

NETWORK PHARMACOLOGY DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) dan SELEDRI (*Apium graveolens* L.) SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA



Oleh:

**Evit Destiyanti
26206045A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

NETWORK PHARMACOLOGY DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) dan SELEDRI (*Apium graveolens* L.) SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA

SKRIPSI

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

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

Oleh:

**Evit Destiyanti
26206045A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Bergjudul

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.)
dan SELEDRI (*Apium graveolens* L.) SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA**

Oleh :
Evit Destiyanti
26206045A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setra Budi
Pada tanggal 14 November 2023



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setra Budi
Bekasi,

Dr. apt. Iswandi, S. Si, M. Farm

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M. Si
NIP/NIS 01200105152074

Pembimbing Pendamping

Apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.
NIP/NIS 01201708162225

Penguji

1. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M. Sc.
2. apt. Jena Hayu Widyasti, M. Farm
3. Dian Marlina, S. Farm, M. Sc., M. Si., Ph. D
4. Dr. apt. Rina Herowati, M. Si

The image shows four numbered lines, each with a signature written in blue ink. The signatures are: 1. Wiwin Herdwiani, 2. Jena Hayu Widyasti, 3. Dian Marlina, and 4. Rina Herowati.

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, November 2023



Evit Destiyanti

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Orang tua saya tercinta, Bapak Karsim dan Ibu Supriyati terima kasih atas segala kasih sayang, doa, dukungan, dan semangat yang diberikan kepada penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Almarhumah kakak saya, Idhar terimakasih telah menjadi kakak terbaik bagi penulis dan doa dari alam sana.
3. Semua pihak yang tidak bias disebutkan Namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah rabbi ‘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* Daun Teh Hijau(*Camellia sinensis* L.) dan Seledri (*Apium graveolens* L.) sebagai Sebagai Antidislipidemia”.

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 Taringan MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, 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, 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 1 atas dukungan dan semangatnya.

10. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* atas kerja sama dan semangatnya.
11. Teman hidup aji nurwana dan sahabat dari kecil soleha atas dukungan dan semangatnya.
12. Kepada teman-teman yang tulus terimakasih atas dukungan dan semangatnya.
13. Semua pihak yang tidak bias disebutkan Namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

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

Surakarta, 18 November 2023

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Dislipidemia.....	4
1. Definisi Dislipidemia.....	4
2. Patofisiologi.....	4
2.1. Jalur Metabolisme Eksogen.....	4
2.2. Jalur Metabolisme Endogen.	6
2.3. Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	7
B. Obat Dislipidemia	8
1. Golongan Obat Statin.....	8
2. Golongan Obat Fibrat	9
3. Golongan Obat Nicotinic Acid	9

4.	Golongan <i>Bile Acid Sequestrants</i> (BAS).....	9
5.	Golongan <i>Omega-3-Fatty Acids</i>	10
C.	Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i> L.).....	10
1.	Sistematika Teh Hijau.....	10
2.	Kandungan Kimia.....	11
3.	Aktivitas Farmakologi	14
D.	Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.)	16
1.	Sistematika Seledri	16
2.	Kandungan Kimia.....	16
3.	Aktivitas Farmakologi	19
E.	Protein dan Gen Target	20
F.	Identifikasi protein Target Obat Sintetis Dislipidemia.....	23
G.	<i>Network Pharmacology</i>	23
H.	<i>Software dan Web Server</i>	24
1.	Web Server	24
1.1.	KNAPSAcK.....	24
1.2.	IJAH Analytics.	25
1.3.	Dr. Duke's <i>Phytochemical and Ethnobotanical Database</i>	25
1.4.	KEGG Pathway.....	25
1.5.	PubChem.	26
1.6.	String.	26
1.7.	UniProt.....	27
1.8.	<i>Swiss Target Prediction</i>	27
1.9.	<i>DrugCentral</i>	28
1.10.	<i>GeneCards</i>	28
1.11.	<i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i>	28
2.	Software	28
I.	Landasan Teori.....	30
J.	Keterangan Empiris	32
BAB III METODE PENELITIAN.....		33
A.	Populasi dan Sampel.....	33
B.	Variabel Penelitian.....	33
1.	Identifikasi Variabel	33
2.	Klasifikasi Variabel	33
2.1.	Variabel bebas.....	33
2.2.	Variabel tergantung.....	33
2.3.	Variabel terikat.....	33
3.	Definisi Operasional Variabel	33
C.	Bahan dan Peralatan.....	34
1.	Bahan	34
2.	Alat.....	34

