

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hiperlipidemia**

Hiperlipidemia merupakan kondisi dimana kadar lipid dalam darah yang melebihi batas normal. Hiperlipidemia adalah peningkatan kadar lemak didalam darah karena sering terjadi peningkatan fraksi lipoprotein, atau hiperlipoproteinemia. Hiperlipidemik disebut juga dengan hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia (Kumalasari, 2005). Hiperlipidemia terbagi menjadi dua. hiperlipidemia primer dan hiperlipidemia sekunder. Hiperlipidemia primer merupakan hiperlipidemia yang terjadi akibat predisposisi genetika atau keturunan (Sylvia & Wilson, 2005). Hiperlipidemia sekunder merupakan akibat penyakit lain misalnya diabetes melitus, hipotiroidisme. Hiperkolesterolemia adalah gangguan yang paling terjadi. Sekitar 5% kasus bersifat familial, tetapi sebagian besar kasus tidak diketahui penyebabnya (Neal, 2005).

#### **1. Patofisiologi Hiperlipidemia**

Sukandar *et al.* (2008) hiperlipidemia disebabkan oleh peningkatan kolesterol total, LDL dan penurunan kolesterol HDL. Untuk mendiagnosa adanya hiperlipidemia salah satunya dengan pemeriksaan laboratorium yang ditandai adanya penurunan HDL, kadar HDL dikatakan rendah jika kurang dari 40 mg/dL (Dipiro *et al.*, 2008). Penatalaksanaan hiperlipidemia meliputi pengaturan diet dan pemberian obat. Obat tradisional dari bahan alam cenderung lebih meningkat dengan turunnya daya beli masyarakat terhadap obat-obat modern yang lebih mahal harganya (Suyatna, 2008). Obat tradisional dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal tersebut dikarenakan obat tradisional mempunyai efek samping yang relatif sedikit dibanding dengan obat modern (Sari, 2006).

Lipid merupakan sumber energi yang utama sebagai proses metabolisme di dalam tubuh. Lemak di dalam tubuh dihasilkan dari asupan makanan, terutama pada hati dan disimpan ke dalam sel-sel lemak. Sel lemak untuk melindungi tubuh dari suhu yang dingin dan dapat melindungi tubuh dari cedera. Lemak adalah komponen yang penting yang dimiliki oleh selaput sel, selubung saraf bertugas untuk melindungi sel saraf dan empedu. Lipid atau lemak utama yaitu kolesterol dan trigliserida. Lemak dapat mengikat protein tertentu

sehingga dapat larut dalam darah, lipoprotein merupakan gabungan antara protein dan lemak. (Kumalasari, 2005). Lipoprotein utama adalah:

**1.1. Kilomikron.** Kilomikron merupakan lipoprotein terbesar, terbentuk di dalam usus dan membawa trigliserida. Fungsi dari kilomikron ini yaitu membawa lemak ke semua jaringan didalam tubuh salah satunya adalah trigliserida yang merupakan energi terbesar bagi tubuh. Penurunan diameter partikel terjadi pada saat trigliserida dalam inti dikosongkan. Lipid pada permukaan, yaitu apo-A-1, apo-A-II, dan apo-C, pindahkan ke dalam hepatosit (Adam, 2009).

**1.2. Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL).** Adalah lipoprotein yang mempunyai kandungan trigliserida tinggi, fosfolipi, dan kolesterolo. Hati mensekresi VLDL yang fungsinya untuk mengekspor trigliserida menuju ke jaringan perifer. lipase lipoprotein menhidrolisis Apo-B-100 dan Apo-C. Trigliserida VLDL dan menghasilkan asam lemak bebas lalu kemudian disimpan dalam jaringan. (Adam. 2009).

**1.3. Lipoprotein densitas rendah (LDL).** Kadar LDL yang tinggi dapat menyebabkan penumpukan koleterol pada arteri apabila dibiarkan lama kelamaan akan mengeras (plak) dan menyebabkan saluran darah menjadi tersumbat. Kolesterol bebas dihasilkan dari hidrolisis ester kolesterol dari LDL yang kemudian sebagai sintesis membran sel. Sintesis de-novo menghasilkan kolesterol melalui jalur yang terlibat pada pembentukan asam mevalonat yang dikatalisis oleh HMG koA reduktase. Hati sangat penting untuk pembentukan kolesterol didalam tubuh. (Murray, 2009).

**1.4. Lipoprotein Berdensitas Tinggi (HDL).** HDL merupakan kolesterol yang dapat mengembalikan koleterol jahat ke hati lalu kemudian di keluarkan dari tubuh oleh hati. ester kolestrol dibawa ke hati melalui reseptor (reseptor scavenger, SR-BI) (Komoda, 2010).

Dua mekanisme yang terjadi pada hipertrigliseridemia. Pertama adalah terjadi kelebihan pada produksi VLDL oleh hati yang terjadi karena naikan asam lemak bebas yang melewati hati. Kedua adanya gangguan pada suatu pemecahan VLDL dan juga kilomikron oleh lipoprotein lipase. Ketika terjadi penurunan aktifitas lipoprotein lipase, trigliserida tidak dapat terhidrolisa atau dihancurkan, dan terjadi

penundaan pada metabolisme kilomikron serta VLDL remnan (Harikuma *et al.*, 2013).

## B. Umbi Bawang Putih

### 1. Taksonomi Umbi Bawang Putih

Bawang putih telah banyak digunakan masyarakat terdahulu sebagai obat herbal medicine. Khasiat dari bawang putih ini telah diuji oleh Hippocrates pada tahun 46 dan Aristotle tahun 384 sebelum Masehi. Pada tahun 1914–1918 bawang putih banyak digunakan tentara Perancis untuk penawar luka (Sunarto & Susetyo, 1995).

Klasifikasi bawang putih (Hutapea, 2000).

