jalur Analisis Metabolit Endogen

Pendekatan metabolomik kedua yaitu berfokus pada evaluasi respon biologis organisme terhadap pemberian tanaman obat yang memiliki potensi sebagai antihipertensi. Sampel biologis yang dianalisis meliputi plasma darah, urin, dan jaringan. Sampel tersebut kemudian dianalisis menggunakan berbagai teknik metabolomik yang hasilnya memungkinkan identifikasi metabolit endogen yang berubah secara signifikan, sehingga dapat dipetakan jalur metabolik yang terlibat sebagai efek antihipertensi dari tanaman tersebut. Hasil analisis metabolomik jalur analisis metabolit endogen dapat dilihat pada Tabel 2.

Secara umum, terdapat kecenderungan bahwa pemberian ekstrak tanaman menghasilkan

perbaikan profil metabolit yang terkait dengan metabolisme asam amino, lipid, purin, dan gliserofosfolipid yang mana ini merupakan jalur yang berperan dalam patofisiologi hipertensi. Studi yang dilakukan oleh Gao *et al*, (2022) dan Feng *et al*, (2019) memberikan hasil yang sejalan dimana pemberian tanaman spesies *Uncaria* menunjukkan kemampuan dalam meregulasi metabolit endogen seperti asam linoleat, asam lemak esensial, dan purin, yang dapat menurunkan stres oksidatif dan menstabilkan tekanan darah. Penurunan metabolit seperti inositol fosfat dan purin juga teridentifikasi dengan teknik metabolomik UPLC dan LC-MS, yang menunjukkan kemungkinan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan dari tanaman tersebut.

Tabel 2. Penelitian metabolomik melalui pendekatan analisis metabolit endogen

Author	Tanaman	Metode	Metabolit utama	Mekanisme hipertensi yang didapatkan
Wang <i>et al</i> , (2021)	<i>Cynara scolymus</i>	Instrumen: HPLC Sampel: plasma darah Kemometrik: OPLS-DA	Guanin, metilnikotinamida, asam p-aminobenzoat, uridin, adenosin monofosfat, asam metil maloat	mengurangi stress oksidatif, metabolisme purin, nikotinat dan nicotinamida
Feng <i>et al</i> , (2019)	<i>Uncaria</i>	Instrumen: UPLC Sampel: urin tikus Kemometrik: OPLS-DA	Pantothenic acid, riboflavin, suberic acid, inosine, methylglutaric acid, hydroxyphenyllactate, 4-pyroxide acid	metabolisme b-alanine, riboflavin, asam lemak, inositol fosfat, tirosin, vitamin B, asam lemak, dan purin
Yoon <i>et al</i> , (2020)	<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	Instrumen: NMR Sampel: serum darah tikus Kemometrik: OPLS-DA	Asetat, alanin, arginin, asparagin, betain, cholin, glutamate, glutamine	Menghambat pembentukan ACE
Sun <i>et al</i> , (2023)	<i>Fructus Tribuli</i>	Instrumen: UHPLC/MS Sampel: plasma darah tikus Kemometrik: PCA, OPLS-DA	Terrestrosin K, hecogenin, glucopyranosy, furostan, galactopyranoside, terrestroside B, tigogenin, tribufurosida	pengaturan metabolisme gliserofosfolipid dan metabolisme asam arakidonat.
Ma <i>et al</i> , (2021)	<i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt	Instrumen: NMR Sampel: Plasma dan urin tikus Kemometrik: PCA, PLS-DA	Isoleusin, kreatinin, b-glukosa, aseton, asam malat, taurin, dan alantonin	regulasi metabolisme asam piruvat dan metabolisme taurin
Gao <i>et al</i> , (2022)	<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq).	Instrumen: LC-MS Sampel: plasma darah tikus Kemometrik: OPLS-DA	Epoxyeicosatrienoic acid, hydroxyeicosatetraenoic acid, dihydroxyeicosatetraenoic acid, leukotriene dan prostaglandin	reorganisasi jaringan metabolisme gliserofosfolipid, metabolisme asam linoleat, metabolisme asam arakidonat

