

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dislipidemia

1. Definisi Dislipidemia

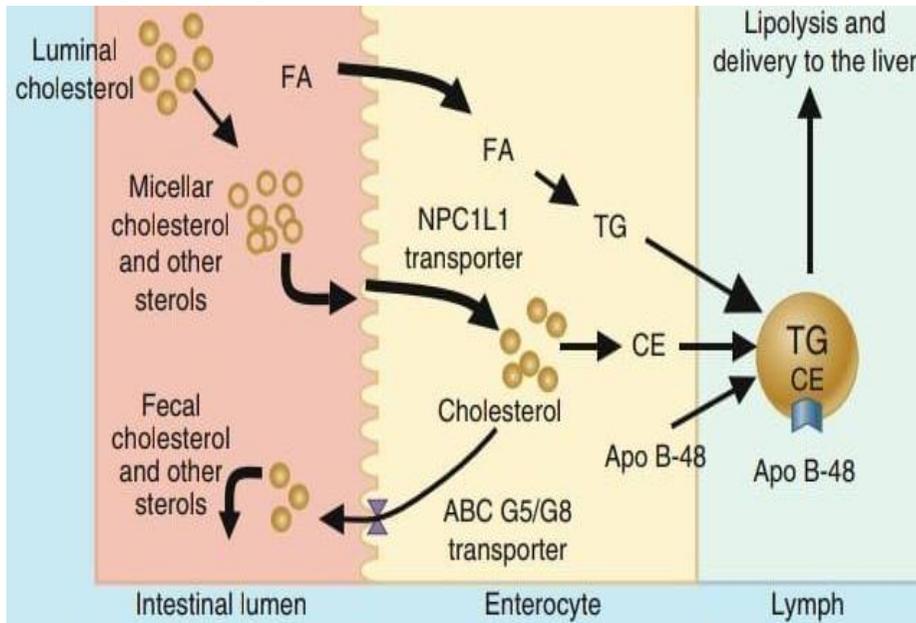
Dislipidemia adalah gangguan transpor lipid akibat kelainan sintesis atau degradasi lipoprotein (Gopan dan T Kamath, 2023). Dislipidemia ditandai dengan peningkatan abnormal konsentrasi darah dari lipoprotein yang relevan secara klinis, seperti lipoprotein-kolesterol densitas rendah (LDL-C), lipoprotein-kolesterol densitas tinggi (HDL-C), dan triasilgliserol (TAGs). Perubahan lipid ini sering dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular dengan etiopatogenesis beberapa gangguan kardiometabolik, seperti diabetes, steatosis hati, dan pankreatitis (Sanchez-Vincent *et al.*, 2023). Dislipidemia dibagi menjadi tipe primer dan sekunder. Dislipidemia primer disebabkan karena adanya masalah genetik berupa mutasi protein reseptor yang bisa disebabkan oleh cacat gen tunggal (monogenik) ataupun dari beberapa gen (poligenik), sedangkan dislipidemia sekunder adalah kondisi yang disebabkan oleh penyebab lain misalnya perubahan pola makan serta kurangnya aktivitas fisik yang tepat. (Karina, 2021).

2. Patofisiologi

Patofisiologi awal dislipidemia merupakan penumpukan lemak ataupun plak di dalam pembuluh arteri sehingga bisa menghambat aliran darah. Kolesterol tidak akan larut pada cairan darah, dimana agar bisa dikirim keseluruh tubuh maka butuh dikemas bersama dengan protein menjadi partikel yang disebut lipoprotein yang dapat disebut sebagai pembawa ataupun carrier kolesterol dalam darah. Tidak hanya berasal dari makanan, kolesterol juga dapat dibentuk dari hati yang berasal dari asam lemak jenuh hasil pemecahan dari trigliserida (Fonna dan Rahmat, 2023). Patofisiologi dislipidemia terbagi dari tiga jalur yaitu melalui jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*.

2.1. Jalur Metabolisme Eksogen. Lipid yang paling banyak ialah trigliserida dan sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. Dalam lambung, lipid terjadi emulsifikasi oleh empedu menjadi sebuah partikel lebih kecil sehingga enzim pencernaan bisa bekerja. Trigliserida diserap oleh sel usus dalam bentuk asam lemak

bebas dan monogliserida. Bersamaan dengan empedu, asam lemak bebas serta monogliserol dalam bentuk miselus masuk kedalam *brush border* enterosit untuk diabsorpsi setelah itu empedu dilepas kembali. Pada enterosit, asam lemak bebas akan diganti lagi menjadi trigliserida, sebaliknya kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Dapat dilihat pada Gambar 1.

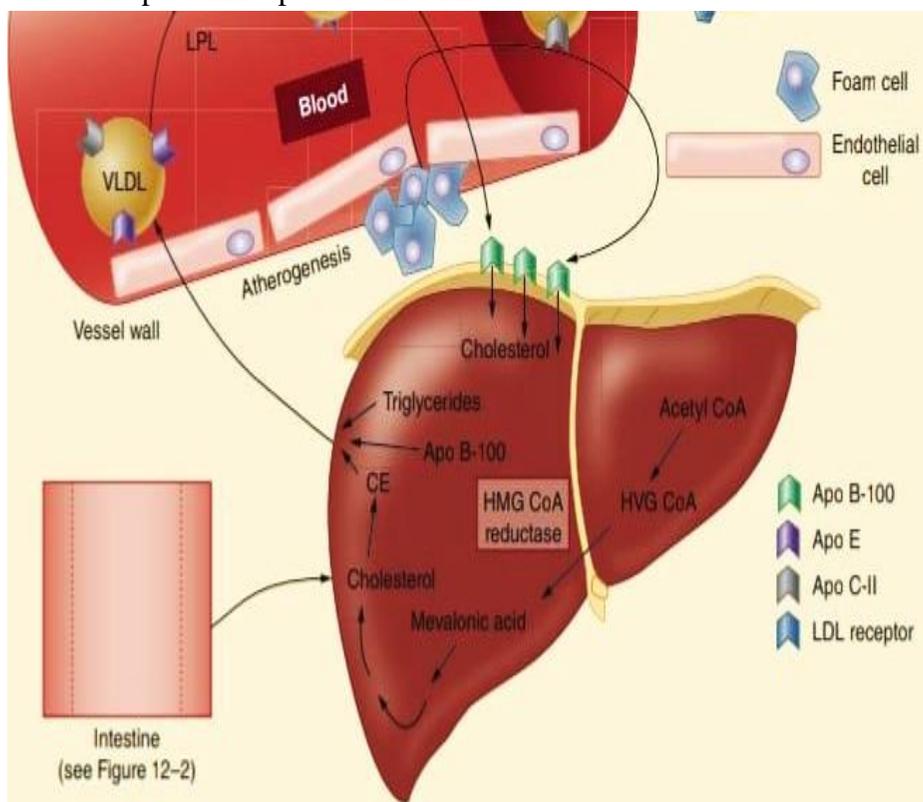


Gambar 1. Jalur patofisiologi melalui metabolisme eksogen (Marie et al., 2016, 4).

Bersamaan dengan fosfolipid dan apoprotein B-48 membentuk lipoprotein yang dapat disebut sebagai kilomikron *nascent*. Dimana kilomikron akan diakumulasi di apparatus Golgi serta disekresi kebagian sisi lateral enterosit, lalu masuk ke dalam saluran limf dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron *nascent* mempunyai apoB-48, apoA-1, apoA-IV, dan mendapat apoC-II dan apoE dari HDL pada kelenjar limf dan darah. Trigliserida pada kilomikron akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang dimana LPL akan diaktifkan oleh apoC-II yang berasal dari endotel kapiler pada jaringan adiposa, jantung, dan otot rangka, serta melepaskan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*, FFA). Asam lemak bebas yang akan dilepaskan diambil oleh miosit dan adiposit, serta dioksidasi untuk menghasilkan energi atau diesterifikasi serta disimpan sebagai trigliserida pada jaringan adiposa. Jika asam lemak bebas terdapat dalam jumlah yang besar, maka sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserida. Jika pada kilomikron yang

kehilangan sebagian besar trigliserida maka menjadi kilomikron remnan yang mengandung kolesterol ester serta akan dibawa ke hati melalui logan apoE (Jim, 2013).