2.1.	Perangkat Keras.....	34
2.2.	Software dan Web Server.....	34
D.	Jalannya Penelitian.....	35
1.	Validasi nama gen.....	35
2.	Identifikasi interaksi protein-protein	35
3.	Skrining zat aktif terhadap protein target	35
4.	Prediksi protein target dari senyawa bioaktif	36
4.1.	<i>Swiss Target Prediction</i>	36
4.2.	<i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i>	36
5.	Visualisasi network pharmacology	36
E.	Skema Jalannya Penelitian.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		38
A.	Hasil Penelitian	38
1.	Validasi nama gen protein target	38
2.	Identifikasi interaksi protein-protein	38
2.1.	LPL (<i>Lysosomal acid lipase</i>).....	38
2.2.	APOB-48 (<i>ApolipoproteinB-48</i>).	41
2.3.	APOB (<i>Apolipoprotein B</i>).	43
2.4.	APOA-IV (<i>Apolipoprotein A-IV</i>).	45
2.5.	APOC-II (<i>ApolipoproteinC-II</i>).....	47
2.6.	APOE (<i>Apolipoprotein E</i>).	49
2.7.	APOB-100 (<i>ApolipoproteinB-100</i>).	51
2.8.	APOA-I (<i>Apolipoprotein A-I</i>).	53
2.9.	ABCA1 (<i>Phospholipid-transporting ATPase</i>).	56
2.10.	LCAT (<i>Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase</i>).	58
2.11.	APOA-II (<i>ApolipoproteinA-II</i>).	61
2.12.	ABCG1 (<i>ATP-binding cassette sub-family G member 1</i>).	63
2.13.	CEPT (<i>Choline/ethanolaminephosphotransferase</i>).	64
2.14.	LDLR (<i>Low-density lipoprotein receptor</i>).	66
3.	Skrining aktivitas biologi senyawa	70
3.1.	Hasil skrining aktivitas biologi senyawa daun teh hijau.	70
3.2.	Hasil skrining aktivitas biologi senyawa tanaman seledri.	71
4.	Prediksi protein dan gen dari senyawa bioaktif	73
5.	Visualisasi network pharmacology	74

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	79
A.	Kesimpulan	79
B.	Saran	79
DAFTAR PUSTAKA.....		80
LAMPIRAN		88