Author	Tanaman	Metode	Metabolit utama	Mekanisme hipertensi yang didapatkan
Tian <i>et al</i> , 2020b)	Uncaria	Instrumen: UPLC-MS Sampel: jaringan hati tikus Kemometrik: PCA, OPLS-DA	a-linoleic acid, linoleic acid, glucose 1-phosphat	Meningkatkan metabolisme lipid dan asam lemak
Y. Zhang <i>et al</i> , 2024)	Achyranthes bidentata Blume dan Paeonia lactiflora Pall	Instrumen: LC-MS Sampel: jaringan jantung dan miokardium tikus Kemometrik: PCA	beta-Alanyl-L-lysine, Valyl-Valine, Glycylleucine, Tetradecanoylcarnitine, Stearoylcarnitine, L-Palmitoylcarnitine dan clostridium	Meningkatkan metabolisme lipid dan asam amino.

Beberapa tanaman seperti *Acanthopanax* dan *Jasminum grandiflorum* terbukti menekan aktivitas enzim ACE dan renin, yang berperan dalam sistem renin angiotensin-aldosteron (RAAS), yang merupakan suatu jalur utama dalam regulasi tekanan darah. Hal ini mendukung bahwa bahan alam tidak hanya bekerja secara pasif tetapi juga mempengaruhi jalur regulator tekanan darah secara langsung (Yoon *et al.* 2020).

Sementara itu, studi pada *Achyranthes bidentata* dan *Paeonia lactiflora* memperlihatkan perubahan metabolit jaringan jantung dan miokard yang terkait dengan perbaikan metabolisme lipid dan asam amino (Zhang *et al.* 2024). Ini menunjukkan bahwa tanaman juga berpotensi sebagai agen pelindung jantung (*cardioprotective*), bukan hanya sebagai antihipertensi.

Dari beberapa hasil tersebut menunjukkan bahwa teknik metabolomik tidak hanya mampu memetakan efek sistemik tanaman obat terhadap hipertensi, tetapi juga memberikan wawasan terkait dengan jalur metabolik endogen yang terlibat. Hal ini memberikan pemahaman terkait mekanisme aksi, dan membuka potensi identifikasi biomarker antihipertensi.

Komparasi Sampel Analisis

Pemilihan sampel yang digunakan dalam analisis metabolomik menggunakan jalur analisis metabolik endogen harus dapat merepresentasikan seluruh komponen metabolit yang berkaitan dengan kondisi yang diamati. Dari beberapa literatur mengenai metabolomik hipertensi diketahui bahwa sampel urin dan darah merupakan sampel yang paling banyak digunakan.

a. Urin

Sampel urin digunakan karena pengambilan sampel yang mudah, dapat merepresentasikan metabolit dalam sistem biologis secara keseluruhan, namun komposisinya tidak lebih kompleks jika dibandingkan dengan darah. Selain itu, sampel urin juga hanya merepresentasikan periode metabolisme sistemik dalam beberapa waktu sehingga tidak bisa digunakan dalam skala waktu yang singkat (Nikolic *et al.* 2014).

b. Plasma darah

Dibandingkan dengan urin, sampel darah atau serum lebih kompleks dalam merepresentasikan sampel biologis secara keseluruhan. Bahkan, sampel darah hampir dapat merepresentasikan perubahan metabolisme jaringan secara langsung. Namun, penggunaan sampel ini dalam analisis menggunakan spektrometri massa memerlukan teknik deproteinasi (Nikolic *et al.* 2014)

c. Jaringan tubuh

Sampel dari jaringan digunakan karena merupakan sumber daya yang bagus untuk menemukan target potensial dan mendukung keputusan klinis seperti diagnosis, terapi penyakit dan hipotesis mekanisme pengobatan penyakit (Esteva-Socias *et al.* 2019).