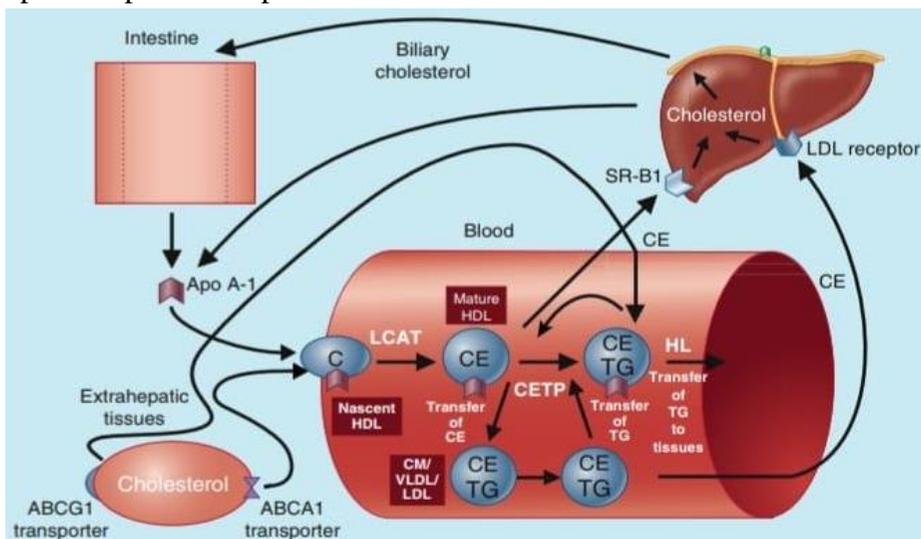
2.2. Jalur Metabolisme Endogen. Deposit lipid pada hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester. Dimana trigliserida serta fosfolipid yang digunakan sebagai pembentukan VLDL yang disintesis dalam retikulum endoplasma, setelah itu masuk ke aparatus Golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit dan melepaskan VLDL ke celah Disse dan masuk ke dalam kapiler jaringan adiposa serta otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan apoB-100. Apoprotein apoB-100 adalah bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL berisi apoE dan apoC yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Dimana trigliserida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) serta *hepatic lipase* (HL) yang akan menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversikan ke dalam IDL yang hanya mengandung apoB serta apoE. Pada lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, *low density lipoprotein receptor related proteins*) di hati. Dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Jalur patofisiologi melalui metabolisme endogen (Marie *et al.*, 2016, 4).

Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL. Sebagian dari kolesterol LDL akan dibawa ke hati serta jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang memiliki reseptor kolesterol-LDL didegradasi di dalam hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan sebagai biosintesis VLDL serta sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Dimana asam empedu serta kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu dengan sebagian kecil dari kolesterol-LDL masuk ke subendotel lalu mengalami oksidasi sehingga ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*) (Jim, 2013).

2.3. Jalur Reverse Cholesterol Transport. HDL adalah partikel terkecil yang disintesis dalam hati dan usus, serta mengandung 50% lipid dan 50% protein, dengan apoprotein apoA-I dan apoA-II, dimana HDL dapat dibagi sesuai densitasnya menjadi HDL2 dan HDL3. Hepatosit serta enterosit dapat mengeluarkan kolesterol dari tubuh melalui saluran empedu dan usus. Di dalam hati, kolesterol diekskresikan ke empedu secara langsung ataupun mengubah ke asam empedu. Dalam kolesterol sel-sel perifer ditranspor dari membrane sel perifer ke hati dan usus melalui proses *reverse cholesterol transport* yang disediakan oleh HDL. Lipoprotein HDL nascent disintesis dalam usus serta hati. HDL akan dilepas sebagai partikel kecil yang miskin kolesterol, berbentuk gepeng, serta mengandung apoA-I, apoC, dan apoE. Dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Jalur patofisiologi melalui Reverse Cholesterol Transport (Marie *et al.*, 2016, 4)

Kolesterol dari makrofag akan diambil oleh HDL nascent, maka dari itu kolesterol pada bagian dalam makrofag harus dibawa oleh ke permukaan membran makrofag oleh transporter *adenosine triphosphate-binding cassette A-I* (ABCA-I) dan ABCG-I. Proses tersebut menghasilkan bentuk cakram HDL serta mendapatkan tambahan kolesterol *unesterified* dari perifer. Pada HDL, kolesterol diesterifikasi oleh *lecithin-cholesterol acyl transferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester. Dalam kolesterol ester yang lebih hidrofobik akan dipindah ke inti HDL, dimana HDL yang telah mendapatkan lebih banyak kolesterol ester menjadi bentuk sferis. Setelah itu, kolesterol ester HDL ditransfer ke dalam lipoprotein yang berisi apoB (VLDL, IDL, dan LDL) untuk pertukaran dengan trigliserida oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP), lalu kolesterol ester ditranspor ke hati sesudah konversi VLDL ke IDL serta ke LDL, setelah itu diambil oleh reseptor LDL. Dimana jalur ini bekerja tidak langsung dikarenakan pada transfer kolesterol ester lipoprotein-apoB menghasilkan partikel kaya kolesterol yang kemungkinan diambil oleh sel busa di dalam plak aterosklerosis sebelum dibersihkan oleh hati serta dibersihkan dari sirkulasi melalui endositosis yang dimediasi reseptor LDL (Jim, 2013).

B. Obat Dislipidemia

1. Golongan Obat Statin

Mekanisme kerja statin dengan menghambat *hydroxymethylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) *reductase* yang secara kompetitif, yaitu enzim yang berperan pada sintesis kolesterol, terutama di dalam hati. Keunggulan dari obat statin sendiri memiliki sifat kardioprotektif melalui efek pleiotropik pada pembuluh darah dengan cara menurunkan kolesterol LDL sebanyak 18-15%, meningkatkan kolesterol HDL sebanyak 5-15%, serta menurunkan trigliserida sebanyak 7-30% (Made *et al.*, 2022). Statin dikelompokkan menjadi tiga bagian yaitu bagian pertama statin dengan intensitas rendah yaitu simvastatin 10 mg, pravastatin 10-20 mg, lovastatin 20 mg, dan fluvastatin 20-40 mg. Statin dengan intensitas sedang seperti atorvastatin 10-20 mg simvastatin 20-40 mg, rosuvastatin 5-10 mg, lovastatin 40-80mg, pravastatin 40-80 mg, pravastatin 1-4 mg, dan fluvastatin 80 mg. Statin dengan intensitas tinggi meliputi rosuvastatin 20-40 mg dan atorvastatin 40-80 mg (Thongtang *et al.*, 2022).

2. Golongan Obat Fibrat

Fibrat merupakan obat penurun trigliserida yang dimana berlawanan dengan statin. Fibrat biasanya direkomendasikan sebagai obat utama dalam pasien dengan hipertrigliseridemia. Selain itu, fibrat digunakan sebagai monoterapi ataupun terapi kombinasi dengan statin untuk hipertrigliserida (Rhee *et al.*, 2019). Fibrat bekerja dengan cara mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) yang merupakan sub kelompok dari ketiga faktor transkripsi yang teraktivasi oleh ligan serta berperan dalam metabolisme lipid dalam tubuh (Udin dan Kholifah, 2021). Obat dari golongan fibrat sendiri terdiri dari gemfibrozil dan fenofibrat, akan tetapi pada gemfibrozil dapat meningkatkan risiko kerusakan otot jika dikombinasikan bersama statin, sedangkan pada fenofibrat telah diketahui memiliki resiko rendah karena tidak relatif meningkatkan risiko miopati (Rhee *et al.*, 2019). Cara kerja dari fenofibrate sendiri mengatur faktor transkripsi yang terlibat dalam metabolisme lipid (Thongtang *et al.*, 2022).

