

**NETWORK PHARMACOLOGY SELEDRI (*Apium graveolens* L.)
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**



Oleh:

**Intan Sri Anggarasih
25195993A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

**NETWORK PHARMACOLOGY SELEDRI (*Apium graveolens* L.)
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Intan Sri Anggarasih
25195993A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

NETWORK PHARMACOLOGY SELEDRI (*Apium graveolens L.*) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Oleh :
Intan Sri Anggarasih
25195993A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 10 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.
NIP/NIS: 1200105152074

Pembimbing Pendamping

apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.
NIP/NIS: 01201708162225

Penguji :

1. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si
2. apt. Dwi Ningsih, M.Farm
3. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1.
2.
3.
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, 20 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Intan Sri Anggarasih' with some stylized flourishes.

Intan Sri Anggarasih

PERSEMBAHAN

“Barangsiapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan memudahkan baginya jalan menuju surga”

(HR.Muslim, no.2699)

“Man Jadda Wajada”

(Siapa yang bersungguh-sungguh pasti berhasil)

Puji syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT dengan telah diselesaikannya skripsi ini, penulis mempersembahkan karya ini kepada :

1. Kedua orang tua saya tercinta, Sriyono dan Jauhari Wuryanti yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, dan nasehat untuk tetap selalu berusaha dan berdoa dalam setiap langkah.
2. Saudara saya, Arif Srirahmad Isnain dan Ramadhani Ari SriUtomo yang selalu memberikan dukungan dan semangat.
3. Sahabat-sahabatku yang selalu ada memberikan semangat dan menemani saya sampai saat ini.

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah telah memberikan rahmat, karunia dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul “*NETWORK PHARMACOLOGY SELEDRI (Apium graveolens) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI*”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan akademis dalam menyelesaikan studi Strata Satu (S1) dan bertujuan untuk memberikan sumbangan terhadap kemajuan dan perkembangan di dunia pendidikan pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi , Surakarta.

Skripsi ini disusun oleh penulis tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak 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. apt. Vivin Nopiyanti, M.Sc. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
5. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia membimbing, memberikan masukan, memberikan banyak dukungan, semangat dan bertukar pikiran sehingga terselesaikannya skripsi ini.
6. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, memberikan banyak dukungan dan semangat sehingga terselesaikannya skripsi ini.

7. Seluruh dosen pengampu di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
8. Kedua orang tua tercinta yang telah mendoakan, berkorban, memberikan semangat penuh, tak pernah mengenal lelah siang dan malam bekerja agar penulis sukses dapat meraih gelar sarjana.
9. Kepada saudara penulis dan seluruh keluarga tersayang atas doa' dan dorongan semangatnya.
10. Team *Network Pharmacology* atas kerja sama dan supportnya selama proses penelitian.
11. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2019, khususnya teori 5.
12. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang lebih baik kepada mereka semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wasalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta, 20 Desember 2022

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan.....	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Hipertensi	4
1. Hipertensi	4
2. Patofisiologi.....	4
3. Obat Antihipertensi	7
B. Seledri.....	10
1. Klasifikasi Seledri	10
2. Morfologi.....	10
3. Kandungan Kimia.....	11
4. Aktivitas Farmakologi	11
C. Protein Target Hipertensi.....	11
D. Network Pharmacology	21
E. Web server dan Perangkat Lunak.....	21
1. Web server.....	21
2. Perangkat Lunak.....	23
F. Landasan Teori	24
G. Keterangan Empiris	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	25

A. Populasi dan Sampel.....	25
B. Variabel Penelitian	25
1. Identifikasi Variabel Utama.....	25
2. Klasifikasi Variabel Utama	25
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	25
C. Alat dan Bahan	26
1. Alat	26
2. Bahan	26
D. Cara Kerja.....	27
1. Pengumpulan Data Kandungan Kimia	27
2. Identifikasi Protein Target	27
3. Validasi Nama Gen.....	28
4. Identifikasi Interaksi Protein-Protein Target	28
5. Pencarian Aktivitas Biologi Kandungan Senyawa.....	28
6. Prediksi Protein Target	28
7. Visualisasi Network Pharmacology.....	29
E. Skema Jalannya Penelitian	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
1. Hasil pengumpulan data kandungan kimia tanaman	31
2. Identifikasi protein target.....	33
3. Validasi protein target	34
4. Identifikasi interaksi protein-protein target	35
5. Hasil pencarian aktivitas biologi kandungan senyawa tanaman.....	69
6. Prediksi protein target.....	70
7. Visualisasi network pharmacology.....	71
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	80
A. Kesimpulan.....	80
B. Saran	80
DAFTAR PUSTAKA.....	81
LAMPIRAN	96