- Divisi : *Spermatophyta*  
 Sub divisi : *Angiospermae*  
 Kelas : *Monocotyledonae*  
 Ordo : *Liliales*  
 Famili : *Liliaceae*  
 Genus : *Allium*  
 Jenis : *Allium sativum* Linn.



Gambar 1. Umbi Bawang Putih

### 2. Morfologi Umbi Bawang Putih

Bawang putih merupakan tanaman yang termasuk dalam klasifikasi tumbuhan yang berumbi lapis atau siung. Bawang putih tumbuh secara berumpun dan tingginya tegak sampai setinggi 30-75 cm, batangnya terbentuk dari pelepah-pelepah daun. Helai daun yang menyerupai pita, bentuknya pipih dan memanjang. Akar bawang putih berserabut kecil yang jumlahnya banyak. Setiap umbi mempunyai sejumlah anak bawang (siung) yang terbungkus kulit tipis berwarna

putih. Bawang putih dahulunya adalah tumbuhan yang bisa ditemukan di dataran tinggi, dan di Indonesia sekarang dibudidayakan di dataran rendah. Umumnya bawang putih berkembang baik pada tanah yang berketinggian 200-250 meter di atas permukaan laut (IPTEKnet, 2005).

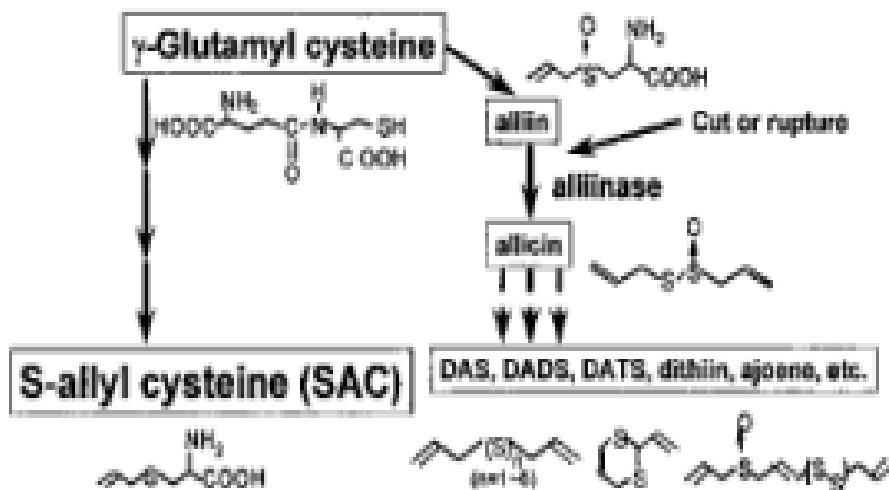
### **3. Manfaat Umbi bawang Putih**

Salah satu tanaman yang digunakan pada pengobatan hiperlipidemia adalah bawang putih (*Allium sativum* L.) (Wahyuono,1999). Bawang putih merupakan salah satu dari tanaman tradisional yang dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. karena terdapat zat ajoene yang terkandung di bawang putih, yang merupakan senyawa bersifat antikolesterol (Udi & Ahmad, 2003). Bawang putih juga terdapat kandungan utama yaitu allicin. Allicin berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol darah. Bawang putih (*Allium sativum* L.) berperan dalam penghabatan pembentukan kolesterol.

Selain itu mengkonsumsi bawang putih 2 – 3 siung setiap hari membantu mencegah penyakit jantung, karena bawang putih dapat memperkecil resiko penyumbatan pada arteri jantung. Selain itu bawang putih berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit. Tingginya kadar kolesterol menjadi tanda proses penuaan. Bawang putih apabila dikonsumsi secara teratur pada jangka waktu tertentu dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Zat anti-kolesterol yang terdapat pada bawang putih yaitu ajoene membantu mencegah penggumpalan darah (Udi & Ahmad, 2003 : 73)

### **4. Senyawa Aktif Dalam Bawang Putih**

Lebih dari 200 senyawa kimia terkandung pada bawang putih. Salah satunya adalah: volatile oil (0,1-0,36 %) yang mengandung sulfur, termasuk didalamnya adalah alliin; ajoene dan vinylthiines (produk sampingan alliin yang dihasilkan secara non enzimatik dari allicin); S-allylmercaptocysteine (ASSC) dan S-methylmercaptocysteine (MSSC); terpenes (citral, geraniol, linalool,  $\alpha$ -phellandrene, dan  $\beta$ -phellandrene). Allicin (diallyl thiosulphinate) diproduksi secara enzimatik berfungsi sebagai antibiotik. Ajoene dapat berfungsi sebagai anti koagulan. Bawang putih juga terdapat kandungan enzim allinase, peroxidase dan myrosinase, dan bahan lain seperti protein, vitamin, mineral, asam amino, lemak dan prostaglandin (Newall et al., 1996)



Gambar 2. Zat aktif yang terkandung dalam bawang putih

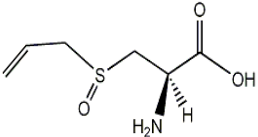
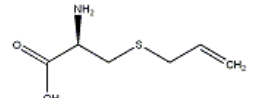

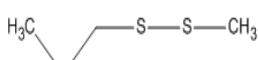
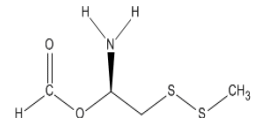
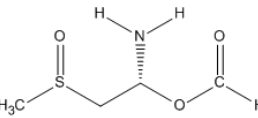
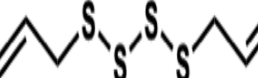
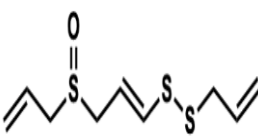
### 5. Kandungan Kimia Daun

Yuhua & Eddy (Hal 7-8), umbi bawang putih mempunyai kandungan kimia per 100 gram adalah: Alisin 1,5% komponen penting sebagai antibiotik, Protein yang terdapat sebesar 4,5 gram, hidrat arang 23,10 gram, lemak 0,20 gram, vitamin B 1 yang terkandung 0,22 miligram, vitamin C yang terkandung 15 miligram, kalori sebesar 95 kalori, posfor 134 miligram, kalsium 42 miligram, Zat besi 1 miligram, Air 71 gram. Selain itu mengandung zat aktif alicin, awn, enzim alinase, germanium, sativine, sinistrine, selenium, scordinin, nicotinic acid. Adapun kandungman kimia disajikan pada tabel 1.