Analisis Kemometrik

Sebagian besar studi yang dianalisis baik dari jalur profil tanaman maupun metabolit endogen, dalam segi analisis data metabolomiknya mengintegrasikan teknik kemometrik, terutama *Principal Component Analysis* (PCA) dan *Orthogonal Partial Least Square Discriminant Analysis* (OPLS-DA), dalam pemisahan kelompok

data yang kompleks secara statistik dan visual. Analisis kemometrik membantu mengidentifikasi metabolit-metabolit utama yang berkontribusi terhadap efek antihipertensi. Sebagai contoh, studi oleh Gao *et al.*, 2022) dan Salem *et al.*, 2020) menggunakan OPLS-DA untuk membedakan kelompok hipertensi dan normal, serta mengevaluasi signifikansi metabolit berdasarkan nilai VIP (*Variable Importance in Projection*).

a. Principal Component Analysis (PCA)

PCA adalah teknik yang digunakan untuk menyederhanakan data yang kompleks dengan mengurangi jumlah variabel yang saling berhubungan. Proses ini dilakukan dengan mengubah variabel-variabel asli menjadi variabel baru yang disebut komponen utama (PCs) yang tidak saling berkorelasi dan disusun berdasarkan tingkat variasi yang mereka tangkap. Sehingga komponen utama yang dibuat dapat mewakili sebagian besar informasi yang terkandung dalam data asli (Mishra *et al.* 2017). Studi oleh Sun *et al.*, 2023) dan Tian *et al.*, 2020) menggunakan PCA untuk memvisualisasikan pemisahan alami antar kelompok kontrol, hipertensi, dan perlakuan, serta untuk mendeteksi *outlier* dalam data metabolit serum maupun jaringan.

b. Partial Least Square (PLS)

PLS merupakan teknik multivariat yang digunakan untuk membandingkan hubungan antara beberapa variabel respons dan variabel penjelas. Dalam analisis metabolomik, PLS biasa digunakan untuk melihat pengaruh karakteristik senyawa yang diprediksi terhadap bioaktivitasnya. Sebagai pendekatan yang lebih terarah, Partial Least Square-Discriminant analysis (PLS-DA) diterapkan untuk mengidentifikasi metabolit yang paling berkontribusi terhadap perbedaan antar kelompok. Berdasarkan studi Ma *et al.*, 2021) PLS-DA digunakan untuk memilah metabolit yang relevan dengan efek antihipertensi, menghasilkan nilai *Variable Importance in Projection* (VIP) yang digunakan sebagai dasar seleksi biomarker. Lebih lanjut, *Orthogonal* PLS-DA digunakan untuk meningkatkan interpretabilitas data dengan memisahkan variasi yang berkaitan langsung dengan klasifikasi dari variasi ortogonal yang tidak relevan. Dalam konteks ini, OPLS-DA memungkinkan identifikasi metabolit endogen

yang berubah signifikan akibat perlakuan tanaman. Teknik ini juga menghasilkan S-plot yang membantu memvisualisasikan metabolit yang paling berperan dalam membedakan kelompok (Ibrahim *et al.* 2022, Sun *et al.* 2023).

Tantangan Penelitian Metabolomik

Penelitian berbasis metabolomik menjadi tantangan besar bagi para peneliti karena studi ini sangat kompleks dan tidak sederhana. Jumlah metabolit dari satu sampel cukup banyak sehingga memerlukan teknik yang canggih untuk identifikasinya. Selain itu, kandungan metabolit antar sampel kemungkinan berbeda sehingga perlu pemahaman yang lebih mengenai studi metabolomik ini sehingga tidak terjadi kesalahan penentuan hasil identifikasi.

Untuk mengetahui mekanisme tanaman obat dalam mengobati hipertensi dibutuhkan sampel biologis. Hal ini menjadi salah satu tantangan yang signifikan dimana matriks biologis seperti darah, urin, atau jaringan, mengandung ribuan metabolit yang berbeda-beda. Heterogenitas ini membuat persiapan sampel menjadi sangat krusial. Kontaminasi dari lingkungan atau reagen dapat mempengaruhi hasil analisis. Selain itu kestabilan metabolit dalam sampel juga perlu diperhatikan, karena beberapa metabolit bersifat tidak stabil dan mudah terdegradasi oleh faktor lingkungan seperti suhu, cahaya, dan pH. Oleh karena itu, penanganan sampel harus dilakukan dengan sangat hati-hati.

Kemudian dari segi metode yang digunakan, penelitian berbasis metabolomik membutuhkan instrumen yang canggih sehingga menghasilkan data yang optimal. Penggunaan instrumen ini memerlukan biaya yang cukup mahal termasuk biaya perawatan dan kalibrasi instrumen. Selain instrumen, tentu ada juga biaya yang dibutuhkan untuk reagen yang digunakan dalam persiapan sampel analisis. Sehingga persiapan dari segi biaya untuk melakukan penelitian ini perlu diperhatikan.