3. Golongan Obat Nicotinic Acid

Asam nikotinic serta nikotinamid adalah suatu vitamin esensial yang dibutuhkan dalam mengatur dan mempertahankan fungsional. Kombinasi dari asam nikotinic serta nikotinamid sendiri dapat disebut sebagai niasin-vitamin B (Udin dan Kholifah, 2021). Dimana niasin bekerja dalam menghambat pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa serta memproduksi asam lemak dan trigliserida di dalam sel hati. Sehingga hal ini dapat menyebabkan penurunan dari jumlah partikel VLDL yang telah disekresikan yang mengakibatkan turunnya kolesterol LDL secara keseluruhan. Niasin juga dapat mengurangi penyerapan partikel HDL-Apo AI serta dapat meningkatkan efisiensi transportasi kolesterol terbalik antara partikel HDL serta jaringan pembuluh darah. Obat dari golongan nicotinic acid yaitu niacin ER (niasin) dan niacin IR (niacor) (Marie *et al.*, 2016).

4. Golongan Bile Acid Sequestrants (BAS)

Sequestrants (BAS) bekerja pada bagian saluran pencernaan yang dimana BAS akan mengikat dua komponen asam empedu utama, yaitu pada asam glikolat serta asam taurokolat sehingga akan dapat menurunkan kelarutan kolesterol yang dimana dapat menyebabkan penurunan absorpsi kolesterol (Udin dan Kholifah, 2021). Cholestyramine, colestipol, serta colesevelam adalah obat asam empedu resin pengikat atau *sequestrants* (BAS) yang dimana resin

memiliki molekul bermuatan tinggi yang mengikat asam empedu pada bagian usus. Resin-asam empedu lalu diekskresikan dalam kotoran, sehingga terjadinya penghilangan empedu yang mengakibatkan kompensasi konversi kolesterol hepatic menjadi empedu yang dapat mengurangi simpanan kolesterol hepatoseluler serta mengakibatkan peningkatan dari regulasi reseptor LDL yang kemudian menghasilkan penurunan kolesterol serum (Marie *et al.*, 2016).

5. Golongan *Omega-3-Fatty Acids*

Asam lemak omega-3 rantai panjang bekerja untuk menurunkan trigliserida dengan melalui pengurangan sintesis hati serta pelepasan trigliserida VLDL, peningkatan dari B-oksidasi asam lemak, dan peningkatan pada klirens trigliserida dari lipoprotein yang kaya trigliserida. Obat dari golongan *Omega-3 Fatty Acids* sendiri meliputi lovaza, vascepa, epanova, dan OMTRYG (Marie *et al.*, 2016).

C. Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.)

1. Sistematika Teh Hijau

Sistematika dari tanaman teh hijau (*Camellia sinensis* L.) menurut Gita *et al.*, 2022 sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Superdivisi	: Spermatophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Dilleniidae
Ordo	: Theales
Famili	: Theaceae
Genus	: <i>Camellia</i>
Spesies	: <i>Camellia sinensis</i> L.



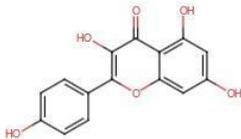
Gambar 4. Daun Teh Hijau (Rita, 2022)

2. Kandungan Kimia

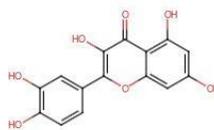
Teh adalah salah satu jenis tanaman berasal dari keluarga *Theaceae* yang mengandung banyak senyawa kimia dengan manfaat sebagai pengobatan, salah satu diantaranya sebagai antidislipidemia. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam daun teh dapat diperoleh dari web server KNApSAcK, Phytochem, dan jurnal-jurnal penelitian.

Golongan Flavonoid

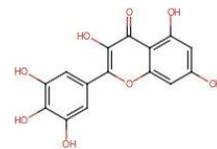
1. *Flavonol*



a.

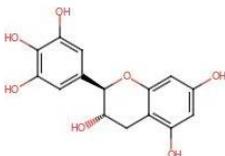


b.

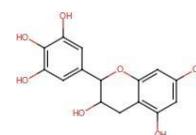


c.

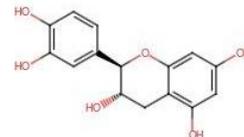
2. *Flavanol*



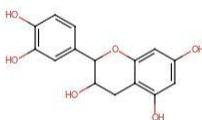
a.



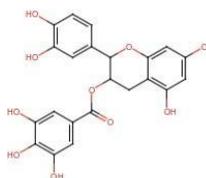
b.



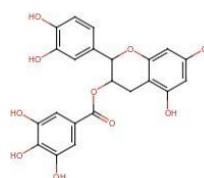
c.



d.

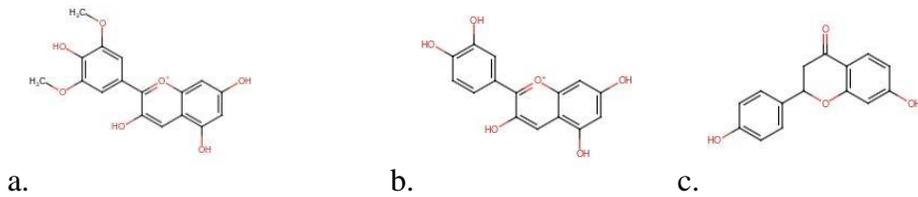


e.



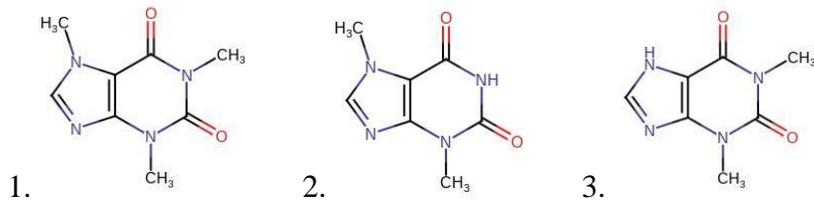
f.

3. Anthocyanidin



Gambar 5. Senyawa kimia daun teh hijau golongan flavonoid
Kaempferol (1a) *Quercetin* (1b) (KNAPSAcK, 2023) *Myricetin* (1c) (Zhu *et al.*, 2021) *Gallocatechin* (2a) *Epigallocatechin* (2b) *Catechin* (2c) *Epicatechin* (2d) *Epicatechin-3-gallate* (2f) (Phytochem, 2023) *Malvidin* (3a) *Cyanidin* (3b) (KNAPSAcK, 2023) *Liquiritigenin* (3c) (Sasmito *et al.*, 2020)

Golongan Alkaloid



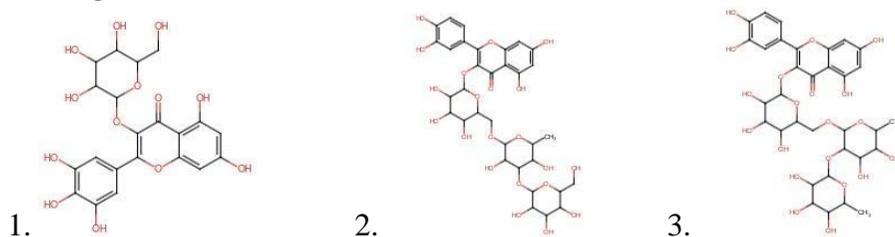
Gambar 6. Senyawa kimia daun teh hijau golongan alkaloid
Caffein (1) *Theobromine* (2) *Theophylline* (3) (KNAPSAcK, 2023)

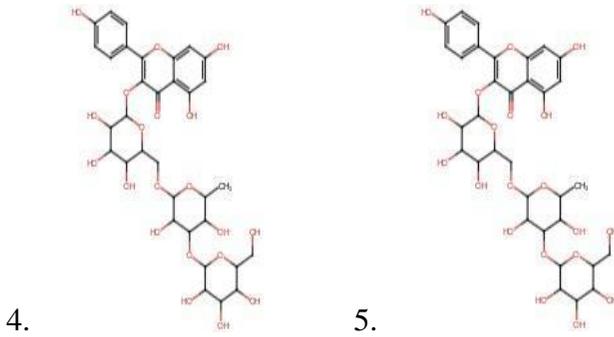
Golongan Tanin



Gambar 7. Senyawa kimia daun teh hijau golongan tanin
Ellagic acid (1) (Sasmito *et al.*, 2020)