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada dislipidemia	21
2. Identifikasi protein target obat sintetis dislipidemia.....	23
3. Hasil validasi nama gen protein target	38
4. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein LPL	39
5. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOB-48.....	41
6. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOB	43
7. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOA-IV	45
8. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOC-II.....	47
9. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOE	50
10. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOB-100.....	52
11. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOA-I.....	54
12. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein ABCA1	56
13. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein LCAT	59
14. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein APOA-II.....	61
15. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein ABCG1	64
16. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein CEPT.....	65
17. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein LDLR	67
18. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa daun teh hijau	70
19. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa tanaman seledri.....	72
20. Hasil prediksi dan gen dari senyawa bioaktif daun teh hijau pada kedua web server prediksi.....	74
21. Hasil prediksi dan gen dari senyawa bioaktif seledri pada kedua web server prediksi.	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Jalur patofisiologi melalui metabolisme eksogen.....	5
2. Jalur patofisiologi melalui metabolisme endogen	6
3. Jalur patofisiologi melalui <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	7
4. Daun Teh Hijau	11
5. Senyawa kimia daun teh hijau golongan flavonoid.....	12
6. Senyawa kimia daun teh hijau golongan alkaloid	12
7. Senyawa kimia daun teh hijau golongan tanin	12
8. Senyawa kimia daun teh hijau golongan glikosida flavonol	13
9. Senyawa kimia daun teh hijau golongan alkohol	13
10. Senyawa kimia daun teh hijau golongan aldehid	13
11. Senyawa kimia daun teh hijau golongan ester.....	14
12. Senyawa kimia daun teh hijau golongan saponin.....	14
13. Tanaman Seledri. A. Seluruh tanaman seledri; B. Daun seledri	16
14. Senyawa kimia seledri golongan flavonoid.....	17
15. Senyawa kimia seledri golongan minyak atsiri	18
16. Senyawa kimia seledri golongan asam fenolik	19
17. Jalur patofisiologi metabolisme dislipidemia	22
18. Jalannya Penelitian	37
19. Visualisasi interaksi antar protein dari LPL	39
20. Visualisasi interaksi antar protein dari APOB-48	41
21. Visualisasi interaksi antar protein dari APOB.....	43
22. Visualisasi interaksi protein antar dari APOA-IV	45

23. Visualisasi interaksi protein antar dari APOC-II.....	47
24. Visualisasi interaksi antar protein dari APOE.....	49
25. Visualisasi interaksi antar protein dari APOB-100	51
26. Visualisasi interaksi antar protein dari APOA-I.....	54
27. Visualisasi interaksi antar protein dari ABCA1	56
28. Visualisasi interaksi antar protein dari LCAT	58
29. Visualisasi interaksi antar protein dari APOA-II	61
30. Visualisasi interaksi antar protein dari ABCG1	63
31. Visualisasi interaksi antar protein dari CEPT	64
32. Visualisasi interaksi antar protein dari LDLR.....	67
33. Visualisasi interaksi semua protein target, protein target utama (kuning), protein gen lain (biru).	69
34. Visualisasi <i>network</i> protein APOE, protein target utama (kuning), senyawa kimia daun teh hijau dan seledri (hijau muda), senyawa kimia seledri (oren), protein gen lain (biru), interaksi senyawa-protein dari PubChem (garis merah), SEA (garis ungu), Swiss Target Prediction (garis biru).....	75
35. Visualisasi <i>network</i> protein ABCA1, protein target utama (kuning), senyawa kimia daun teh hijau (ungu muda), senyawa kimia seledri (oren), protein gen lain (biru muda), obat jadi (merah muda), interaksi senyawa-protein dari PubChem (garis merah).....	76
36. Visualisasi <i>network pharmacology</i> daun teh hijau dan seledri, protein target utama (kuning), senyawa kimia daun teh hijau dan seledri (hijau muda), senyawa kimia seledri (oren), senyawa kimia daun teh hijau (ungu muda), protein gen lain (biru), obat jadi (merah muda), interaksi senyawa-protein dari PubChem (garis merah), SEA (garis ungu), Swiss Target Prediction (garis biru).....	78

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target dari KEGG Pathway	88
2. Protein obat sintetis dislipidemia dari <i>DrugCentral</i>	88
3. Validasi nama gen protein target dari <i>UniProt</i>	89
4. Identifikasi interaksi protein-protein dari <i>String</i>	89
5. Data kandungan senyawa kimia tanaman dari KNApSAcK	90
6. Data kandungan senyawa kimia dari <i>Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database</i>	91
7. Data kandungan senyawa kimia dari <i>IJAH Analytics</i>	92
8. Data aktivitas biologi tanaman dari PubChem.	93
9. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada <i>Swiss Target Prediction</i>	93
10. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada SEA.	94
11. Visualisasi network pharmacology menggunakan software <i>Cytoscape</i>	94

