

**NETWORK PHARMACOLOGY BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia L.*)
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**



**Oleh:
Devi Rahmawati
25195923A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**NETWORK PHARMACOLOGY BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia L.*)
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi SI Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

Devi Rahmawati

25195923A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2022

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**NETWORK PHARMACOLOGY BUAH MENKUDU (*Morinda citrifolia* L.)
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

Oleh:
Devi Rahmawati
25195923A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 7 Januari 2023

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M.; M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Penguji :

1. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.

1.
.....

2. apt. Dwi Ningsih, M.Farm.

2.
.....

3. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

3.
.....

4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

4.
.....

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 22 Desember 2022

Tanda tangan



Devi Rahmawati

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Orang tua saya tercinta, Widodo dan Sutarmi terima kasih atas segala kasih sayang, doa, dukungan, dan semangat yang diberikan kepada penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Kedua adik perempuan saya tersayang, Nadia dan Dena terima kasih atas doa dan semangatnya.
3. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah rabbil ‘alamin, segala puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, ridho, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Network Pharmacology* Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Sebagai Antihipertensi”.

Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi (S.Farm). Besar harapan penulis, semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pihak lain pada umumnya sekaligus menambah pengetahuan di bidang ilmu farmasi.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi ini penulis mengalami berbagai kendala yang tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari semua pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. apt R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc., selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. apt. Samuel Budi Harsono, S.Farm., M.Si., selaku pembimbing akademik
5. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku pembimbing utama atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Keluarga besar Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta atas dukungan dan semangatnya.
9. Keluarga besar teori 4 atas dukungan dan semangatnya.

10. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* atas kerja sama dan semangatnya.
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca guna menyempurnakan skripsi ini. Akhir kata semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi penulis secara pribadi.

Surakarta, 22 Desember 2022

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hipertensi	5
1. Definisi Hipertensi	5
2. Patofisiologi	5
3. Obat Antihipertensi.....	7
B. Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.)	9
1. Klasifikasi Mengkudu.....	9
2. Kandungan Kimia	10
3. Aktivitas Farmakologi	13
C. Protein Target Prediksi.....	14
D. Protein Target Obat Sintetis Hipertensi	24
E. Interaksi Protein	25
F. <i>Network Pharmacology</i>	25
G. <i>Web Server</i> dan <i>Software</i>	26
1. <i>Web Server</i>	26
2. <i>Software</i>	29
H. Landasan Teori.....	30
I. Keterangan Empiris	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	32

A. Populasi dan Sampel	32
B. Variabel Penelitian	32
1. Identifikasi Variabel Utama.....	32
2. Klasifikasi Variabel Utama.....	32
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	32
C. Alat dan Bahan	33
1. Alat.....	33
2. Bahan	33
D. Cara Kerja	33
1. Validasi nama gen protein target	33
2. Identifikasi interaksi protein-protein	34
3. Skrining aktivitas biologi senyawa.....	34
4. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif	34
5. Visualisasi <i>network pharmacology</i>	35
E. Skema Jalannya Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
1. Validasi nama gen protein target	38
2. Identifikasi interaksi protein-protein.....	38
3. Skrining aktivitas biologi senyawa	69
4. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif.....	69
5. Visualisasi <i>network pharmacology</i>	70
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
A. Kesimpulan	77
B. Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN	93

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Interaksi protein-protein target	16
2. Protein target obat sintetis hipertensi.....	24
3. Hasil validasi nama gen protein target	38
4. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ANPEP	39
5. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGTR1	41
6. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGTR2.....	42
7. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ACE.....	43
8. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ACE2.....	44
9. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGT	45
10. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CTSA.....	47
11. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CTSG.....	48
12. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CMA1.....	50
13. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDN1	51
14. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ECE1	52
15. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDNRA.....	53
16. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDNRB	54
17. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ENPEP	55
18. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LNPEP	56
19. Hasil skor kepercayaan interaksi protein PRCP	57
20. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MAS1	58
21. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CPA3	59
22. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MME	60
23. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NPPA.....	61
24. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NPPB.....	62
25. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NLN	63
26. Hasil skor kepercayaan interaksi protein PVRL1	64
27. Hasil skor kepercayaan interaksi protein REN.....	66
28. Hasil skor kepercayaan interaksi protein THOP1	67
29. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa.....	69
30. Hasil prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada ketiga <i>web server</i> prediksi	70