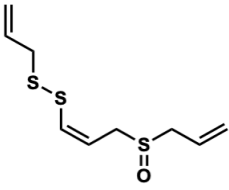
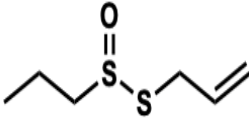
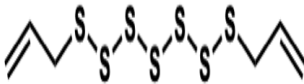
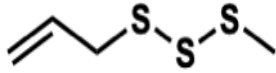
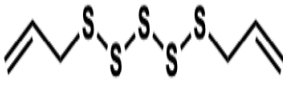
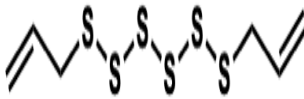
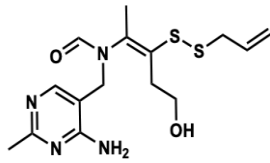
**Tabel 1. Kandungan kimia *allium Sativum* (Knapsack. 2021)**

Golongan	Metabolit	Struktur
Organo Sulfur	Allicin	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array}$
	Diallyl disulfide	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H}_2 \end{array}$
	Diallyl sulfide	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{H}_2 \end{array}$
	Dimethyl disulfide	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$
	Dimethyl trisulfide	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$
	Dipropyl disulfide	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \qquad \qquad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad   \qquad \qquad \qquad   \end{array}$
	Methyl allyl disulfide	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$

**Lanjutan Tabel 1.**

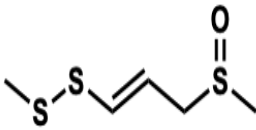

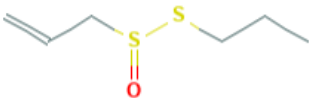
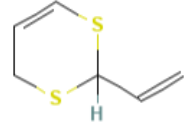
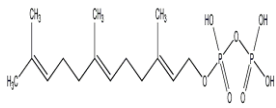
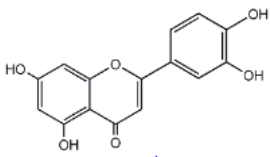
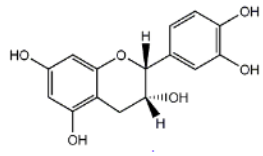
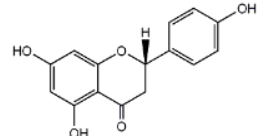
Golongan	Metabolit	Struktur
Organo Sulfur	Alliin	
	S-allyl-L-cysteine	
	Methyl allyl sulfide	
	Methyl propyl disulfide	
	S-Methyl mercapto-L-cysteine	
	S-Methyl-L-cysteine sulfoxide	
	Diallyl tetrasulfide	
	Ajoene	

**Lanjutan Tabel 1.**

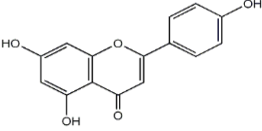
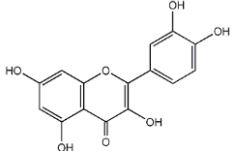
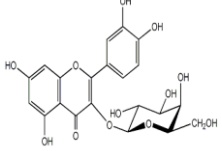
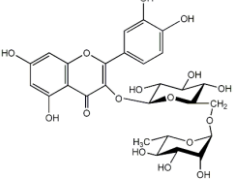
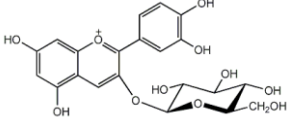
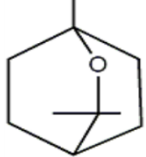
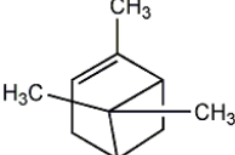
Golongan	Metabolit	Struktur
Organo Sulfur	(Z)-Ajoene	
	S-Allyl 1-propanesulfinothioate	
	Diallyl heptasulfide	
	Allylmethyltrisulfide	
	Allyl pentasulfide	
	Diallyl hexasulfide	
	Allithiamine	



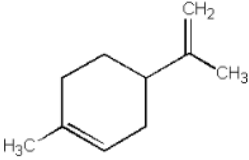
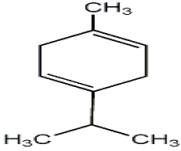
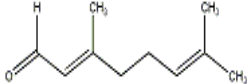
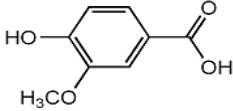
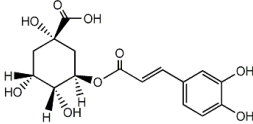
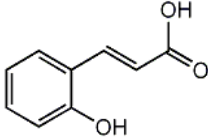
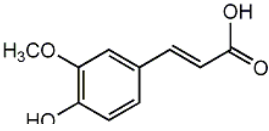
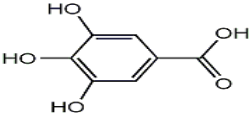
**Lanjutan Tabel 1.**

Golongan	Metabolit	Struktur	
Organo Sulfur	Methyl 3-(methylsulfinyl)-1-propenyl disulfide		
	propenyl methanesulfinot		
	S-Propyl 2-propene-1-sulfinothioate		
Terpenoid	2-Vinyl-4H-1,3-dithiine		
	Farnesyl pyrophosphate		
	Flavonoid	Luteolin	
		Epicatechin	
Naringenin			