DAFTAR SINGKATAN

LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
HMG-CoA	<i>Hydroxymethylglutaryl coenzyme A</i>
HMGCR	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase</i>
ACAT2	<i>Acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase 2</i>
HDL	<i>High density lipoprotein cholesterol</i>
LDL-C	<i>Low density lipoprotein-cholesterol</i>
HDLC	<i>High density lipoprotein cholesterol</i>
TAGs	<i>Triasilgliserol</i>
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>
VLDL	<i>Very low calorie diet</i>
HL	<i>Hepatic lipase</i>
IDL	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
LRP	<i>Low density lipoprotein receptor related proteins</i>
LCAT	<i>Lecithin cholesterol acyl transferase</i>
LDL-R	<i>Low density lipoprotein-receptors</i>
PPARs	<i>Peroxisome proliferator-activated receptors</i>
BAS	<i>Bile acid sequestrants</i>
TC	<i>Total cholesterol</i>
EGCG	<i>Epigallocatechin-3-gallate</i>
TG	<i>Triglycerida</i>
GTE	<i>Green tea extract</i>
ApoB-48	<i>Apolipoprotein B-48</i>
ApoA-I	<i>Apolipoprotein A-I</i>
ApoA-IV	<i>Apolipoprotein A-IV</i>
ApoC-II	<i>Apolipoprotein C-II</i>
ApoE	<i>Apolipoprotein E</i>
ApoB-100	<i>Apolipoprotein B-100</i>
ApoB	<i>Apolipoprotein B</i>
ApoC	<i>Apolipoprotein C</i>
ApoA-II	<i>Apolipoprotein A-II</i>
ABCA-I	<i>Adenosine triphosphate-binding cassette A-I</i>
SR-A	<i>Scavenger-A</i>
ABCG1	<i>ATP-binding cassette sub-family G member 1</i>
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1 Like1</i>
HLs	<i>Hepatic lipase</i>

KEGG	<i>Kyoto encyclopedia of genes and genomes</i>
SMILES	<i>Simplified molecular input line entry system</i>
TSV	<i>Tab separated values</i>
CSV	<i>Comma separated values</i>
FC	<i>Free cholesterol</i>

ABSTRAK

EVIT DESTIYANTI, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY* DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) dan SELEDRI (*Apium graveolens* L.) SEBAGAI ANTIDISLIPIDEMIA, 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.

Dislipidemia merupakan gangguan endotel dan hilangnya fungsi vasomotor dan bermanifestasi sebagai peningkatan tekanan darah sistemik. Daun teh hijau dan tanaman seledri dapat diprediksi dalam menurunkan kadar kolesterol. Tujuan penelitian ini untuk melihat protein yang dapat terlibat dalam patofisiologi dislipidemia, mengetahui protein molekuler yang dapat diprediksi sebagai target kerja dari dislipidemia oleh senyawa-senyawa daun teh hijau dan seledri, dan untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia daun teh hijau dan seledri terhadap protein target dislipidemia.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan senyawa kimia daun teh hijau dan tanaman seledri menggunakan KNApSACk, IJAH *Analytics*, *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database*, dan jurnal-jurnal penelitian. Skrining zat aktif terhadap protein target didapatkan dari PubChem. Protein target yang dapat terlibat pada target kerja patofisiologi dislipidemia didapatkan dari KEGG *Pathway*, dengan memvalidasi nama gen menggunakan String. Identifikasi protein dan gen menggunakan *Swiss Target Prediction*. Visualisasi *network pharmacology* dari interaksi senyawa protein dan protein-protein menggunakan *Cytoscape*.

Visualisasi *network pharmacology* membuktikan bahwa protein target APOE dan ABCA1 diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa daun teh hijau dan seledri sebagai antidislipidemia. Senyawa *quercetin*, *kaempferol*, *myricetin*, *cyanidin*, *theophylline*, *apigenin*, *luteolin*, *gallic acid*, *caffeic acid*, dan *hesperetin* membentuk interaksi profil *network pharmacology* dengan protein target prediksi yang terlibat pada jalur patofisiologi dislipidemia.