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Buah mengkudu	10
2. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid.....	10
3. Senyawa kimia buah mengkudu golongan lignan	11
4. Senyawa kimia buah mengkudu golongan asam.....	12
5. Senyawa kimia buah mengkudu golongan alkohol	12
6. Senyawa kimia buah mengkudu golongan kumarin.....	12
7. Senyawa kimia buah mengkudu golongan terpenoid.....	13
8. Senyawa kimia buah mengkudu golongan metoksi fenol	13
9. Senyawa kimia buah mengkudu golongan ester.....	13
10. Jalur patofisiologi hipertensi melalui sistem renin angiotensin.....	15
11. Jalur patofisiologi hipertensi melalui sistem peptida natriuretik dan sistem saraf simpatik.	16
12. Jalur patofisiologi hipertensi melalui sistem disfungsi endotel.....	16
13. Skema Penelitian	37
14. Visualisasi interaksi protein-protein ANPEP	39
15. Visualisasi interaksi protein-protein AGTR1	40
16. Visualisasi interaksi protein-protein AGTR2	41
17. Visualisasi interaksi protein-protein ACE.....	43
18. Visualisasi interaksi protein-protein ACE2.....	44
19. Visualisasi interaksi protein-protein AGT.....	45
20. Visualisasi interaksi protein-protein CTSA.....	46
21. Visualisasi interaksi protein-protein CTSG.....	48
22. Visualisasi interaksi protein-protein CMA1.....	49
23. Visualisasi interaksi protein-protein EDN1	50
24. Visualisasi interaksi protein-protein ECE1	52
25. Visualisasi interaksi protein-protein EDNRA	52
26. Visualisasi interaksi protein-protein EDNRB	54
27. Visualisasi interaksi protein-protein ENPEP.....	55
28. Visualisasi interaksi protein-protein GCA	55
29. Visualisasi interaksi protein-protein LNPEP.....	56
30. Visualisasi interaksi protein-protein PRCP	57
31. Visualisasi interaksi protein-protein MAS1	58
32. Visualisasi interaksi protein-protein MRGPRD.....	59
33. Visualisasi interaksi protein-protein CPA3	59
34. Visualisasi interaksi protein-protein MME	60
35. Visualisasi interaksi protein-protein NPPA.....	61

36. Visualisasi interaksi protein-protein NPPB	62
37. Visualisasi interaksi protein-protein NLN.....	63
38. Visualisasi interaksi protein-protein PVRL1	64
39. Visualisasi interaksi protein-protein PREP	65
40. Visualisasi interaksi protein-protein REN	65
41. Visualisasi interaksi protein-protein THOP1	67
42. Visualisasi interaksi semua protein target	68
43. Visualisasi <i>network</i> protein ACE2	71
44. Visualisasi <i>network</i> protein EDN1	72
45. Visualisasi <i>network</i> protein EDNRA.....	73
46. Visualisasi <i>network</i> protein MME.....	74
47. Visualisasi <i>network</i> protein PRCP.....	75
48. Visualisasi <i>network pharmacology</i> buah mengkudu	76

DAFTAR LAMPIRAN

1. Identifikasi protein target dari <i>KEGG Pathway</i>	93
2. Protein target obat sintesis hipertensi dari <i>DrugCentral</i>	93
3. Validasi nama gen protein target dari <i>UniProt</i>	94
4. Identifikasi interaksi protein-protein dari <i>String</i>	95
5. Data kandungan senyawa kimia tanaman dari <i>KNApSAcK</i>	96
6. Data kandungan senyawa kimia tanaman dari <i>IJAH Analytics</i>	97
7. Data aktivitas biologi tanaman dari <i>PubChem</i>	98
8. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada <i>Swiss Target Prediction</i>	99
9. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada <i>SEA</i>	100
10. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada <i>SuperPred</i>	101
11. Visualisasi <i>network pharmacology</i> menggunakan <i>software Cytoscape</i>	102