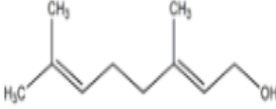
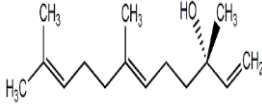
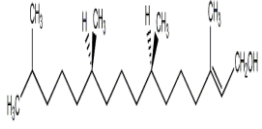
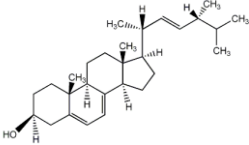
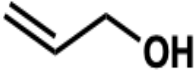
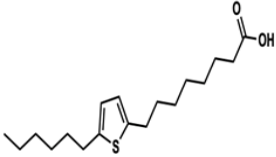
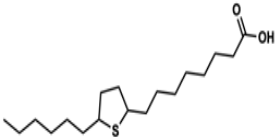
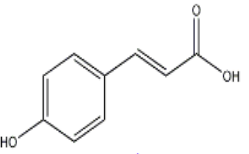
**Lanjutan Tabel 1.**

Golongan	Metabolit	Struktur
Flavonoid	Apigenin	
	Quercetin	
	Quercetin-3-beta-galactoside	
	Rutin	
Antosianin	Cyanidin-3-O-glucoside	
Monoterpen	1,8-Cineole	
	(+) -alpha-Pinene	

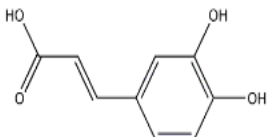
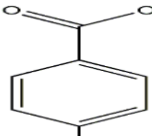
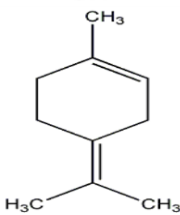
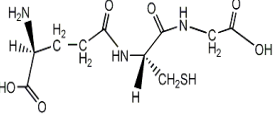
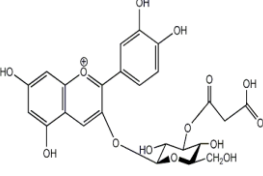
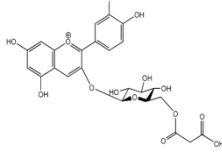
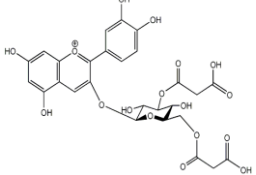
Lanjutan Tabel 1.

Golongan	Metabolit	Struktur
Monoterpen	Limonene	
	gamma-Terpinene	
	Citral	
Dihydroxybenzoi c	Vanillic acid	
Fenil Propanoid	3-O-Caffeoylquinic acid	
Asam Fenolat	o-Coumaric acid	
	Ferulic acid	
	Gallic acid	

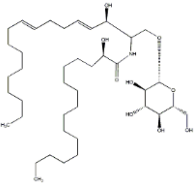
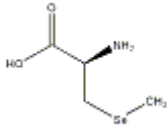
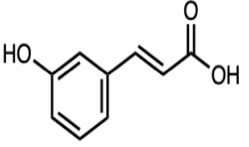
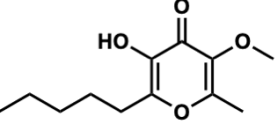
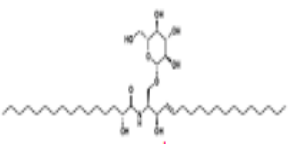
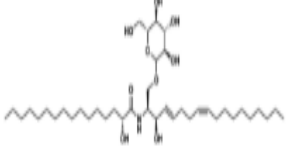
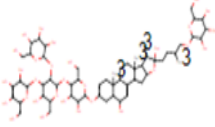
**Lanjutan Tabel 1.**

Golongan	Metabolit	Struktur
Senyawa Alkohol	(E)-geraniol	
	Nerolidol	
	Phytol	
	Ergosterol	
	Allyl alcohol	
	5-Hexyl-2-thiophene octanoic acid	
	5-Hexyltetrahydro-2-thiopheneoctanoic acid	
Senyawa Organik	p-Coumaric acid	

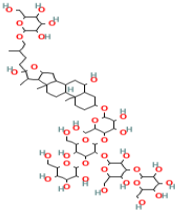
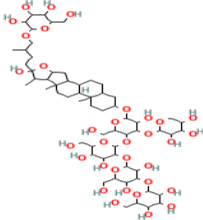
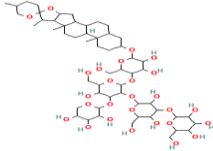
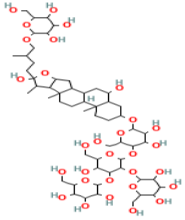
Lanjutan Tabel 1.

Golongan	Metabolit	Struktur
Senyawa Organik	Caffeic acid	
	4-hydroxybenzoic acid	
	alpha-Terpinolene	
	Glutathione	
	Cyanidin 3-(3''-malonylglucoside)	
	Cyanidin 3-(6''-malonylglucoside)	
	Cyanidin 3-(3'',6''-dimalonylglucoside)	

**Lanjutan Tabel 1.**

Golongan	Metabolit	Struktur
Senyawa Organik	Soyacerebroside I	
	Se-Methylselenocysteine	
	m-Coumaric acid	
	Allixin	
	AS 1-5	
	AS 1-3	
	Protoeruboside B	

Lanjutan Tabel 1.