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi hipertensi.....	5
Gambar 2. <i>Endothelin pathway in hypertension</i>	6
Gambar 3. KEGG <i>pathway</i> sistem renin-angiotensin	7
Gambar 4. Tanaman seledri	10
Gambar 5. Golongan antosianin dalam tanaman seledri.....	31
Gambar 6. Golongan flavonoid dalam tanaman seledri.....	31
Gambar 7. Golongan kumarin dalam tanaman seledri.....	32
Gambar 8. Golongan phtallides dalam tanaman seledri.....	32
Gambar 9. Golongan sesquiterpen dalam tanaman seledri	33
Gambar 10. Golongan lainnya dalam tanaman seledri	33
Gambar 11. Profil interaksi protein-protein pada protein target ACE.....	36
Gambar 12. Profil interaksi protein-protein pada protein target ACE2.....	37
Gambar 13. Profil interaksi protein-protein pada protein target AGT.....	39
Gambar 14. Profil interaksi protein-protein pada protein target APA/ENPEP.....	40
Gambar 15. Profil interaksi protein-protein pada protein target APN/ANPEP	41
Gambar 16. Profil interaksi protein-protein pada protein target AGTR1	42
Gambar 17. Profil interaksi protein-protein pada protein target AGTR2	44
Gambar 18. Profil interaksi protein-protein pada protein target CMA1	45
Gambar 19. Profil interaksi protein-protein pada protein target CPA3	46
Gambar 20. Profil interaksi protein-protein pada protein target CTSA.....	47
Gambar 21. Profil interaksi protein-protein pada protein target CTSG.....	48
Gambar 22. Profil interaksi protein-protein pada protein target IRAP/LNPEP	50
Gambar 23. Profil interaksi protein-protein pada protein target MAS1	51

Gambar 24. Profil interaksi protein-protein pada protein target MRGPRD	52
Gambar 25. Profil interaksi protein-protein pada protein target MME	52
Gambar 26. Profil interaksi protein-protein pada protein target NLN.....	53
Gambar 27. Profil interaksi protein-protein pada protein target PRCP	54
Gambar 28. Profil interaksi protein-protein pada protein target PREP	55
Gambar 29. Profil interaksi protein-protein pada protein target PRR	56
Gambar 30. Profil interaksi protein-protein pada protein target REN.....	57
Gambar 31. Profil interaksi protein-protein pada protein target THOP1	58
Gambar 32. Profil interaksi protein-protein pada protein target ECE1	59
Gambar 33. Profil interaksi protein-protein pada protein target EDN1.....	60
Gambar 34. Profil interaksi protein-protein pada protein target EDNRA	61
Gambar 35. Profil interaksi protein-protein pada protein target EDNRB	63
Gambar 36. Profil interaksi protein-protein pada protein target NPPA.....	64
Gambar 37. Profil interaksi protein-protein pada protein target NPPB.....	66
Gambar 38. Profil interaksi protein-protein pada protein target GCA	67
Gambar 39. Profil interaksi seluruh protein target.....	68
Gambar 40. Profil network protein ACE2 dengan senyawa uji.....	72
Gambar 41. Profil network protein CTSG dengan senyawa uji.....	73
Gambar 42. Profil network protein LNPEP dengan senyawa uji.....	74
Gambar 43. Profil network protein MME dengan senyawa uji	75
Gambar 44. Profil network protein PRCP dengan senyawa uji	76
Gambar 45. Profil network protein ACE2 dengan senyawa uji dan obat jadi	77

Gambar 46. Profil network protein APN/ANPEP dengan senyawa prediksi	77
Gambar 47. Profil network pharmacology secara keseluruhan	79