ABSTRAK

DEVI RAHMAWATI, 2022, *NETWORK PHARMACOLOGY* BUAH MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Hipertensi adalah penyakit tidak menular yang ditandai dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Buah mengkudu telah dilaporkan memiliki kemampuan untuk menurunkan tekanan darah tinggi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui protein target yang diprediksi merupakan target kerja dari senyawa-senyawa buah mengkudu sebagai antihipertensi dan mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kimia buah mengkudu terhadap protein target hipertensi.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan data kandungan senyawa-senyawa kimia tanaman menggunakan KNApSAcK, IJAH *Analytics*, dan jurnal-jurnal penelitian. Bioaktivitas senyawa diperoleh dari *PubChem*. Protein target yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi diidentifikasi menggunakan *KEGG pathway* dan jurnal penelitian. Protein target dilakukan validasi nama gen menggunakan *UniProt*. Interaksi protein-protein menggunakan *String*. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif menggunakan *Swiss Target Prediction*, *SEA*, dan *SuperPred*. Visualisasi *network pharmacology* dari interaksi protein-protein dan interaksi senyawa-protein menggunakan *Cytoscape*.

Visualisasi *network pharmacology* menunjukkan bahwa protein target ACE2, EDN1, EDNRA, MME, dan PRCP diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa buah mengkudu sebagai antihipertensi. Senyawa *kaempferol*, *quercetin*, *balanophonin*, *asperulosidic acid methyl ester*, *vomifoliol*, dan *lirioresinol B* berinteraksi membentuk profil *network pharmacology* dengan protein target prediksi yang terlibat dalam jalur patofisiologi hipertensi.

Kata kunci: hipertensi, mengkudu, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

DEVI RAHMAWATI, 2022, NETWORK PHARMACOLOGY OF NONI FRUIT (*Morinda citrifolia* L.) AS ANTIHYPERTENSION, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Sc. and apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Hypertension is a non-communicable disease characterized by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Noni fruit has been reported to have the ability to reduce high blood pressure. The purpose of this study was to determine the target protein that is predicted to be the target of noni fruit compounds as an antihypertensive agent and to determine the network pharmacology profile of noni fruit chemical compounds on hypertension target proteins.

This study uses the network pharmacology method. Collection of data on the content of plant chemical compounds using KNApSACk, IJAH Analytics, and research journals. The bioactivity of the compounds was obtained from PubChem. Target proteins involved in the pathophysiology of hypertension were identified using the KEGG pathway and research journals. The target protein was validated by gene name using UniProt. Protein-protein interactions using String. Target protein prediction from bioactive compounds using Swiss Target Prediction, SEA, and SuperPred. Network pharmacology visualization of protein-protein interactions and compound-protein interactions using Cytoscape.

Network pharmacology visualization shows that the target proteins ACE2, EDN1, EDNRA, MME, and PRCP are predicted to be the working targets of noni fruit compounds as antihypertensives. The compounds kaempferol, quercetin, balanophonin, asperulosidic acid methyl ester, vomifoliol, and liriioresinol B interact to form a network pharmacology profile with predictive target proteins involved in the pathophysiology of hypertension.

Keywords: hypertension, noni, network pharmacology, cytoscape

DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i>
ASH	<i>American society of hypertension</i>
AT1	<i>Angiotensin II type 1</i>
AT2	<i>Angiotensin II type 2</i>
bET-1	<i>Big endothelin-1</i>
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i>
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
CSV	<i>Comma separated values</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
ENaC	<i>Epithelial sodium channel</i>
ER	<i>Extended-release</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
ET	<i>Endothelin</i>
ETA	<i>Endothelin A</i>
ETB	<i>Endothelin B</i>
GLUT	<i>Glucose transporter</i>
GPCR-Mas	<i>Mas-related G protein-coupled receptors</i>
IGF-II	<i>Insulin-like growth factor II</i>
IL-12	<i>Interleukin-12</i>
KEGG	<i>Kyoto encyclopedia of genes and genomes</i>
LA	<i>Long-acting</i>
M6P-R	<i>Mannose 6-phosphate receptor</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
NCBI	<i>National center for biotechnology information</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
NPPC	<i>Natriuretic peptide type C</i>
NPs	<i>Natriuretic peptides</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SMILES	<i>Simplified molecular input line entry system</i>
SR	<i>Sustained-release</i>
TSV	<i>Tab separated values</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi adalah penyakit tidak menular yang ditandai dengan tekanan darah sistolik (TDS) lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik (TDD) lebih dari 90 mmHg (Anggraini *et al.*, 2020). Curah jantung (*cardiac output*) dan resistensi pembuluh darah perifer (*peripheral vascular resistance*) merupakan faktor penting dalam mempertahankan tekanan darah normal. Adanya peningkatan di antara keduanya dapat menyebabkan terjadinya hipertensi (Delacroix *et al.*, 2014). Patofisiologi hipertensi terjadi melalui beberapa jalur di antaranya sistem renin angiotensin, sistem peptida natriuretik, sistem saraf simpatik, dan sistem disfungsi endotel.