Kata kunci: dislipidemia, daun teh hijau, seledri, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

EVIT DESTIYANTI, 2023, NETWORK PHARMACOLOGY OF GREEN TEA LEAVES (*Camellia sinensis* L.) and CELERY (*Apium graveolens* L.) AS ANTI-DISLIPIDEMIA, THESIS, STUDY PROGRAM S1 PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Guided by Dr. apt. Rina Herowati, M.Sc. and apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Dyslipidemia is an endotel disorder and loss of vasomotor function and manifests as an increase in systemic blood pressure. Green tea leaves and celery plants can be predicted in lowering cholesterol levels. The purpose of this research is to look at proteins that can be involved in pathophysiology dyslipidemia, knowing molecular proteins predicted as a work target of dyslipidemia by green tea leaves and celery, and to find out the profile of the network pharmacology of the chemical compounds green tea leaves and celery to the target proteins dyslipidemia.

This research uses the method of network pharmacology. Collecting chemical compounds leaves green tea and celery plants using KNApSAcK, IJAH Analytics, Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database, and research journals. Active substance screening of target proteins obtained from PubChem. Target proteins that can be involved in pathophysiology target dyslipidemia is obtained from the KEGG Pathway, by validated gene names using Strings. Proteins and gene identification uses Swiss Target Prediction. Visualization of network pharmacology of proteins compound and proteins-proteins interaction using Cytoscape.

Network pharmacology visualization proved that APOE and ABCA1 target proteins were predicted to be the target of action of green tea and celery leaf compounds as antidyslipidemia. The compounds quercetin, kaempferol, myricetin, cyanidin, theophylline, apigenin, luteolin, gallic acid, caffeic acid, and hesperetin formed network pharmacology profile interactions with predicted target proteins involved in the pathophysiological pathways of dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemia, green tea, celery, network pharmacology, cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dislipidemia merupakan prediktor kuat penyakit kardiovaskular yang menyebabkan gangguan endotel dan hilangnya fungsi vasomotor dan bermanifestasi sebagai peningkatan tekanan darah sistemik (Umar dan Mariana, 2021). Dislipidemia ialah salah satu aspek resiko terhadap prevalensi penyakit tidak menular utama seperti kardiovaskular, dimana penyakit kardiovaskular yang salah satunya diakibatkan oleh kelainan metabolisme lemak (dislipidemia) yang merupakan pemicu kematian utama baik di negara maju ataupun berkembang. Orang dewasa dengan umur lebih dari 40 tahun merupakan kelompok umur yang sangat beresiko mengalami dislipidemia (Arifin *et al.*, 2018). Bersumber dari data RISKESDAS pada tahun 2018, prevalensi dislipidemia di Indonesia masih tinggi yang dapat ditandai dengan peningkatan kadar LDL dan kolesterol total yang terdeteksi. Dari laporan tersebut, tercatat sebanyak 72,8% penduduk Indonesia yang berusia 15 tahun ke atas memiliki kadar LDL lebih dari 100 mg/dL dan 28,8% memiliki kadar kolesterol total lebih dari 200 mg/dL (Purwantiningrum *et al.*, 2021).

Terapi farmakologi dislipidemia yang sangat kerap digunakan yaitu obat golongan statin, fibrat, serta *nicotinic acid* (Pratama, 2019). Obat tipe statin meliputi lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, serta rosuvastatin. Statin bekerja dengan menurunkan katalisis sintesis kolesterol pada tahap awal sebab menghambat secara kompetitif enzim HMG CoA *reduktase*, dimana obat tersebut efisien dalam menurunkan trigliserida serta LDL (Sarel dan Simanjutak, 2020). Fibrat bekerja untuk mengaktifkan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha* (PPAR- α). Obat fibrat terdiri dari fenofibrat dan gemfibrozil. Golongan *nicotinic acid* di dalam jaringan adiposa serta produksi asam lemak dan trigliserida akan menghambat pelepasan asam lemak sehingga dapat mengurangi jumlah partikel VLDL yang disekresikan, obat nya meliputi niaspan. Golongan *Bile Acid Sequestrants* (BAS) bekerja pada bagian saluran pencernaan yang mengikat dua komponen asam empedu utama, sedangkan golongan *Omega-3-Fatty Acids* yang bekerja pada penurunan trigliserida. Obat yang termasuk golongan BAS yaitu cholestyramine

dan colestipol. Obat golongan *Omega-3-Fatty Acids* yaitu lovaza dan vascepa (Marie *et al.*, 2016).