Golongan	Metabolit	Struktur
Senyawa Organik	Sativoside B1	
	Sativoside R1	
	Sativoside R2	
	Protoisoeruboside B	

### C. Patofisiologi Hiperlipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan pada metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang dimaksud meliputi kenaikan jumlah kadar kolesterol total, kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan trigliserida, serta penurunan kadar kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*). Dislipidemia dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan penyebabnya, yaitu dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer adalah kelainan metabolisme lipid akibat faktor genetik, baik hiperkolesterolemia poligenik maupun dislipidemia kombinasi familial. Pasien dislipidemia berat umumnya disebabkan oleh hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnant, dan hipertrigliseridemia primer. Sementara itu, dislipidemia sekunder terjadi akibat suatu penyakit lain, misalnya hipotiroidisme, sindrom nefrotik, diabetes mellitus, sindrom metabolik, penggunaan obat-obatan

seperti progesteron, steroid anabolik, kortikosteroid, dan beta blocker (Sari, 2006).

## D. Protein Target

### 1. Protein target hiperlipidemia

**1.1. Occludin (OCLN).** Occludin berperan dalam pembentukan dan regulasi penghalang permeabilitas paraseluler *tight junctions*. Occludin dan *Zonula Occludens* (ZO-1) merupakan protein dari *tight junctions* yang akan menghambat degradasi lisosom dari reseptor LDL (Cani PD, 2012).

**1.2. Leucine-rich PPR motif-containing protein (LRPPRC)** Leucine-rich PPR motif-containing protein mengikat PGC1- $\alpha$  dan diperlukan untuk PGC1- kontrol gen yang dimediasi yang penting untuk biogenesis dan metabolisme mitokondria, yang juga diperlukan untuk diferensiasi lemak (Cooper et al., 2006)

**1.3. Exportin-5 (XPO5).** Exportin 5 adalah mediator perpindahan pra-miRNA dari nukleus ke sitoplasma, meningkatkan aktivitas exportin 5, meningkatkan transfer pre-miRNA ke sitoplasma, dan juga dapat menurunkan ekspresi beberapa miRNA pada penyakit (Rajes et al., 2014).

**1.4. Rho-related GTP-binding protein RhoD (RHOD).** Rho-related GTP-binding protein RhoD memiliki peran penting dalam sitoskeletal yang diperlukan untuk pembentukan selubung mielin pada akson, mielin merupakan substansi lemak yang berwarna putih kekuningan yang tersusun oleh sel schwan. (Chardin, 2006).

**1.5. M-phase phosphoprotein 6 (MPP6).** M-phase phosphoprotein 6 merupakan protein pengikat RNA, yang berikatan dengan homopolimer pirimidin, selain itu MPHOSPH6 juga dapat mengatur siklus sel dan perkembangan ovarium pada wanita (Zhou J. et al., 2013).

**1.6. RPS27A protein (RPS27A).** RPS27A protein adalah protein ribosom disintesis secara alami sebagai ekstensi terminal-C. Protein prekursor Ub-RPS27a diproses dengan cepat melalui hidrolisis menjadi monomer Ub individu dan RPS27a protein dalam sel mamalia (Montellese et al. 2020).

**1.7. CD59 glycoprotein (CD59).** CD59 glycoprotein adalah protein yang terkait dengan membrane plasma melalui titik perlekatan glycoposphatidyl, CD59 menghambat pembentukan membrane attack



complex (MAC), penghambat membran lisis reaktif, atau protein yang ada pada manusia dikodekan oleh gen CD59 (Mamidi S. *et al.*, 2013).

**1.8. Polyadenylate-binding protein 4 (PABPC4).**

Polyadenylate-binding protein 4 diisolasi sebagai mRNA sel T yang diinduksi aktivitas yang mengkode protein. Aktivitas sel T meningkatkan kadar mRNA PABPC4 dalam sel T kira-kira 5 kali lipat. PABPC4 mempunyai 4 domain pengikatan RNA dan terminal C yang kaya plorin. PABPC4 terlokalisasi terutama disitoplasma (Jiao Y. *et al.*, 2021).

**1.9. Rho-related GTP-binding protein RhoN (RND2).**

Rho-related GTP-binding protein RhoN dapat menghambat pada fungsi biologis yang dimediasi oleh Rho kinase, termasuk pembentukan sitoskeleton aktin dan fosforilasi fosfatase rantai ringan myosin (Heng Ji-T. *et al.*, 2015).

**1.10. Microtubule-actin cross-linking factor 1 (MACF1).**

Microtubule-actin cross-linking factor 1 adalah pengikat silang yang berkontribusi terhadap integritas sel dan deferensiasi sel. MACF1 terlibat dalam beberapa fungsi seluler seperti perkembangan neuron dan migrasi epidermal, MACF1 terdapat di tulang, terutama di sel punca mesenkim. (Zhao Fan. *et al.*, 2020).

**1.11. Enzim HMG-CoA reduktase.**

HMG-CoA reduktase merupakan enzim pengontrol di jalur mevalonat, mevalonat adalah bagian dari kaskade enzim yang mengarah pada sintesis kolesterol. Statin merupakan pengobatan yang dapat menurunkan kolesterol LDL dan TG, selain itu statin juga berfungsi untuk meningkatkan kolesterol HDL. Statin bekerja dengan cara menghambat kerja dari HMG-CoA reduktase (Erwinato *et al.*, 2013).