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Protein target obat hipertensi	11
Tabel 1. Protein target obat hipertensi (Lanjutan)	12
Tabel 2. Interaksi protein target penyakit hipertensi.....	13
Tabel 2. Interaksi protein target penyakit hipertensi (Lanjutan).....	14
Tabel 3. Hasil validasi nama gen protein target.....	34
Tabel 3. Hasil validasi nama gen (Lanjutan)	35
Tabel 4. Skor ikatan antar protein pada protein target ACE.....	36
Tabel 4. Skor ikatan antar protein pada protein target ACE (Lanjutan).....	37
Tabel 5. Skor ikatan antar protein pada protein target ACE2.....	38
Tabel 6. Skor ikatan antar protein pada protein target AGT.....	39
Tabel 6. Skor ikatan antar protein pada protein target AGT (Lanjutan).....	40
Tabel 7. Skor ikatan antar protein pada protein target APA.....	40
Tabel 7. Skor ikatan antar protein pada protein target APA (Lanjutan).....	41
Tabel 8. Skor ikatan antar protein pada protein target APN.....	41
Tabel 8. Skor ikatan antar protein pada protein target APN (Lanjutan).....	42
Tabel 9. Skor ikatan antar protein pada protein target AGTR1.....	42
Tabel 9. Skor ikatan antar protein pada protein target AGTR1 (Lanjutan).....	43
Tabel 10. Skor ikatan antar protein pada protein target AGTR2.....	44
Tabel 10. Skor ikatan antar protein pada protein target AGTR2 (Lanjutan).....	45
Tabel 11. Skor ikatan antar protein pada protein target CMA1.....	45
Tabel 11. Skor ikatan antar protein pada protein target CMA1 (Lanjutan).....	46
Tabel 12. Skor ikatan antar protein pada protein target CPA3.....	46
Tabel 13. Skor ikatan antar protein pada protein target CTSA.....	47
Tabel 13. Skor ikatan antar protein pada protein target CTSA (Lanjutan).....	48
Tabel 14. Skor ikatan antar protein pada protein target CTSG.....	48
Tabel 14. Skor ikatan antar protein pada protein target CTSG (Lanjutan).....	49
Tabel 15. Skor ikatan antar protein pada protein target IRAP.....	50

Tabel 15. Skor ikatan antar protein pada protein target IRAP (Lanjutan).....	51
Tabel 16. Skor ikatan antar protein pada protein target MAS1	51
Tabel 17. Skor ikatan antar protein pada protein target MME	52
Tabel 17. Skor ikatan antar protein pada protein target MME (Lanjutan).....	53
Tabel 18. Skor ikatan antar protein pada protein target NLN.....	54
Tabel 19. Skor ikatan antar protein pada protein target PRCP	54
Tabel 19. Skor ikatan antar protein pada protein target PRCP (Lanjutan).....	55
Tabel 20. Skor ikatan antar protein pada protein target PRR	56
Tabel 20. Skor ikatan antar protein pada protein target PRR (Lanjutan).....	57
Tabel 21. Skor ikatan antar protein pada protein target REN.....	57
Tabel 21. Skor ikatan antar protein pada protein target REN (Lanjutan).....	58
Tabel 22. Skor ikatan antar protein pada protein target THOP1.....	59
Tabel 23. Skor ikatan antar protein pada protein target ECE1	59
Tabel 24. Skor ikatan antar protein pada protein target EDN1	60
Tabel 24. Skor ikatan antar protein pada protein target EDN1 (Lanjutan).....	61
Tabel 25. Skor ikatan antar protein pada protein target EDNRA	61
Tabel 25. Skor ikatan antar protein pada protein target EDNRA (Lanjutan).....	62
Tabel 26. Skor ikatan antar protein pada protein target EDNRB	63
Tabel 26. Skor ikatan antar protein pada protein target EDNRB (Lanjutan).....	64
Tabel 27. Skor ikatan antar protein pada protein target NPPA.....	64
Tabel 27. Skor ikatan antar protein pada protein target NPPA (Lanjutan).....	65
Tabel 28. Skor ikatan antar protein pada protein target NPPB	66
Tabel 29. Hasil data kandungan tanaman dengan interaksi protein target	69
Tabel 29. Hasil data kandungan tanaman dengan interaksi protein target (Lanjutan).....	70
Tabel 30. Hasil prediksi protein target senyawa bioaktif terhadap protein target pada Swiss Target Prediction, SEA dan SuperPred.....	71

DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ADRB1	<i>Beta-1 Adrenergic Receptor</i>
ADRB2	<i>Beta-2 Adrenergic Receptor</i>
AGT	<i>Angiotensinogen</i>
AGT	Angiotensinogen
AGTR1	Type-1 angiotensin II receptor
AGTR2	<i>Type-2 angiotensin II receptor</i>
APA/ENPEP	<i>Glutamyl aminopeptidase</i>
APN/ANPEP	<i>Alanyl aminopeptidase</i>
AQPs	<i>Aquaporins</i>
BB	Berat Badan
CC	Cubic Centimeter
CMA1	<i>Chymase 1</i>
CPA3	<i>Mast Cell Carboxypeptidase</i>
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
CSV	<i>Comma Separated Values</i>
CTSA	<i>Cathepsin A</i>
CTSG	<i>Cathepsin G</i>
ECE1	<i>Endothelin-converting enzyme 1</i>
EDN1	<i>Endothelin-1</i>
EDNRA	<i>Endothelin Receptor Type A</i>
EDNRB	<i>Endothelin Receptor Type B</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>

ENaC	<i>Epithelial sodium channels</i>
ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GCA	<i>Granacalcin</i>
IRAP/ LNPEP	<i>Leucyl-cystinyl aminopeptidase</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
MAS1	<i>MAS1 proto-oncogene</i>
Mg	<i>Mikrogram</i>
MME	<i>Membrane metalloendopeptidase</i>
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>
MRGPRD	<i>Mas-related G-protein coupled receptor member D</i>
NLN	<i>Neurolysin</i>
NPPA	<i>Natriuretic Peptides A</i>
NPPB	<i>Natriuretic Peptides B</i>
PRCP	<i>Lysosomal Pro-X carboxypeptidase</i>
PREP	<i>Prolyl endopeptidase</i>
PRR	<i>Poliovirus receptor-related protein 1</i>
RAM	<i>Random Access Memory</i>
REN	<i>Renin</i>
SLC12A3	<i>Solute Carrier Family 12 Member 3</i>
SNS	<i>Sympathetic Nervous System</i>
THOP1	<i>Thimet oligopeptidase</i>
TSV	<i>Tabbed Separated Values</i>
UniProt	<i>Universal Protein Resource</i>
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Identifikasi protein target.....	96
Lampiran 2. Kandungan senyawa kimia dari KNApSAcK.....	97
Lampiran 3. Pencarian kandungan kimia dari IJAH analytics	98
Lampiran 4. Validasi nama gen.....	99
Lampiran 5. Pencarian aktivitas biologi kandungan senyawa.....	101
Lampiran 6. Interaksi protein- protein.....	102
Lampiran 7. Data protein target dari Swiss Target Prediction	104
Lampiran 8. Data protein target dari SEA.....	105
Lampiran 9. Data protein target dari SuperPred.....	106
Lampiran 10. Senyawa hasil prediksi dari dari Swiss Target Prediction, SEA dan SuperPred	107
Lampiran 11. Visualisasi network pharmacology menggunakan Cytoscape.....	108

ABSTRAK

INTAN SRI ANGGARASIH. 2022. *NETWORK PHARMACOLOGY SELEDRI (*Apium graveolens*) 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 keadaan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Penyakit hipertensi menempati proporsi terbesar yaitu 68,6% dari seluruh penyakit tidak menular di Jawa Tengah. Pendekatan *network pharmacology* digunakan untuk mengungkap interaksi jejaring farmakologi dalam pengobatan hipertensi. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis senyawa dalam tanaman seledri yang diprediksi berinteraksi dengan protein target yang membentuk jejaring farmakologi dalam pengobatan hipertensi.

Penelitian diawali dengan pengumpulan data kandungan kimia menggunakan *web server* IJAH Analytics dan KNAPSAck. Sedangkan protein target yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi diperoleh dari KEGG *pathway* dan jurnal penelitian. Protein target divalidasi dengan Uniprot kemudian diidentifikasi interaksi protein-protein targetnya melalui String. Pengumpulan data senyawa seledri yang memiliki bioaktivitas dilakukan pada PubChem, selanjutnya prediksi protein target antihipertensi dilakukan menggunakan *web server* Swiss Target Prediction. Data senyawa dan protein target yang diperoleh diunduh dalam format CSV dan TSV dan dikompilasi dalam excel. Data dianalisis menggunakan Cytoscape untuk memvisualisasikan jejaring farmakologi dalam terapi hipertensi.