Penggunaan pengobatan dislipidemia dengan jangka pendek dapat menimbulkan efek terapi semacam liver, aritmia jantung, gangguan pencernaan, serta nyeri pada otot (Pratama, 2019). Statin mempunyai efek terapi semacam nyeri otot, lemah, serta depresi dan belum cukup untuk menurunkan resiko penyakit kardiovaskuler (Sarel dan Simanjutak, 2020). Obat golongan fibrat memerlukan dosis besar supaya memberikan efek yang signifikan pada penyembuhan hipertrigliserida serta HDL yang rendah (Arifah *et al.*, 2022). Sehingga perlu mencari alternatif lain dalam pengobatan yaitu bisa dengan memakai bahan alam, salah satunya menggunakan daun teh hijau dan seledri.

Daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) mempunyai aktivitas sebagai antihiperlipidemia yang akan menghambat HMG- CoA *reductase* sehingga sintesis kolesterol di hati dapat dihambat dan menurunkan kadar kolesterol total dalam darah. Hasil skrining fitokimia dari daun teh hijau memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, tanin, aldehyd, serta ester (Erlyn *et al.*, 2020). Selain itu, pada kandungan alkaloid dapat menghambat aktivitas dari enzim lipase pankreas sehingga akan meningkatkan sekresi lemak melalui feses sehingga dapat mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida (Mustofa *et al.*, 2022). Begitupula pada tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) memiliki mekanisme kerja yang sama seperti daun teh, di mana senyawa flavonoid seledri dapat mempengaruhi kandungan profil lipid yang memiliki efek antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total, dengan menghambat sintesis kolesterol lewat inhibitor HMG-CoA *reductase*, dan meningkatkan HDL serta menurunkan asam lemak dihati (Ayudithiya *et al.*, 2022). Skrining fitokimia seledri meliputi flavonoid, minyak atsiri, dan asam fenolik.

Network pharmacology merupakan bidang studi baru dengan dikembangkan dalam penelitian sistematis obat-obatan yang dikembangkan dari Bid Data (Li *et al.*, 2021). *Network pharmacology* membentuk suatu jaringan interaksi berlandaskan pada molekul target, fungsi biologis, serta senyawa bioaktif, yang menemukan hubungan antara dislipidemia serta jaringan molekuler dan mengusulkan konsep strategi target jaringan dengan dihubungkan melalui sistem biologis

serta pengobatan alami dengan menemukan node kunci di dalam jaringan serta prediksi dari proses biologis utama melewati analisis jaringan yang selanjutnya dilakukan verifikasi jaringan (Luo *et al.*, 2020).

B. Rumusan Masalah

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

Pertama, apa saja protein molekuler yang terlibat dalam patofisiologi dislipidemia?

Kedua, apa saja protein molekuler yang dapat diprediksi sebagai target kerja dislipidemia oleh senyawa-senyawa daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan seledri (*Apium graveolens* L.)?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kimia daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap protein target dislipidemia?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan yang akan dicapai pada penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui protein yang dapat terlibat dalam patofisiologi dislipidemia

Kedua, untuk mengetahui protein molekuler yang dapat diprediksi sebagai target kerja dari dislipidemia oleh senyawa-senyawa daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan seledri (*Apium graveolens* L.)

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kimia daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dan seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap protein target dislipidemia.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan dari penelitian ini untuk memberikan informasi dan pengetahuan terkait pengembangan obat baru dislipidemia menggunakan dua kombinasi tanaman dari daun teh hijau dan seledri berdasarkan *network pharmacology*.