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, terdapat sekitar 1,13 miliar penderita hipertensi di dunia. Prevalensi kejadian dan angka kematian akibat hipertensi dari tahun ke tahun semakin meningkat. Diperkirakan jumlah penderita hipertensi akan mencapai 1,56 miliar pada tahun 2025 dan diprediksi bahwa setiap tahun terdapat 10,44 juta kematian yang disebabkan oleh hipertensi dan komplikasinya (Hidayat *et al.*, 2021). Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi kejadian hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk dengan usia ≥ 18 tahun yaitu sebesar 34,1%. Provinsi dengan prevalensi hipertensi tertinggi adalah Kalimantan Selatan (44,1%) dan terendah adalah Papua (22,2%) (Azizah *et al.*, 2021).

Pengobatan hipertensi meliputi terapi farmakologi dengan pemberian obat-obat antihipertensi dan non farmakologi dengan perubahan gaya hidup (Safitri dan Ismawati, 2018). Obat antihipertensi oral dibagi menjadi beberapa golongan yaitu diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI), *angiotensin II receptor blocker* (ARB), *calcium channel blocker* (CCB), dan *beta blocker* (Fadhilla dan Permana, 2020). Golongan obat hipertensi memiliki target kerja obat yang berbeda-beda yaitu pada sistem renin angiotensin (ACE inhibitor, ARB, *direct renin antagonists*), ginjal (diuretik), sistem saraf simpatik (*$\alpha 1$ blocker* dan *β blocker*), serta otot polos vaskuler (CCB dan vasodilator) (Jackson dan Bellamy, 2015). Meskipun memiliki efek yang jelas untuk menurunkan tekanan darah tinggi. Namun, obat-obat antihipertensi tersebut memiliki mekanisme kerja tunggal dan

penggunaan obat dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan seperti angioedema, batuk, dan mempengaruhi kepatuhan pasien (Sun *et al.*, 2022). Selain itu, harga obat sintetis antihipertensi relatif mahal dan berkurangnya kepatuhan pasien untuk mengkonsumsi obat harian (Al Disi *et al.*, 2016), oleh karena itu diperlukan pengobatan alternatif hipertensi yang aman dan memiliki berbagai target kerja obat (Zhai *et al.*, 2021). Pengobatan non farmakologi yang dapat dilakukan untuk menurunkan tekanan darah tinggi yaitu pengobatan dengan tanaman herbal (Putri *et al.*, 2021). Keuntungan tanaman herbal sebagai pengobatan di antaranya lebih aman saat dikonsumsi, memiliki efek menyembuhkan penyakit secara efektif dengan sedikit efek samping, serta harganya lebih murah dan terjangkau dibandingkan dengan obat sintetis antihipertensi (Miskiyah dan Realita, 2021).