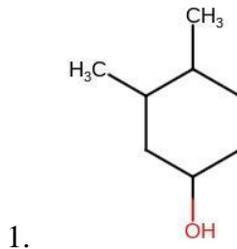
Golongan Glikosida Flavonol





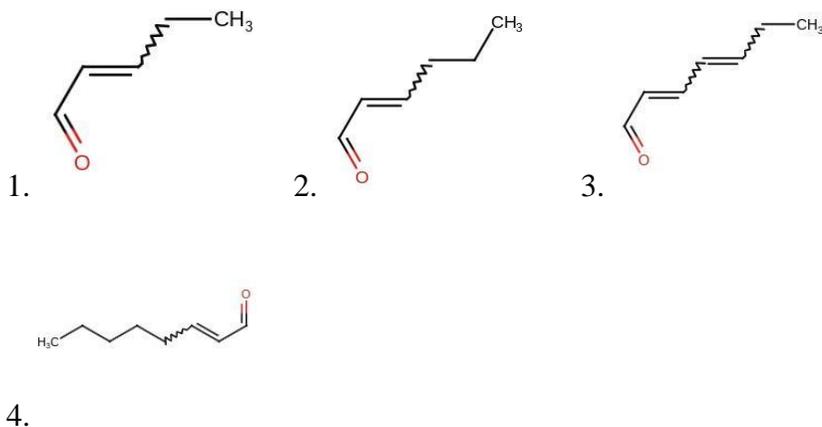
Gambar 8. Senyawa kimia daun teh hijau golongan glikosida flavonol
Myricetin-3-O-galactosida (1) *Quercetin-3-O-glucosyl-rhamnosyl-galactoside* (2) *Quercetin-3-O-rhamnosyl-rhamnosyl-galactoside* (3) *Glucosyl-rhamnosyl-glucoside* (4) *Kaempferol-3-O-glucosyl-rhamnosyl-galactoside* (5) (Zhu *et al.*, 2021)

Golongan Alkohol



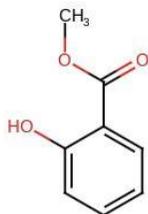
Gambar 9. Senyawa kimia daun teh hijau golongan alkohol
3,4-dimethylcyclohexan-1-ol (1) (Zhu *et al.*, 2021)

Golongan Aldehid



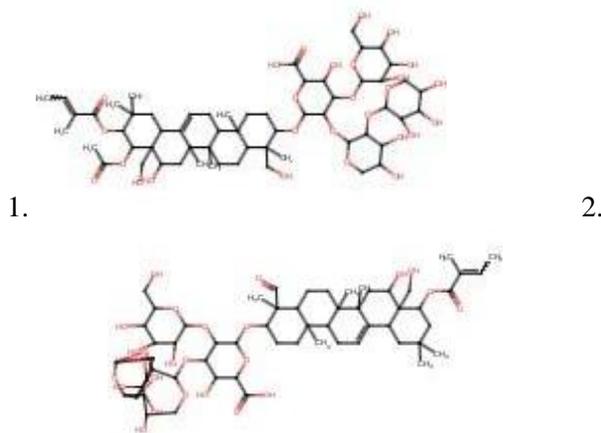
Gambar 10. Senyawa kimia daun teh hijau golongan aldehid
(e)-pent-2-enal (1) *(e)-hex-2-enal* (2) *(2E,4E)-hepta-2,4-dienal* (3) *(e)-oct-2-enal* (4) (Zhu *et al.*, 2021)

Golongan Ester



Gambar 11. Senyawa kimia daun teh hijau golongan ester
Methyl 2-hydroxybenzoate (1) (Zhu *et al.*, 2021)

Golongan Saponin



Gambar 12. Senyawa kimia daun teh hijau golongan saponin
Theasaponin (1) Camelliasaponin B1 (2) (KNApSAcK, 2023)

3. Aktivitas Farmakologi

Teh hijau memiliki kandungan yang paling utama yaitu *epigallocatechin-3-gallate*, dimana merupakan bahan bioaktif dengan menekan patogenis dari beberapa penyakit kronis khususnya pada penyakit kardiovaskular (Hikhmah dan Mulfianda *et al.*, 2022). Dari penelitian Wuryahyaningtyas *et al* (2019) dengan menggunakan hewan uji yang diberikan daun teh hijau hasil perendaman dengan air panas yang diberikan pada mencit dapat menurunkan kadar kolesterol dengan durasi perendaman selama dua jam, dimana pada kadar kolesterol awal yaitu sebesar 102 dan 125,6 mg/dl setelah diberikan perendaman 30,2 mg/dl atau 10,97%. Kemampuan dari daun teh hijau dalam menurunkan kadar kolesterol dikarenakan adanya kandungan senyawa aktif yaitu flavonoid yang merupakan senyawa antioksidan sehingga dapat menghambat aktivitas dari enzim *3-hydroxy-3-*

methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA *reductase*) yang dimana HMG-CoA *reductase* berperan sebagai katalis untuk sintesis kolesterol.

Ekstrak daun teh hijau dengan kombinasi obat HAART + 100 mg/kg ekstrak teh hijau selama 60 hari pada tikus memberikan hasil peningkatan yang signifikan pada tingkat serum TC. Pada daun teh hijau terutama pada kandungan katekin, khususnya pada EGCG dapat menghambat penyerapan lipid makanan di dalam usus dengan mengganggu emulsifikasi, pencernaan, serta solubilisasi misel lipid yang mengakibatkan penurunan dari penyerapan TG, kolesterol, serta senyawa lipofilik lainnya seperti atocopherol. Mekanisme dari daun teh hijau terutama pada penurunan kolesterol dikarenakan adanya potensi dari GTE yang mengatur pada gen reseptor LDL yang dimana dapat meningkatkan penyerapan LDL-C dari sirkulasi darah (Wondimnew *et al.*, 2018).

Daun teh hijau diberikan berturut-turut selama 14 hari dengan dosis 2,4 gr/hari yang diberikan kepada pasien Puskesmas Sapta Jaya memberikan hasil penurunan kadar kolesterol total, karena pada kandungan senyawa saponin memiliki efek antihiperlipidemia dengan cara kerja menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase* (HMGCR) serta *Acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase 2* (ACAT2) yang dimana HMGCR merupakan enzim yang meregulasi biosintesis kolesterol (Maydawati dan Veri, 2020).

Infus Daun teh hijau dengan dosis sebesar 1g/kg BB, 0,5g/kg, dan 0,25g/kg BB terhadap tikus selama 14 hari mengalami penurunan kadar kolesterol total. Terjadinya penurunan kadar kolesterol pada daun teh hijau dikarenakan pada daun teh hijau memiliki senyawa flavonoid yang menjadi kandungan utama dalam penurunan kadar kolesterol, dimana flavonoid bersifat sebagai antioksidan yang dapat menurunkan peroksidasi lipid dengan mekanisme kerja dari flavonoid yaitu sebagai inhibitor enzim HMG-CoA *reduktase* sehingga sintesis kolesterol dapat menurun (Wardani *et al.*, 2020).

Pembuktian mengenai kandungan senyawa kimia tanin dan alkaloid dalam penurunan kadar kolesterol telah dibuktikan pada penelitian Mustofa *et al* (2021) yang diberikan pada tikus putih, dimana tanin merupakan senyawa antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total dengan cara menurunkan penyerapannya dengan menghambat enzim HMG CoA *reduktase*. Sedangkan pada alkaloid

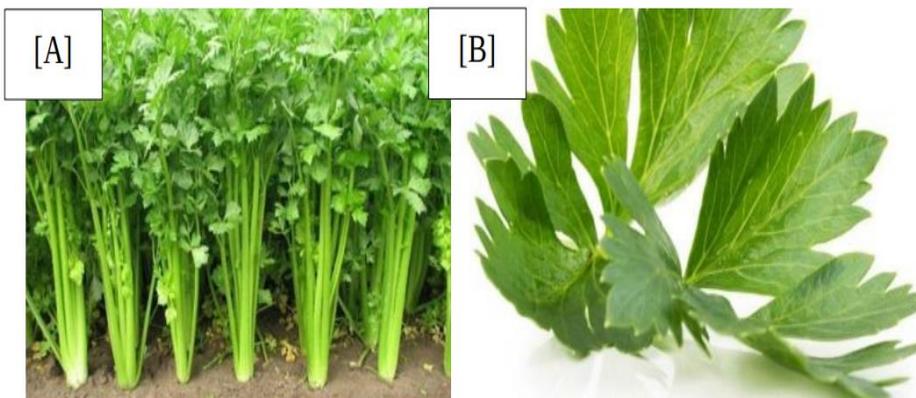
akan menghambat aktivitas dari enzim lipase pankreas, akibatnya akan meningkatkan sekresi lemak melalui feses sehingga dapat mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida (Mustofa *et al.*, 2022).