**1.12. Enzim Hormone Sensitive Lipase.**

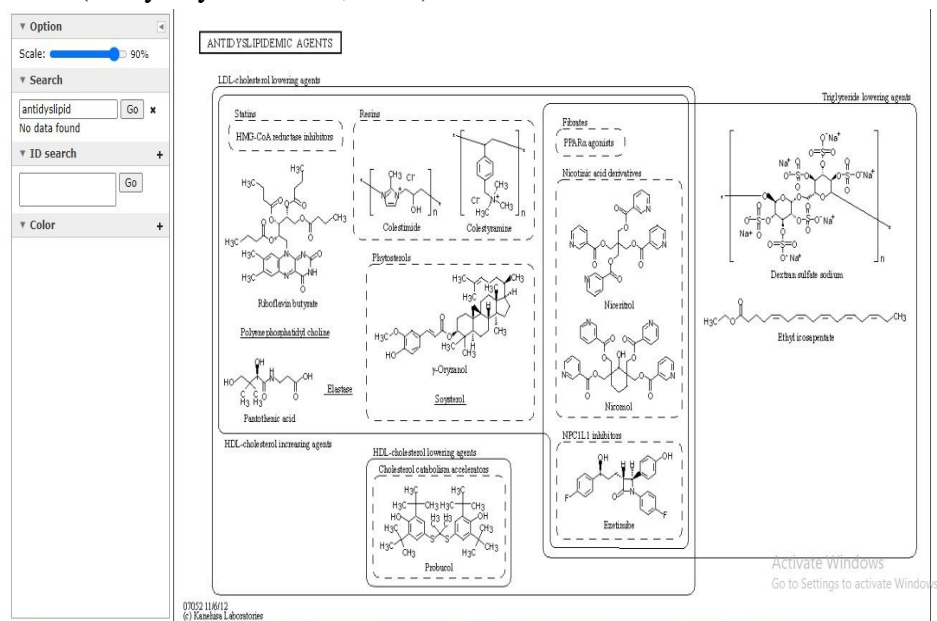
*Hormone Sensitive Lipase* lipase merupakan enzim yang berperan dalam hidrolisis ester terutama kolesterol ester. Enzim ini akan menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam nikotinat merupakan pengobatan yang dapat menghambat mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak perifer ke hepar sehingga sintesis TG dan sekresi kolesterol VLDL di hepar berkurang. Asam nikotinat diduga dapat menghambat emzim Hormone Sensitive Lipase di jaringan adiposa untuk mengurangi jumlah asam lemak bebas (Erwinato *et al.*, 2013).

**1.13. Peroksisom Proliferasi-activated receptor alpha**

**(PPAR- $\alpha$ ).** Obat dengan golongan fibrat merupakan agonis dari PPAR-

$\alpha$ . Melalui reseptor ini, fibrat menurunkan regulasi gen apoC-III serta meningkatkan regulasi gen apoA-I dan A-II. Dengan berkurangnya sintesis apoC-III menyebabkan peningkatan katabolisme TG oleh lipoprotein lipase, berkurangnya pembentukan kolesterol VLDL, dan meningkatnya pembersihan kilomikron. Peningkatan regulasi apoA-I dan apoA-II juga dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL (Erwinato *et al.*, 2013).

**1.14. Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9 (PCSK9).** Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9 berperan dalam regulasi homeostatis kolesterol yang akan berikatan dengan reseptor LDL yang akan mengakibatkan degradasi lisosom dari reseptor LDL (Widyarsya & Hanif, 2021).



Gambar 3. Pathway antidislipemia

### E. Network Pharmacology

*Network pharmacology* merupakan metode yang dapat digunakan untuk mengungkap interaksi kompleks dari suatu jalur patofisiologi. *Network pharmacology* menggunakan target biomolekuler dan jaringan interaksi untuk mengetahui interaksi kompleks di dalam sistem biologis dari sudut pandang menyeluruh (Wang Y. *et al.*, 2020). Pengaplikasian *network pharmacology* membentuk *network* yang terdiri dari obat, target, serta penyakit untuk menentukan kerja obat dalam jaringan biologis. (Wang Y. *et al.*, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.* (2019). Database yang dapat digunakan untuk penelitian *network pharmacology* yaitu *drug bank database* (<http://www.drugbank.ca/>), *online mendelian inheritance in man* (OMIM, <http://www.omim.org/>), *kyoto encyclopedia of genes and genomes* (KEGG, <https://www.kegg.jp>), *terapeutic target database* (TTD, <https://db.idrblab.org/ttd/>), *dantext-mined hypertension, obesity, and diabetes candidate genes database* (T-HOD, <http://bws.iis.sinica.edu.tw/THOD>), untuk validasi nama gen dapat digunakan Database UniProt(<http://www.uniprot.org>), STRING untuk mencari ikatan antara protein-protein. Pada penelitian Wang Y. *et al.* (2020) *software* yang dapat digunakan untuk analisis dan membangun *network* yaitu Cytoscape, CFinder, Mfinde, MAVisto, Pathway studio, Osprey, dan VisANT.

## F. Web Server dan Software

### 1. Web Server

**1.1. KNApSAcK.** KNApSAcK adalah *web server* yang menampilkan daftar senyawa metabolit beserta rumus molekul dari berbagai spesies, sehingga dapat digunakan dalam penelitian metabolomik untuk mencari metabolit berdasarkan massa, rumus molekul, nama metabolit, atau spectrum massa yang akurat dalam metode ionisasi. KNApSAcK juga dapat digunakan untuk mencari metabolit yang terkait dengan tanaman, seperti penggunaan tanaman multifaset, tanaman obat terkait zona geografis, aktivitas biologi, serta formulasi obat tradisional Kampo (jepang) dan Jamu (Indonesia) (Afendi *et al.*, 2012).

**1.2. KEGG Pathway.** KEGG Pathway adalah sumber *database* terpadu yang terdiri atas lima belas *database* yang dikelola secara manual dan merupakan *web server* komputasi yang dihasilkan dalam empat kategori yaitu sistem informasi, informasi genom, informasi kimia, dan informasi kesehatan. Basis data dalam kategori sistem informasi dapat digunakan sebagai basis referensi pengetahuan untuk memahami tingkatan yang lebih tinggi dari fungsi sistemik sel dan organisme, seperti matabolisme dan proses seluler lain (Kanehisa *et al.*, 2017).