Meskipun penelitian metabolomik dihadapkan pada sejumlah tantangan di atas, potensi aksinya dalam dunia farmasi sangatlah menjanjikan. Metabolomik menawarkan pendekatan yang komprehensif untuk memahami mekanisme aksi obat, mengidentifikasi biomarker penyakit, dan

menemukan potensi tanaman hipertensi yang lebih efektif dan aman.

KESIMPULAN

Dari tinjauan diatas, dapat diambil kesimpulan bahwa penelitian mengenai potensi tanaman sebagai agen antihipertensi telah banyak dilakukan menggunakan teknik metabolomik. Pendekatan metabolomik berperan penting dalam mengidentifikasi senyawa tanaman yang berpotensi sebagai antihipertensi melalui analisis biomarker dari profil tanaman dan pemetaan jalur biologis melalui analisis metabolit endogen yang terlibat. Teknik ini didukung dengan analisis kemometrik, memungkinkan eksplorasi senyawa bioaktif serta pemahaman mekanisme kerja secara lebih mendalam, baik dari sisi kandungan tanaman maupun respons metabolit endogen pada model hipertensi. Integrasi kedua pendekatan ini memperkuat dasar ilmiah dalam pengembangan kandidat fitofarmaka berbasis tanaman. Namun, masih terdapat beberapa tantangan dalam penerapan metabolomik untuk penemuan obat alami seperti kompleksitas sampel, ketersediaan instrumen canggih, dan biaya yang cukup mahal.

DAFTAR PUSTAKA

Abdelhafez OH, Othman EM, Fahim JR, Desoukey SY, Pimentel-Elardo SM, Nodwell JR, Schirmeister T, Tawfike A, Abdelmohsen UR, 2020, Metabolomics analysis and biological investigation of three Malvaceae plants, *Phytochemical Analysis* 31(2): 204–214, doi: 10.1002/pca.2883.

El-Shiekh RA, Saber FR, Abdel-Sattar EA, 2020, In vitro anti-hypertensive activity of *Jasminum grandiflorum* subsp. *floribundum* (Oleaceae) in relation to its metabolite profile as revealed via UPLC-HRMS analysis. *Journal of Chromatography B* 1158:122334, doi: 10.1016/j.jchromb.2020.12234.

Esteva-Socias M, Artiga MJ, Bahamonde O, Belar O, Bermudo R, Castro E, Escámez T, Fraga M, Jauregui-Mosquera L, Novoa I, Peiró-Chova L, Rejón JD, Ruiz-Miró M, Vieiro-Balo P, Villar-Campo V, Zazo S, Rábano A, Villena C, 2019, In search of an evidence-based strategy for quality assessment of human tissue samples: report of the tissue Biospecimen Research Working Group of the Spanish Biobank

Network, *Journal of Translational Medicine*, 17(1): 370, doi: 10.1186/s12967-019-2124-8.

Feng Z, Hou J, Yu Y, Wu W, Deng Y, Wang X, Zhi H, Zhang L, Wu W, Guo, D, 2019, Dissecting the Metabolic Phenotype of the Antihypertensive Effects of Five *Uncaria* Species on Spontaneously Hypertensive Rats, *Frontiers in Pharmacology* 10, doi: 10.3389/fphar.2019.00845.

Gao L, Kong X, Wu W, Feng Z, Zhi H, Zhang Z, Long H, Lei M, Hou J, Wu W, Guo D, 2022, Dissecting the Regulation of Arachidonic Acid Metabolites by *Uncaria rhynchophylla* (Miq). *Miq. in Spontaneously Hypertensive Rats and the Predictive Target sEH in the Anti-Hypertensive Effect Based on Metabolomics and Molecular Docking*, *Frontiers in Pharmacology* 13, doi: 10.3389/fphar.2022.909631.

Ibrahim RS, El-Mezayen NS, El-Banna AA, 2022, Alleviation of liver cirrhosis and associated portal-hypertension by *Astragalus* species in relation to their UPLC-MS/MS metabolic profiles: a mechanistic study. *Scientific Reports* 12(1): 11884, doi: 10.1038/s41598-022-15958-1.

Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M, 2024, The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy, *Hypertension Research* 47(5): 1099–1102, doi: 10.1038/s41440-024-01622-w.

Kordalewska M, Markuszewski MJ, 2015, Metabolomics in cardiovascular diseases, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 113: 121–136, doi: 10.1016/j.jpba.2015.04.021.

Kumar N, Bharat JS, Kumar A, Jaitak V, 2024, Recent advancement in mass based plant metabolomics: techniques, tools, and analytical approaches, *Phytochemistry Reviews*, doi: 10.1007/s11101-024-10028-y.

Lai Y, Koelmel JP, Walker DI, Price EJ, Papazian S, Manz KE, Castilla-Fernández D, Bowden JA, Nikiforov V, David A, Bessonneau V, Amer B, Seethapathy S, Hu X, Lin EZ, Jbebli A, McNeil BR, Barupal D, Cerasa M, Miller GW, 2024, High-Resolution Mass Spectrometry for Human Exposomics: Expanding Chemical Space Coverage,

Environmental Science & Technology 58(29): 12784–12822, doi: 10.1021/acs.est.4c01156.

Li C, Wen R, Liu DW, Liu Q, Yan LP, Wu JX, Guo YJ, Li SY, Gong QF, Yu H, 2020, Diuretic Effect and Metabolomics Analysis of Crude and Salt-Processed Plantaginis Semen, *Frontiers in Pharmacology*: 11, doi: 10.3389/fphar.2020.563157.

Ma XF, Mao XM, Batur MM, Chen CL, Ma LN, Li LL, Ma XL, 2021, Investigation of *Coreopsis tinctoria* Nutt extracts in spontaneously hypertensive rats by an NMR-based metabolomic approach, *Int J Clin Exp Med* 14(12).

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca, A, Cornelissen, V, Cruickshank JK, Cunha PG, Kjeldsen SE, 2023, 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, *Journal of Hypertension* 41(12): 1874–2071, doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.

Markley JL, Brüschweiler R, Edison AS, Eghbalnia HR, Powers R, Raftery D, Wishart DS, 2017, The future of NMR-based metabolomics, *Current Opinion in Biotechnology* 43:34–40, doi: 10.1016/j.copbio.2016.08.001.

Naz S, Vallejo M, García A, Barbas C, 2014, Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics, *Journal of Chromatography A* 1353: 99–105, doi: 10.1016/j.chroma.2014.04.071.

Nikolic SB, Sharman JE, Adams MJ, Edwards LM, 2014, Metabolomics in hypertension, *Journal of Hypertension* 32(6):1159–1169, doi: 10.1097/HJH.000000000000168.

Pratami MP, Sujarwo W, Fendiyanto MH, Yuniati R, Kurniyanto IR, Widiayani N, Seleiman MF, Ali N, Anshori MF, 2025, Metabolite profiling of some organs and the potential of *Mukia javanica* as an antihypertension, *Frontiers in Sustainable Food Systems* 8, doi: 10.3389/fsufs.2024.1487446.

Rad, Shayani M, Moohebbati M, Mohajeri SA, 2022, Effect of celery (*Apium graveolens*) seed extract on hypertension: A randomized, triple-blind, placebo-controlled, cross-over, clinical trial, *Phytother Res* 36(7): 2889–2907, doi: 10.1002/ptr.7469.

Saeed A, Bashir K, Shah AJ, Qayyum R, Khan T, 2022, Antihypertensive Activity in High Salt-Induced Hypertensive Rats and LC-MS/MS-Based Phytochemical Profiling of *Melia azedarach* L. (Meliaceae) Leaves, *BioMed Research International*: 1–17, doi: 10.1155/2022/2791874.

Salem MA, Ezzat SM, Ahmed KA, Alseekh S, Fernie AR, Essam RM, 2022, A Comparative Study of the Antihypertensive and Cardioprotective Potentials of Hot and Cold Aqueous Extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. in Relation to Their Metabolic Profiles, *Frontiers in Pharmacology* 13, doi: 10.3389/fphar.2022.840478.