D. Seledri (*Apium graveolens* L.)

1. Sistematika Seledri

Menurut Sukohar dan Arisandi, 2016 Sistematika dari tanaman seledri sebagai berikut :

Kingdom : Spermatophytes
Class : Mangnolisisa
Order : Apicedes
Family : Apiaceae
Genus : Apium
Species : *Apium graveolens*



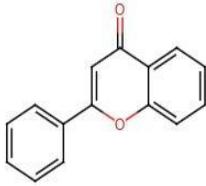
Gambar 13. Tanaman Seledri. A. Seluruh tanaman seledri; B. Daun seledri (Aswin *et al.*, 2021)

2. Kandungan Kimia

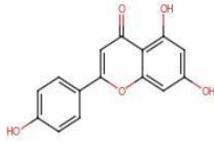
Seledri adalah salah satu tanaman dari keluarga *Apiaceae* memiliki banyak kandungan senyawa kimia yang mempunyai manfaat sebagai pengobatan, salah satu diantaranya sebagai antidislipidemia. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman seledri dapat diperoleh dari *web server* KNApSAcK, Ijah Analytics, Phytochem, serta jurnal-jurnal penelitian.

Golongan Flavonoid

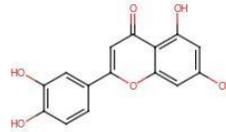
1. Flavon



a.



b.

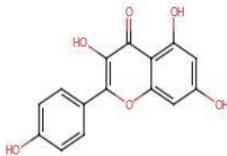


c.

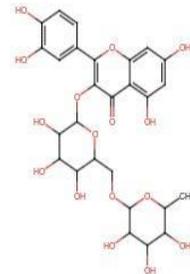
2. Flavonol



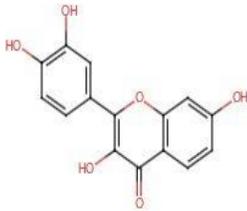
a.



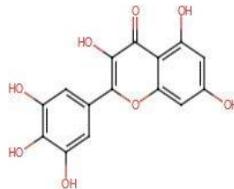
b.



c.

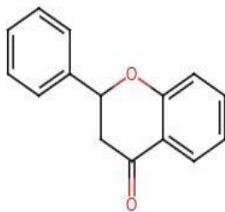


d.

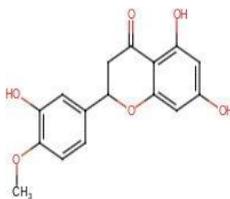


e.

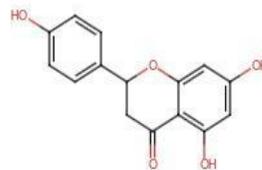
3. Flavanol



a.



b.

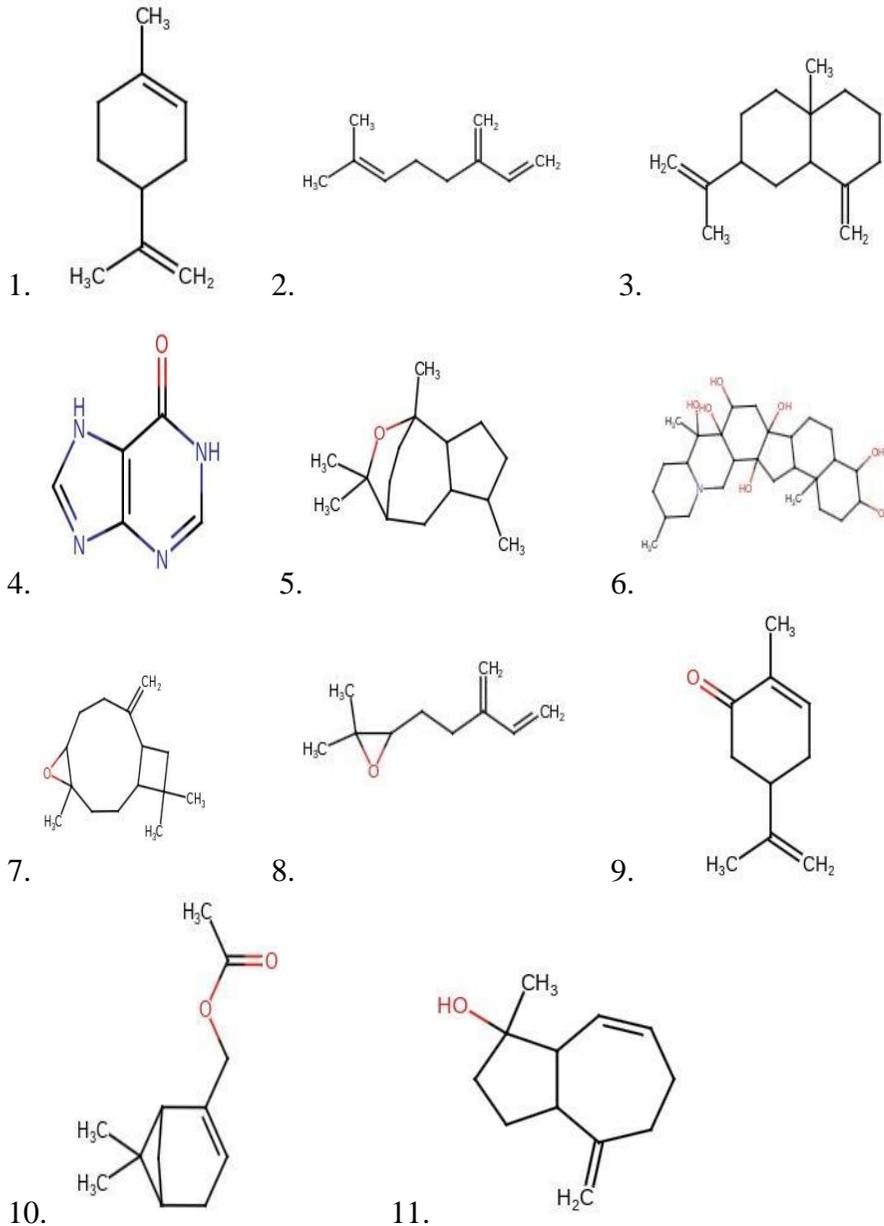


c.

Gambar 14. Senyawa kimia seledri golongan flavonoid

Flavone (1a) (Badrujamaludin *et al.*, 2020) *Apigenin* (1b) *Luteolin* (1c) (IJAH Analytics) *Quercetin* (2a) *Kaempferol* (2b) *Rutin* (2c) (KNapSAcK, 2023) *Fisetin* (2d) *Myricetin* (2e) (Badrujamaludin *et al.*, 2020) *Flavanone* (3a) *hesperetin* (3b) *naringenin* (3c) (Badrujamaludin *et al.*, 2020)