Visualisasi *network pharmacology* menunjukkan bahwa protein yang diprediksi menjadi target senyawa-senyawa dalam tanaman seledri sebagai antihipertensi yaitu ACE2, CTSG, LNPEP, MME, PRCP, dan ANPEP. Apigenin, *caffeic acid*, luteolin, kaempferol, 3-n butylphthalide, dan bergapten berkorelasi dengan protein target hipertensi yang sesuai dengan jalur KEGG *pathway* sistem renin-angiotensin.

Kata kunci : *Apium graveolens*, hipertensi, *Cytoscape*, *network pharmacology*

ABSTRACT

INTAN SRI ANGGARASIH. 2022. NETWORK PHARMACOLOGY CELERY (*Apium graveolens*) AS AN ANTIHYPERTENSIVE, THESIS, S1 PHARMACEUTICAL STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACEUTICAL, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M. Si and apt. Ismi Puspitasari, M. Farm

Hypertension is a state of increase in systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Hypertensive disease occupies the largest proportion of 68.6% of all non-communicable diseases in Central Java. The network pharmacology approach is used to uncover the interaction of pharmacological networks in the treatment of hypertension. The purpose of this study was to analyze compounds in celery plants that are predicted to interact with target proteins that form the pharmacological network of hypertension treatment.

The research began with the collection of chemical content data using the IJAH Analytics and KNApSack web servers. Meanwhile, the target proteins involved in the pathophysiology of hypertension were obtained from the KEGG pathway and research journals. The target protein validated with Uniprot is then identified as its target protein-protein interaction via String. Data collection of celery compounds that have bioactivity was carried out on PubChem, then the prediction of antihypertensive target proteins was carried out through the Swiss Target Prediction web server. The data of the target compounds and proteins obtained are downloaded in CSV and TSV formats and compiled in excel. Data were analyzed using Cytoscape to visualize pharmacological networks in hypertension therapy.

Network pharmacology visualization showed that the predicted proteins that were target compounds in celery plants as antihypertensives, namely ACE2, CTSG, LNPEP, MME, PRCP, and ANPEP. Apigenin, caffeic acid, luteolin, kaempferol, 3-n butylphthalide, and bergapten correlated with hypertensive target proteins corresponding to the KEGG pathway of the renin-angiotensin system.

Keyword : Celery, hypertension, Cytoscape, network pharmacology

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah besar di Indonesia. Hipertensi adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (JNC VII, 2003). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ansar (2019), kejadian hipertensi berhubungan dengan beberapa faktor diantaranya riwayat keluarga, obesitas sentral dan merokok. Penyakit hipertensi dapat menjadi faktor resiko utama terjadinya penyakit berbahaya yaitu penyakit jantung, gagal jantung kongestif, stroke, gangguan penglihatan dan penyakit ginjal (Bianti, 2015).

Prevalensi terjadinya hipertensi di Indonesia sebesar 34,1% berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesdas 2018). Keadaan tersebut lebih buruk karena adanya peningkatan dibandingkan prevalensi hipertensi pada Riskesdas Tahun 2013 sebesar 25,8%. Menurut data Dinas Kesehatan Jawa Tengah (2019) prevalensi penyakit tidak menular (PTM) terbesar yaitu sebesar 68,6% untuk penyakit hipertensi. Penelitian oleh Azizah et al (2021) menyatakan bahwa usia lansia (46-65 tahun) dan manula (>65 tahun) merupakan kelompok usia yang paling banyak menderita hipertensi dengan jumlah 35 pasien (63,6%) berdasarkan data kejadian hipertensi di puskesmas Karangtengah kabupaten Wonogiri.

Penyakit hipertensi terjadi disebabkan oleh kekacauan beberapa mekanisme sistem yang terkait dengan pemeliharaan tekanan darah normal. Sistem tersebut di antaranya sistem saraf simpatis, sistem renin-angiotensin-aldosterone dan *endothelial system* (Delacroix et al., 2014). Pengobatan hipertensi saat ini menargetkan beberapa mekanisme terkait pemeliharaan tekanan darah tersebut.