Salem MA, Michel HE, Ezzat MI, Okba MM, EL-Desoky AM, Mohamed SO, Ezzat SM, 2020, Optimization of an Extraction Solvent for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors from *Hibiscus sabdariffa* L. Based on Its UPLC-MS/MS Metabolic Profiling, *Molecules*, 25(10): 2307, doi: 10.3390/molecules25102307.

Sun X, Wang S, Sheng H, Lv X, Li J, Han B, Wang S, Liu K, Zhang C, Zhang W, Guo, F, 2023a, Study on the mechanism of stir-fried *Fructus Tribuli* in enhancing the essential hypertension treatment by an integrated “spectrum-effect relationship-network pharmacology-metabolomics” strategy, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165: 115160, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115160.

Tian Z, Zhang S, Wang H, Chen Z, Sun M, Sun L, Gong L, Li Y, Jiang H, 2020a, Intervention of *Uncaria* and Its Components on Liver Lipid Metabolism in Spontaneously Hypertensive Rats, *Frontiers in Pharmacology* 11, doi: 10.3389/fphar.2020.00910.

Vahedi M, Kabiri M, Salami SA, Rezadoost H, Mirzaie M, Kanani MR, 2018, Quantitative HPLC-based metabolomics of some Iranian saffron (*Crocus sativus* L.) accessions, *Industrial Crops and Products* 118:26–29, doi: 10.1016/j.indcrop.2018.03.024.

Vera Y, Yanti S, 2020, Penyuluhan Pemanfaatan Tanaman Obat Dan Obat Tradisional Indonesia Untuk Pencegahan Dan Penanggulangan Penyakit Hipertensi Di Desa Salam Bue, *Jurnal Education and Development* 8(1): 11–14.

Wahid M, Saqib F, Chicea L, Ahmedah HT, Sajer BH, Marc RA, Pop OL, Moga M, Gavris C, 2022, Metabolomics analysis delineates the therapeutic effects of hydroethanolic extract of *Cucumis sativus* L. seeds on hypertension and isoproterenol-induced myocardial infarction, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 148:112704, doi: 10.1016/j.biopha.2022.112704.

Wang ZB, Jiang SL, Liu SB, Peng JB, Hu S, Wang X, Zhuo W, Liu T, Guo JW, Zhou HH, Yang ZQ, Mao, XY, Liu ZQ, 2021, Metabolomics of Artichoke Bud Extract in Spontaneously Hypertensive Rats, *ACS Omega* 6(29): 18610–18622, doi: 10.1021/acsomega.1c01135.

Xiao Q, Mu X, Liu J, Li B, Liu H, Zhang B, Xiao P, 2022, Plant metabolomics: a new strategy and tool for quality evaluation of Chinese medicinal materials, *Chinese Medicine* 17(1): 45, doi: 10.1186/s13020-022-00601-y.

Yuniarto A, Alviolita D, Kurniasukmawati I, Rasydy LOA, 2023, Antihypertension Activity of Averrhoa bilimbi Fruit Juice on Sodium Chloride and Prednisone-Induced Rats, *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)* 5(2): 141-145.

Yoon D, Choi BR, Lee YS, Han KS, Kim D, Lee DY, 2020, Serum Metabonomic Research of the Anti-Hypertensive Effects of Ogaja on Spontaneously Hypertensive Rats, *Metabolites* 10(10): 404, doi: 10.3390/metabo10100404.

Zhang K, Liu Y, Liu L, Bai B, Shi L, Zhang Q, 2023, Untargeted Metabolomics Analysis Using UHPLC-Q-TOF/MS Reveals Metabolic Changes Associated with Hypertension in Children, *Nutrients* 15(4): 836, doi: 10.3390/nu15040836.

Zhang Y, Yan P, He Y, Ren S, Wu D, Wang Y, Song S, Lu P, Li X, Li G, Jia W, Lyu Y, Dong H, Xiao D, Ding L, Lin S, Lin Y, 2024, Exploring synergistic effects of *Achyranthes bidentata* Blume and *Paeonia lactiflora* Pall. on hypertension with liver yang hyperactivity using the multidisciplinary integrative strategy, *Heliyon*, 10(21): e38649, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38649.