**1.3. String.** String adalah *web server* yang berisi daftar interaksi protein-protein yang berasal dari prediksi komputasi, interaksi yang

dimuat dalam *String* mencakup interaksi secara fisik maupun fungsional (Razali *et al.*, 2020). *String* bertujuan untuk mengumpulkan, menilai, dan menggabungkan sejumlah besar sumber informasi mengenai interaksi protein-protein dan dilengkapi dengan prediksi komputasi yang dapat diakses secara umum. Skor tidak menunjukkan kekuatan atau kekhususan dari interaksi melainkan skor merupakan indikator kepercayaan untuk mengetahui seberapa besar kemungkinan *String* menilai interaksi itu benar berdasarkan bukti yang telah tersedia. Skor diskalakan antara nol sampai dengan satu (Szklarczyk *et al.*, 2019). Skor kepercayaan yaitu probabilitas perkiraan di mana terdapat tautan yang dipresiksi antara dua enzim dalam peta metabolisme yang sama di *KEGG Pathway*. *Web server string* memiliki beberapa batas kepercayaan antara lain: kepercayaan rendah adalah 0,15; kepercayaan sedang adalah 0,4; kepercayaan tinggi adalah 0,7; dan kepercayaan paling tinggi adalah 0,9. Jejaring interaksi protein-protein dianalisis menggunakan *string* yang disimbolkan oleh *nodes* dan *edges*. *Nodes* mewakili semua protein yang dihasilkan oleh satu lokus gen penyandi protein, sedangkan *edges* mewakili asosiasi protein-protein yang berkontribusi pada fungsi bersama. Setiap interaksi memiliki satu atau lebih saluran bukti yang digambarkan oleh garis-garis dengan warna berbeda yang mewakili tujuh jenis saluran bukti tersebut antara lain: *co-expression channel* (disimbolkan garis warna hitam), *experiments channel* (disimbolkan garis warna ungu), *database channel* (disimbolkan garis warna biru muda), *text mining channel* (disimbolkan garis warna kuning), *neighborhood evidence channel* (disimbolkan garis warna hijau), *fusion channel* (disimbolkan garis warna merah), *co-occurrence channel* (disimbolkan garis warna biru tua) (*String consortium*, 2022). *Co-expression channel* merupakan saluran bukti yang berasal dari beberapa sumber ekspresi gen yang dinormalisasikan, dipangkas, dan profil ekspresi pada berbagai kondisi dibandingkan. Data ekspresi pada *co-expression channel* diimpor berbasis RNA dan proteome. *Experiments channel* yaitu saluran bukti interaksi protein-protein yang berasal dari eksperimen di laboratorium, baik eksperimen biokimia, biofisika, dan genetik. Saluran bukti interaksinya diimpor dari *database* yang diatur dalam konsorsium IMEX dan BioGRID (Szklarczyk *et al.*, 2021). *Database channel* merupakan saluran bukti interaksi protein-protein yang berasal dari catatan interaksi yang dikumpulkan dan dikurikator oleh para ahli KEGG, Reactome, BioCyc,

Gene Ontology, PID dan BioCarta (Szkarczyk *et al.*, 2019). *Text mining channel* merupakan saluran bukti interaksi protein-protein yang berasal dari semua abstrak *PunMed*, teks dari OMIM, SGD, dan artikel dengan akses terbuka dari PMC (Szkarczyk *et al.*, 2021). *Neighborhood evidence channel* merupakan saluran bukti yang berasal dari pencarian sistematis gen yang diketahui dalam jarak dekat pada kromosom prokariotik. *Fusion channel* merupakan saluran bukti yang berasal dari pencarian gen yang telah bergabung untuk mengkodekan protein fusi tunggal (Jesen *et al.*, 2009). *Co-occurrence channel* merupakan saluran bukti interaksi protein-protein yang berasal dari pencarian pasangan gen yang memiliki kesamaan pada pola kemunculannya di sepanjang evolusi (Szkarczyk *et al.*, 2021).

**1.4. PubChem.** *PubChem* adalah *web server* yang digunakan untuk mencari informasi mengenai struktur kimia, aktivitas biologi, dan anotasi biomedis (Fu *et al.*, 2015). *PubChem* mengumpulkan informasi kimia dari berbagai sumber data dan terbagi menjadi beberapa kumpulan data berdasarkan jenis rekaman yaitu protein, gen, *patheway*, dan taksonomi yang berisi informasi tentang bahan kimi yang terkait dengan target biologis tertentu, sehingga mempermudah pengguna untuk menganalisis dan menafsirkan data aktivitas biologis molekuler (Kim *et al.*, 2022).

**1.5. Universal Protein Resource (UniProt).** *UniProt* adalah *web server* berbasis data besar urutan protein dan informasi tambahan terkait dengan protein yang berisi lebih dari 60 juta urutan (*The UniProt Consortium*, 2017). *UniProt* merupakan pusat pengumpulan informasi fungsional protein untuk memperbaiki penamaan protein target yang tidak standar dengan mengubah nama gen protein target yang telah difilter terbatas pada “*homo sapiens*” menjadi nama resmi yang telah disepakati secara internasional (Zhang *et al.*, 2019).

**1.6. PASS Online.** *PASS Online* adalah perangkat lunak yang dirancang sebagai alat untuk mengevaluasi potensi biologis umum dari molekul seperti obat organik. *PASS Online* memberikan prediksi simultan dari berbagai jenis aktivitas biologis berdasarkan struktur senyawa organik. Dengan demikian, *PASS Online* dapat digunakan untuk memperkirakan profil aktivitas biologis untuk molekul virtual, sebelum sintesis kimia dan pengujian biologisnya. Pada *web server PASS Online* terdapat dua prediksi yang dilambangkan dengan Pa (*Probability “to be active”*) yang memperkirakan kemungkinan bahwa

senyawa yang dipelajari termasuk dalam sub-kelas senyawa aktif (menyerupai struktur molekul, yang paling khas dalam sub-set "aktif") dan Pi (*Probability "to be inactive"*) yang memperkirakan kemungkinan bahwa senyawa yang dipelajari termasuk dalam sub-kelas senyawa tidak aktif (menyerupai struktur molekul, yang paling khas dalam sub-set "tidak aktif") (*PASS Online*, 2023).