Golongan Minyak Atsiri

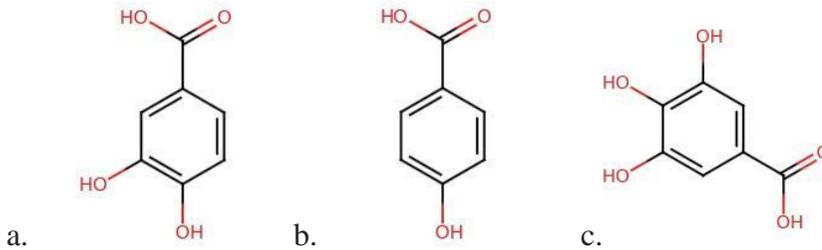


Gambar 15. Senyawa kimia seledri golongan minyak atsiri

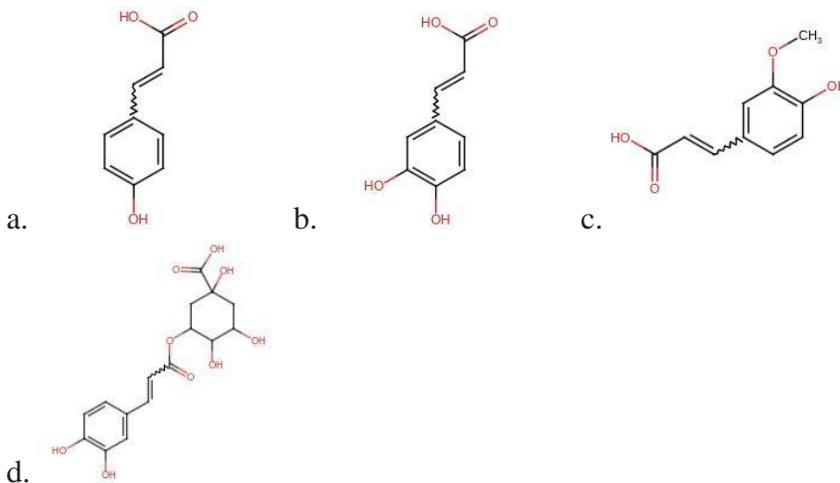
Limonene (1) (Phytochem, 2023) *Myrcene* (2) *β -selinene* (3) *9H-purin-6-ol* (4) (Nurzynska-Wierdak *et al.*, 2018) *Kessane* (5) (KNApSAcK, 2023)
Sabine (6) *Caryophyllene oxide* (7) *Epoxymyrcene* (8) *Carvone* (9)
 (Nurzynska-Wierdak *et al.*, 2018) *Myrtenyl acetate* (10) (KNApSAcK, 2023)
8-epi-dictamnol (11) (Nurzynska-Wierdak *et al.*, 2018)

Golongan Asam Fenolik

1. Asam Hidroksibenzoat



2. Asam Hidroksisinat



Gambar 16. Senyawa kimia seledri golongan asam fenolik

Protocatechuic acid (1a) *p-hydroxybenzoic acid* (1b) *Gallic acid* (1c) (Gao *et al.*, 2023) *p-cumaric acid* (2a) *Caffeic acid* (2b) (KNApSAcK, 2023) *Ferulic acid* (2c) *Chlorogenic acid* (2d) (Gao *et al.*, 2023)

3. Aktivitas Farmakologi

Seledri mempunyai berbagai khasiat obat, seperti antibakteri, lipid serum, anti-inflamasi, dan menurunkan kadar glukosa darah (Li Meng-Yao *et al.*, 2017). Ekstrak seledri dengan dosis 125 dan 250 mg/kgBB yang diberikan hewan uji tikus selama 14 hari telah menurunkan kadar kolesterol total serta LDL di dalam darah secara signifikan, dikarenakan pada seledri memiliki kandungan Flavonoid yang dapat menghambat HMG-CoA *reduktase* sehingga menjadi mevalonat. Akibat terjadinya penghambatan tersebut, kadar kolesterol menjadi turun yang kemudian akan menstimulasi peningkatan jumlah reseptor LDL pada permukaan hati. Jika jumlah dari reseptor LDL meningkat maka dapat meningkatkan clearance LDL kolesterol pada plasma (Sarwindah, 2020).

Jus seledri yang diberikan pada tikus dengan dosis 0,72mL/200gBB; 1,44mL/200gBB, dan 2,16mL/200gBB terjadi penurunan dari lemak sel hepar. Hal ini dikarenakan adanya senyawa antioksidan yang dapat menurunkan kadar trigliserida dengan melakukan peningkatan aktivitas enzim LPL, sehingga LPL akan merubah VLDL menjadi IDL dan terjadi akumulasi VLDL dalam hepar akan berkurang dan dapat memperbaiki sel hepar yang rusak akibat degenerasi lemak (Dwinanda *et al.*, 2019).

Ekstrak seledri pada tikus dengan dosis 25mg/200gBB, 50mg/200gBB, 100mg/200gBB dengan dosis tersebut dapat menurunkan kadar kolesterol. Tanaman seledri mengandung flavonoid yang akan menghambat produksi dari enzim *3-hydroxyl-3-methylglutaryl-CoA* (HMG-CoA) *reductase* sehingga akan menyebabkan penurunan dari kadar kolesterol dalam darah. Selain itu juga flavonoid akan meningkatkan kadar LCAT yang kemudian akan menurunkan kadar kolesterol bebas dalam darah (Syafitri *et al.*, 2022).

Pengujian menggunakan puding seledri yang dilakukan langsung terhadap manusia, dengan memiliki kadar rata-rata kolesterol awal 257 mg/dl menjadi 204 mg/dl sehingga pada pengujian tersebut dapat menurunkan kadar kolesterol. Dimana seledri mempunyai komponen *pthalides* yang dapat melenturkan pembuluh darah serta dapat mengurangi hormon stres yang dapat meningkatkan tekanan darah. Selain itu juga, kandungan dari senyawa *L-tryptophan* yang terdapat di dalam seledri berfungsi sebagai antioksidan yang di mana dapat mencegah aterosklerosis dengan menghambat proses oksidatif yang dapat bisa menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Widyastuti, 2017).

E. Protein dan Gen Target

Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa daun teh hijau dan seledri sebagai terapi antidislipidemia yang terlibat dalam tiga jalur patofisiologi yaitu Eksogen, Endogen, dan *Reverse cholesterol transport*. Jalur metabolisme eksogen pada protein-protein target yang terlibat meliputi: ApoB-48, ApoA-I, ApoA-IV, ApoC-II, ApoE, LPL, HDL (*KEGG Pathway*, 2023) ditunjukkan pada gambar 17. Jalur metabolisme endogen pada protein-protein target yang terlibat meliputi: VLDL, ApoB-100, ApoB, ApoE, ApoC, HDL, LPL, *Hepatic Lipase* (HL), LDLR (*KEGG Pathway*, 2023) ditunjukkan pada gambar 17. Jalur *reverse cholesterol transport* pada protein-protein target yang terlibat meliputi: ApoA-I, ApoA-II, HDL2, HDL3, HDL,

ApoC, ApoE, ABCA-I, ABCG1, LCAT, ApoB, VLDL, CEPT (*KEGG Pathway, 2023*) ditunjukkan pada Gambar 17.

Tabel 1. Protein target pada dislipidemia (String, 2023)

Simbol gen	Nama Protein/ Gen	Deskripsi Singkat
ApoB	Apolipoprotein B	Protein penyusun utama kilomikron (apo B-48), LDL (apo B-100).
ApoA-I	Apolipoprotein A-I	Protein yang akan berpartisipasi dalam transportasi balik kolesterol dari jaringan ke hati untuk ekskresi dengan mempromosikan efflux kolesterol dari jaringan dan dengan bertindak sebagai kofaktor untuk lecithin kolesterol acyltransferase (LCAT)
ApoE	Apolipoprotein E	Protein mediasi pengikatan, internalisasi, dan katabolisme partikel lipoprotein. Berfungsi sebagai ligan untuk reseptor LDL (apo B/E) dan untuk reseptor apo-E spesifik (sisa chylomicron) jaringan hati.
LPL	Lipoprotein Lipase	Fungsi utama dari lipase adalah menghidrolisis trigliserida dari chylomicron sirkulasi dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL).
ApoC-II	Apolipoprotein C-II	Protein komponen chylomicron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL) dalam plasma. Memainkan peran penting dalam metabolisme lipoprotein sebagai aktivator lipoprotein lipase.
ApoA-II	Apolipoprotein A-II	Protein yang dapat menstabilkan struktur HDL (High Density Lipoprotein) oleh hubungannya dengan lipid, dan mempengaruhi metabolisme HDL.
ABCA-I	Phospholipid-transporting ATPase ABCA1	Transporter anion yang bergantung pada cAMP dan sensitif terhadap sulfonilurea. Menjaga gerbang kunci yang mempengaruhi transportasi kolesterol intraseluler.
LCAT	Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase	Enzim pusat dalam metabolisme ekstraselular lipoprotein plasma. Disintesis terutama di hati dan disekresikan ke dalam plasma dan mengubah kolesterol serta fosfatidilkolin (lecithin) menjadi ester kolesteril dan lysophosphatidylcholin pada permukaan lipoprotein densitas tinggi dan rendah (HDL dan LDL).
CEPT	Cholesterol ester transfer protein	Protein yang terlibat dalam transfer lipid netral, termasuk ester kolesteril serta trigliserida, di antara partikel lipoprotein.
ApoA-IV	Apolipoprotein A-IV	Protein yang memiliki peran penting dalam chylomicron dan sekresi VLDL dan katabolisme.
LDLR	<i>Low-density lipoprotein receptor</i>	Protein yang berfungsi sebagai reseptor permukaan sel serta melakukan fungsi fisiologis pada permukaan neuron yang relavan dengan pertumbuhan neurit, adhesi neuron, dan aksonogenesis.