Salah satu tanaman herbal di Indonesia yang telah dipercaya sejak lama dan digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi adalah tanaman mengkudu (Hariati dan Ginting, 2021). Mengkudu memiliki efek terapeutik dan khasiat *nutraceutical* yang luas serta telah dikenal sejak 2000 tahun yang lalu di Asia dan Australia karena nilai obatnya (Sina *et al.*, 2021). Sekarang ini buah mengkudu sebagai obat antihipertensi telah diproduksi secara komersial dalam bentuk tablet, kapsul, dan seduhan (Has *et al.*, 2021). Buah mengkudu mengandung senyawa *alkaloid triterpenoid*, *damnacanthal*, *proxeronine*, *methoxyformyl*, *hyde anthraquinone* (Sari *et al.*, 2018). Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Wiliyanarti dan Silaturrohmi (2020), pemberian ekstrak mengkudu pada tikus putih wistar jantan dengan hipertensi yang diinduksi prednison terbukti bahwa ekstrak mengkudu mampu menurunkan tekanan darah sistolik yang semula rata-rata 150,93 mmHg menjadi 110,625 mmHg dan tekanan diastolik yang semula rata-rata 112,87 mmHg menjadi 85,125 mmHg. Kandungan senyawa kimia buah mengkudu yang berperan besar sebagai antihipertensi adalah *scopoletin*, yang bekerja dengan menurunkan tahanan perifer. *Scopoletin* berfungsi untuk memperlebar saluran pembuluh darah yang menyempit, di mana dinding pembuluh darah akan melebar, sehingga mempercepat proses aliran darah ke jantung dan pemompaan darah ke seluruh tubuh, serta mencegah konstiksi pembuluh darah, yang pada akhirnya menyebabkan tekanan darah menjadi normal. Senyawa lain yang terkandung dalam buah mengkudu banyak yang belum diketahui efeknya sebagai

antihipertensi, sehingga diperlukan studi penentuan senyawa yang menargetkan protein terkait dengan penyakit tertentu untuk memahami mekanisme molekuler dalam desain obat (Rifai *et al.*, 2018). Studi yang dimaksud adalah studi *network pharmacology*.

Network pharmacology merupakan suatu metode pendekatan baru yang digunakan untuk mengetahui interaksi antara tanaman herbal, kandungan senyawa kimia tanaman, protein target, dan penyakit (Luthfi, 2014). *Network pharmacology* memfokuskan pada pengaturan jalur-jalur pensinyalan yang bertujuan meningkatkan efek terapeutik obat, membatasi efek samping dan toksisitas yang ditimbulkan dari penggunaan obat, hingga memperbaiki tingkat keberhasilan dalam uji klinis obat baru serta untuk menghemat biaya penelitian dalam pengembangan obat (Meng *et al.*, 2020). Berdasarkan perspektif metabolisme, fungsi protein yang terganggu dapat menyebabkan suatu penyakit. Agar protein berfungsi normal, perlu adanya pengobatan dengan obat yang mengandung beberapa senyawa kimia yang dapat mempengaruhi atau menghambat aktivitas jaringan target. Pendekatan berbasis *network pharmacology* dalam beberapa tahun terakhir telah ditegakkan dengan memperbaiki paradigma penelitian dari "satu penyakit-satu target-satu obat" menjadi "jaringan obat-target-penyakit". Penentuan senyawa yang menargetkan protein terkait dengan penyakit tertentu sangat penting untuk memahami mekanisme molekuler dalam desain obat (Rifai *et al.*, 2018).

Enzim ACE, ECE1, ACE2 merupakan target molekuler antihipertensi yang dapat mempengaruhi tekanan darah. ACE adalah enzim yang berperan penting untuk mengatur tekanan darah dan keseimbangan elektrolit dalam tubuh manusia melalui sistem renin angiotensin. ECE1 merupakan target molekuler utama pada terapi antihipertensi dan memiliki peran penting dalam mengubah bET-1 tidak aktif menjadi ET-1 vasoaktif, sehingga akan mengikat reseptor ET dan menginduksi vasokonstriksi (Majumder dan Wu, 2014). Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa buah mengkudu dapat digunakan untuk mengobati hipertensi. Maka dari itu, peneliti ingin menganalisis protein-protein target yang merupakan target kerja dari senyawa-senyawa buah mengkudu untuk mengobati hipertensi berdasarkan profil jejaring farmakologi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, apa saja protein target yang diprediksi merupakan target kerja dari senyawa-senyawa buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai antihipertensi?

Kedua, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kimia buah mengkudu terhadap protein target hipertensi?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka tujuan yang akan dicapai dalam penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui protein target yang diprediksi merupakan target kerja dari senyawa-senyawa buah mengkudu sebagai antihipertensi.

Kedua, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kimia buah mengkudu terhadap protein target hipertensi.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan penelitian ini untuk memberikan informasi dan pengetahuan terkait pengembangan obat baru hipertensi menggunakan tanaman herbal buah mengkudu berdasarkan *network pharmacology*.