## 2. Software

**2.1 Cytoscape.** *Cytoscape* adalah perangkat lunak yang digunakan untuk membentuk jaringan interaksi “obat-senyawa-terget-penyakit” (Chen *et al.*, 2021). Pada *cytoscape* terdapat *nodes* yang menggambarkan molekul-molekul seperti protein dan senyawa, sedangkan *edges* atau garis penghubung menggambarkan interaksi antar molekul (Hasanah, 2018).

## G. Landasan Teori

Tanaman obat telah menjadi sumber molekul baru yang aktif secara farmakologis. Produk alami bisa menjadi alternative untuk mengendalikan patogen yang terkait dengan penyakit (Batiha *et al.*, 2020). Salah satu tanaman yang digunakan pada pengobatan hiperlipidemia adalah bawang putih (*Allium Sativum L.*) (Wahyuono, 1999). Bawang putih merupakan salah satu dari tanaman tradisional yang dapat mencegah dan dan mengobati penyakit kardiovaskuler, atherosclerosis, dan menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. karena terdapat zat ajoene yang terkandung di bawang putih, yang merupakan senyawa bersifat antikolesterol. Bawang putih juga terdapat kandungan utama yaitu allicin. Allicin berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol darah. Bawang putih (*Allium Sativum L.*) berperan dalam penghambatan pembentukan kolesterol (Udi & Ahmad, 2003). Adapun kandungan kimia yang terdapat pada umbi bawang putih yaitu 1,8-Cineole; p-Coumaric acid; Caffeic acid; Luteolin; (+)-alpha-Pinene; Limonene; (E)-geraniol; 4-hydroxybenzoic acid; alpha-Terpinolene; Farnesyl pyrophosphate; Epicatechin; Naringenin; Allicin; Diallyl disulfide; Diallyl sulfide; Dimethyl disulfide; Dimethyl trisulfide; Dipropyl disulfide; Methyl allyl disulfide; Alliin; Glutathione; Cyanidin-3-O-glucoside; Gallic acid; Vanillic acid; 3-O-Caffeoylquinic acid; o-Coumaric acid; Ferulic acid; gamma-Terpinene; Nerolidol; Phytol; Ergosterol All-trans-squalene; Apigenin; Quercetin; Quercetin-3-beta-galactoside; Rutin; Cyanidin

3-(3"-malonylglucoside); Cyanidin 3-(6"-malonylglucoside); Cyanidin 3-(3",6"-dimalonylglucoside); Soyacerebroside I; Se-Methylselenocysteine; Citral; S-allyl-L-cysteine; Allitridin; Methyl allyl sulfide; Methyl propyl disulfide; S-Methyl mercapto-L-cysteine; S-Methyl-L-cysteine sulfoxide; m-Coumaric acid; Ajoene; (Z)-Ajoene; Allyl alcohol; S-Allyl 1-propanesulfinothioate; AS 1-5; Diallyl heptasulfide; Allylmethyltrisulfide; Allixin; Allyl pentasulfide; Diallyl hexasulfide; Allithiamine; Diallyl tetrasulfide; AS 1-3 (Knapsack, 2021).

Hiperlipidemia merupakan kondisi dimana kadar lipid dalam darah yang melebihi batas normal. Hiperlipidemia adalah peningkatan kadar lemak didalam darah karena sering terjadi peningkatan fraksi lipoprotein, atau hiperlipoproteinemia. Hiperlipidemik disebut juga dengan hiperkolesterolemia dan hipertriglisieridemia (Kumalasari, 2005). Hiperlipidemia terbagi menjadi dua. hiperlipidemia primer dan hiperlipidemia sekunder. Hiperlipidemia primer merupakan hiperlipidemia yang terjadi akibat predisposisi genetik atau keturunan (Sylvia & Wilson, 2005). Hiperlipidemia sekunder merupakan akibat penyakit lain misalnya diabetes mellitus, hipotiroidisme. Hiperkolesterolemia adalah gangguan yang paling terjadi. Sekitar 5% kasus bersifat familial, tetapi sebagian besar kasus tidak diketahui penyebabnya (Neal, 2005). Hiperlipidemia memiliki beberapa protein target yaitu *Occludin*; *Leucine-rich PPR motif-containing protei*; *Exportin-5*; *Rho-related GTP-binding protein RhoD*; *M-phase phosphoprotein 6*; *RPS27A protein*; *CD59 glycoprotein*; *polyadenylate-binding protein 4*; *Rho-related GTP-binding protein RhoN*; *Microtubule-actin cross-linking factor 1*; *Enzim HMG-CoA reduktase*; *Enzim Hormone Sensitive Lipase*; *Peroksisom Proliferator-activated receptor alpha (PPAR- $\alpha$ )*; *Proprotein Convertase Subtilisin-kexin Type 9 (PCSK9)* (Kegg pathway, 2021).

*Network pharmacology* merupakan metode yang dapat digunakan untuk mengungkap interaksi kompleks dari suatu jalur patofisiologi. *Network pharmacology* menggunakan target biomolekuler dan jaringan interaksi untuk mengetahui interaksi kompleks di dalam sistem biologis dari sudut pandang menyeluruh. Pengaplikasian *network pharmacology* membentuk *network* yang terdiri dari obat, target, serta penyakit untuk menentukan kerja obat dalam jaringan biologis (Wang Yet al., 2020).

### **H. Keterangan Empiri**

1. Kandungan kimia dalam umbi bawang putih yang mampu berinteraksi dengan protein target antihiperlipidemia.
2. Berdasarkan data protein target diatas dapat disusun profil *network pharmacology* dari bawang putih sebagai antihiperlipidemia.