F. Identifikasi protein Target Obat Sintetis Dislipidemia

Protein target obat sintetis dislipidemia diidentifikasi menggunakan web server DrugCentral yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Identifikasi protein target obat sintetis dislipidemia (DrugCentral, 2023)

No	Protein Target	Nama Obat
1.	<i>Cytochrome mitochondrial sidechain mitochondrial</i> <i>P45011B1</i> , <i>Cholesterol cleavage enzyme</i>	<i>Mitotane</i>
2.	<i>Microsomal triglyceride transfer protein large subunit</i>	<i>Lomitapide</i>
3.	<i>Aromatase, Cholesterol side-chain cleavage enzyme mitochondrial</i>	<i>Aminoglutethimide</i>
4.	<i>Peroxisome proliferasor-activated receptor alpha</i>	<i>Gemfibrozil, Ciprofibrate, Bezafibrate, Fenofibrate</i>
5.	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase</i>	<i>Lovastatin, Cerivastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Meglutol, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Pitavastin</i>
6.	<i>ATP-citrate synthase</i>	<i>Bempedoic acid</i>
7.	<i>Niemann-Pick C1-like protein 1</i>	<i>Ezetimibe</i>
8.	<i>ATP-binding cassette sub-family A member 1</i>	<i>Probucol</i>
9.	<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>	<i>Alirocumab</i>
10.	<i>Corticosteroid-binding globulin</i>	<i>Pregnenolone succinate</i>
11.	<i>Androgen receptor</i>	<i>Drostanolone propionate</i>
12.	<i>Estrogen receptor</i>	<i>Tamoxifen, Toremifene</i>
13.	<i>Bile acid receptor</i>	<i>Cholic acid</i>
14.	<i>Diacylglycerol O-acyltransferase 1</i>	<i>Vascepa</i>

G. Network Pharmacology

Farmakologi jaringan melalui jejaringan interaksi yang rumit yang didasari oleh molekul target, fungsi biologis, serta senyawa bioaktif. Selain itu, dapat digunakan untuk mempelajari hubungan antara efek terapi obat serta target yang berdekatan dalam jaringan yang kemudian akan memvalidasi node kunci dengan melalui analisis jaringan serta validasi dan verifikasi jaringan (Luo *et al*, 2020). Dengan analisis jaringan yang mendalam disertai dengan jaringan biomolekuler yang saling terkait dengan suatu penyakit atau intervensi obat yang meliputi analisis jaringan dasar seperti koefisien pengelompokan, derajat, keterkaitan, serta parameter jaringan dasar lainnya (Li *et al*, 2021).

Konsep dari beberapa farmakologi jaringan seperti farmakologi sistem, toksikologi jaringan, farmakologi integratif, serta farmakologi modular. Pada konsep farmakologi jaringan tersebut memanfaatkan gagasan jaringan serta melakukan penelitian sistematis mengenai mekanisme obat herbal serta sindrom dasar biologis. Farmakologi jaringan dapat memberikan ide serta metode baru untuk menganalisis data data biomedis serta membangun jembatan dari data ke pengetahuan. Inti dari farmakologi jaringan adalah teori dari target jaringan sehingga dapat mengembangkan dari beberapa model dan algoritma penelitian obat ataupun penyakit dengan berbasis jaringan, dari beragam algoritma prediksi interaksi obat target yang telah dikembangkan (Xin *et al.*, 2021).

Pendekatan farmakologi jaringan dapat digunakan untuk meneliti jalur senyawa-protein maupun gen-penyakit yang dapat menggambarkan kompleksitas antara sistem biologis, obat-obatan, serta penyakit dari perspektif jaringan. Sistem biologis mempelajari mengenai protein, mengawasi respon jalur gen, dan informasi. Berdasarkan dari database biologis serta hasil uji klinis dapat melakukan analisa jaringan interaksi herbal-senyawa-protein/gen-penyakit dari perspektif sistem biologi, yang dimana akan memberikan penjelasan mengenai efek herbal pada suatu penyakit (Zhang *et al.*, 2019).

H. *Software dan Web Server*

1. Web Server

1.1. KNApSAcK. KNApSAcK merupakan sebuah kumpulan data yang dapat menyediakan daftar dari metabolit suatu spesies tumbuhan untuk memudahkan peneliti dalam melakukan riset mengenai metabolomik (Hasanah, 2018). Terdapat sistem inti serta 24 sub basis data, dimana basis data memiliki hubungan Spesies-Metabolit yang merupakan sistem inti dari database yang berisi ribuan struktur fitokimia (Rosyadi, 2022). KNApSAcK dapat menyimpan 50.048 data metabolomik yang berasal dari 20.741 spesies tanaman, serta menghasilkan sekitaran 101.500 hubungan spesies dan metabolit (Hasanah, 2018). Secara umum KNApSAcK memiliki tiga database yaitu IBS, NANPDB, serta SANCDB yang memiliki rasio >1.0 , 10 database memiliki rasio pada kisaran 0,5-1,0 dan 5 database memiliki rasio $<0,5$. Dimana hasilnya telah menunjukkan bahwa sebagian besar

database ini telah mengandung sejumlah besar struktur duplikat. Database dapat diakses secara gratis melalui website http://www.knapsackfamily.com/KNApSack_Family/ (Rosyadi, 2022).

1.2. IJAH *Analytics*. *IJAH Analytics* suatu web server yang dapat digunakan untuk mengetahui jumlah dari metabolit yang ada pada tanaman obat unggulan primer dengan berbasis farmakologi jaringan yang digunakan untuk mengidentifikasi jenis senyawa yang dihasilkan oleh tanaman obat, protein yang ditargetkan pada tubuh manusia, serta jenis penyakit yang dapat disembuhkan. Hasil dari analisis dapat memberikan zat-zat terbaik pada pengobatan serta pencegahan penyakit tertentu. Hasil dari analitik *IJAH* sendiri dapat disesuaikan dengan penyakit dan pasien yang berpotensi dapat diobati (Siregar *et al.*, 2022). Database dapat diakses secara gratis melalui website <http://ijah.apps.cs.ipb.ac.id/#/home>

1.3. Dr. Duke's *Phytochemical and Ethnobotanical Database*. *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database* merupakan database yang berisikan berbagai informasi tanaman, kimia, aktivitas, serta etnobotani yang dikumpulkan lebih dari 2000 artikel. Database Dr. Dukes merupakan tautan ke database utama seperti Ecosys, EthnobotDB, FoodplantDB, MPNA DB, dan PhytochemDM. Pada basis data juga menggabungkan fungsionalitas seperti mengidentifikasi kegiatan umum untuk daftar kimia, pencarian tanaman atau bahan kimia serta aktivitasnya, serta pencarian tanaman atau bahan kimia dengan tingkat sindrom kegiatan. Database ini termasuk ke dalam tumbuhan, fitokimia, aktivitas biologis, sindrom, serta penggunaan etnobotani. Database dapat diakses melalui website <https://phytochem.nal.usda.gov/> (Rosyadi, 2022).