Secara umum, golongan obat yang digunakan dalam terapi hipertensi yaitu, *ACE inhibitor* (ACEI), *angiotensin-receptor blocker* (ARB), *calcium channel blocker* (CCB), *beta blocker*, dan diuretik (Chobanian, 2003). Pengobatan hipertensi membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang tidak sedikit karena memerlukan terapi jangka panjang bahkan seumur hidup. Pengobatan hipertensi dengan golongan obat ACEI dalam jangka panjang dilaporkan dapat menimbulkan efek

samping diantaranya batuk kering akibat peningkatan bradikinin (Yılmaz, 2019). Oleh karena itu dibutuhkan alternatif pengobatan penyakit hipertensi yaitu dengan bahan alam.

Pada penelitian Anuhgera *et al* (2020) pemberian rebusan seledri kepada wanita menopause penderita penyakit hipertensi ringan sebanyak 200 mL selama 1 minggu efektif dalam menurunkan tekanan darah. Selain itu, pemberian ekstrak biji seledri 300 mg/kg ekstrak heksana, ekstrak metanol 300 mg/kg, dan ekstrak 300 mg/kg aqueous-*etanol* menyebabkan penurunan tekanan darah dengan tekanan darah kronis (Moghadam *et al.*, 2013).

Seledri diketahui dapat menurunkan tekanan darah karena memiliki kandungan apigenin dengan mekanisme kerja yaitu memblokir influks kanal kalsium (Jorge *et al.*, 2013). Selain itu apigenin dapat mencegah penyempitan pembuluh darah dan *phthalides* yang dapat merelaksasi pembuluh darah sehingga melebarkan pembuluh darah dan tekanan darah menjadi turun (Saputra dan Fitria, 2016). Kandungan lain yang dapat membantu menurunkan tekanan darah yaitu *3-n-butylphthalide* (NBP). NBP dapat meningkatkan *nitric oxide* produksi sel endotel, mengakibatkan efek vasodilatasi (Jun Zhu, 2014 dalam Liao *et al.*, 2009). Seledri memiliki beberapa kandungan senyawa lain seperti *2-deoxybrassinolide*, *apigravin*, *bergapten*, *celephthalide*, *quercitrin* dan *lunularic acid* yang belum diketahui khasiatnya dalam dunia pengobatan. *Network pharmacology* dapat dijadikan pendekatan dalam memprediksi apakah kandungan tersebut memiliki hubungan dengan protein target hipertensi.

Pendekatan *network pharmacology* telah digunakan untuk mempelajari jalur "senyawa-protein/gen-penyakit", yang mampu menggambarkan kompleksitas antara sistem biologis, obat-obatan, dan penyakit dari perspektif jaringan (Zhang *et al.*, 2019). Penelitian tentang jejaring farmakologi ini didukung oleh *database* biologis skala besar yang menawarkan banyak informasi pada interaksi entitas biologis, seperti obat-gen-penyakit. Jejaring farmakologi merubah paradigma tradisional "one disease-one target one drug" dan mengeksplorasi interaksi antara tubuh dan obat dengan memetakan jaringan obat-target-penyakit pada tingkat biologis (Yang *et al.*, 2013). Penemuan obat berbasis *network pharmacology* ini menjanjikan karena hemat biaya.

ADRB1, ADRB2, AGT dan SLC12A3 merupakan target molekuler yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan *darah systolic blood pressure* (SBP) dan *diastolic blood pressure* (DBP) (Johnson *et al.*, 2011). Seledri telah dipercaya mampu menurunkan tekanan darah, tetapi saat ini belum ada penelitian lebih lanjut mengungkap protein target apa saja yang berperan dalam proses terapinya. Maka dari itu dilakukan penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang peneliti dapat merumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apa saja protein molekuler yang diprediksi merupakan target kerja senyawa-senyawa dalam tanaman seledri sebagai antihipertensi?

Kedua, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa tanaman seledri terhadap protein target hipertensi?

C. Tujuan

Pertama, untuk mengetahui protein molekuler yang diprediksi menjadi target senyawa- senyawa dalam tanaman seledri sebagai antihipertensi.

Kedua, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa tanaman terhadap protein target hipertensi.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan penelitian ini untuk memberikan pengetahuan terkait perkembangan ilmu baru tentang pengobatan tradisional dari tanaman seledri terhadap penyakit hipertensi berdasarkan *network pharmacology*.