1.4. KEGG *Pathway*. *KEGG Pathway* merupakan kumpulan basis data yang dikuratori secara manual yang dapat mengintegrasikan berbagai objek biologis yang dikategorikan ke dalam sistem, genomik, kimia, serta informasi kesehatan. Model dari *KEGG Pathway* mempunyai manfaat praktis untuk membantu membuka fitur tersembunyi di dalam biologi skala besar, seperti pada fungsi tingkat seluler serta organisme yang tersembunyi pada urutan genom dan metagenom, membutuhkan pemahaman yang lebih baik mengenai masalah yang lebih mendasar, seperti bagaimana sistem jaringan molekuler dikembangkan di dalam sel hingga berevolusi bersama

dengan genom dan ditransmisikan ke spesies yang masih ada. KEGG *Pathway* merupakan sumber daya basis data terintegrasi yang terdiri dari enam belas basis data yang dikuratori secara manual pada empat kategori meliputi *systems information*, *genomic information*, *chemical information*, dan *health information*. Terdapat aspek penting dari pengorganisasian sistem informasi genomik pada KEGG, berdasarkan pada konsep ortolog fungsional serta diimplementasikan sebagai sistem KEGG Orthology (KO). KO merupakan ortolog fungsional pada konteks jaringan molekuler dengan berbagai tingkat kesamaan urutan. Database dapat diakses melalui website <https://www.kegg.jp> (Kanehisa *et al*, 2022).

1.5. PubChem. PubChem merupakan database bahan kimia publik yang telah dibuat oleh *National Library of Medicine* (NLM) dimana berisikan sumber informasi kimia yang sangat terkenal di dalam komunitas penelitian biomedis di berbagai bidang, termasuk kimia-kimia, biologi kimia, kimia medisinal, serta penemuan obat. PubChem memiliki fungsi sebagai sumber data besar dalam kimia, yang dapat digunakan dalam banyak pembelajaran mesin serta proyek sains data dalam penyaringan virtual, toksologi komputasi, penggunaan ulang obat, dan lain-lain. Informasi PubChem telah dikumpulkan dari ratusan sumber data yang disusun menjadi beberapa kumpulan data termasuk pada *Substance*, *Compound*, *BioAssay*, *Gene*, *Protein*, *Pathway*, dan *Patent*. Database dapat diakses melalui website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (Kim, 2021).

1.6. String. String merupakan kumpulan data berbasis *web* yang dimana dapat mengumpulkan serta mengintegrasikan interaksi antar-protein, baik dari fisik dengan interaksi langsung maupun dari fungsional yaitu interaksi tidak langsung. Prediksi dari interaksi protein didapatkan dari beragam sumber seperti: 1) analisis ko-ekspresi sistematis, 2) deteksi sinyal selektif antar-genome, 3) pengolahan data literasi saintifik otomatis, serta 4) transfer komputasional dari interaksi antarorganisme berdasarkan ontologi gen. STRING menyimpan hasil analisis statistika pada setiap jaringan yang berbentuk sistem klasifikasi, salah satunya yaitu *Gene Ontology* (GO). Dimana GO memiliki berbagai macam sistem klasifikasi protein yang berdasarkan aktivitas biologisnya seperti pada fungsi molekuler, proses biologis, serta komponen seluler (Hasanah, 2018). String disimbolkan dengan *nodes* serta *edges*, yang dimana *edges* mewakili asosiasi protein-protein

yang berkontribusi dalam fungsi bersama. Pada setiap interaksi memiliki satu atau lebih saluran bukti yang akan digambarkan oleh garis-garis dengan warna saluran bukti yang berbeda. String memiliki tujuh warna saluran bukti antara lain: *co-expression channel* merupakan saluran bukti dari sumber ekspresi gen yang dinormalisasikan (disimbolkan garis warna hitam), *experiments channel* merupakan saluran bukti dari eksperimen di laboratorium (disimbolkan garis warna ungu), *database channel* merupakan saluran bukti dari kumpulan para ahli seperti KEGG, *Reactome*, *BioCyc*, *Gene Ontology*, PID, dan *BioCarta* (disimbolkan garis warna biru muda) (Szklarczyk et al., 2021). *Text mining channel* merupakan saluran bukti dari abstrak PubMed, teks dari OMIM, SGD, serta artikel dengan akses terbuka dari PMC (disimbolkan garis warna kuning) (Szklarczyk et al., 2021). *Neighborhood evidence channel* merupakan saluran bukti dari pencarian sistematis gen yang diketahui dalam jarak dekat pada kromosom prokariotik (disimbolkan garis warna hijau), *fusion channel* merupakan saluran bukti dari gen yang telah bergabung untuk mengkodekan protein tunggal (disimbolkan garis warna merah), *co-occurrence channel* merupakan saluran bukti dari pencarian pasangan gen yang memiliki kesamaan pola kemunculannya di sepanjang evolusi (disimbolkan garis warna biru tua) (Szklarczyk et al., 2021). Tujuan basis data STRING untuk mengintegrasikan semua asosiasi yang sudah diketahui dan diprediksi antara protein, yang tercantum pada interaksi fisik serta asosiasi fungsional. Database dapat diakses melalui website <https://string-db.org/> (Rosyadi, 2022).

1.7. UniProt. *UniPort* merupakan basis data yang mendukung dalam penelitian biologi serta biomedis dengan menyediakan ringkasan lengkap pada semua data sekuens protein yang diketahui, mengenai dalam ringkasan informasi fungsional yang diverifikasi secara eksperimental, atau diprediksi secara komputasi mengenai protein. Tujuan dari basis data *UniPort* yaitu untuk memberi serangkaian urutan protein yang komprehensif, berkualitas tinggi, serta dapat diakses secara bebas yang dianotasi dengan informasi fungsional. Database dapat diakses melalui website <https://www.uniprot.org/> (Consortium, 2020).

1.8. Swiss Target Prediction. *Swiss Target Prediction* merupakan situs web online sejak 2014, yang dilakukan untuk memprediksi target berbasis ligan untuk setiap molekul kecil bioaktif.

Prinsip dari *Swiss Target Prediction* sendiri yaitu jika terdapat dua molekul serupa diwakili oleh vektor analog, yang dimana menunjukkan kesamaan terukur mendekati satu. Model dari *Swiss Target Prediction* sendiri untuk dilatih dengan memasang regresi logistik berganda dari berbagai subset mengenai ukuran dari bahan aktif yang sudah diketahui untuk menimbang parameter kesamaan 2D serta 3D pada skor gabungan. Pada skor gabungan yang lebih tinggi dari 0,5 memprediksi bahwa molekul yang cenderung berbagi target protein yang sama. Pada penyaringan terbalik, dari skor gabungan memungkinkan untuk menghitung molekul kueri apa pun, yang dapat diasumsikan sebagai bioaktif, probabilitas untuk menargetkan protein tertentu. Database dapat diakses melalui website <http://www.swisstargetprediction.ch/> (Daina *et al.*, 2019)

1.9. DrugCentral. *DrugCentral* merupakan gabungan dari bioaktivitas, tindakan farmakologis, struktur, informasi peraturan, indikasi bahan aktif farmasi (APIs), mekanisme kerja obat, dan produk farmasi. *DrugCentral* dapat menjembatani interaksi dari target obat melalui aksi dan indikasi farmakologis. *DrugCentral* memiliki daftar APIs sebanyak 4444 dengan daftar sinonim obat sebanyak 20617 serta kode penelitian yang terus diperbarui. Database dapat diakses melalui website <http://drugcentral.org> (Ursu *et al.*, 2017).

1.10. GeneCards. *GeneCards* adalah suatu kartu gen yang dapat membantu dalam pemetaan varian non-coding ke enhancer, dan melalui gen terikat untuk membentuk dasar dalam interpretasi varian fenotipe dari sekuens pada seluruh genom dalam kesehatan serta penyakit. Database dapat diakses melalui website <https://www.genecards.org/> (Rosyadi, 2022).

1.11. Similarity Ensemble Approach (SEA). *SEA* merupakan suatu alat yang digunakan untuk menganalisis kesamaan kimia untuk memprediksi interaksi protein di luar target. *SEA* juga dapat menyaring database dari senyawa yang besar serta dapat menghasilkan peta kesamaan lintas target secara real-time sehingga dapat memprediksi potensi interaksi obat-protein. Database dapat diakses melalui website <https://sea.bkslab.org/> (Beck *et al.*, 2022)

2. Software

Perangkat lunak yang akan digunakan sebagai bantuan pada penelitian ini adalah *Cytoscape*. *Cytoscape* merupakan suatu aplikasi yang digunakan untuk memvisualisasi serta analisa jaringan yang dapat

menawarkan banyak pilihan plug-in yang dimana dapat menginterpretasikan data jaringan dari berbagai sudut (Lima *et al.*, 2021). *Cytoscape* dapat digunakan untuk melakukan analisis sentralitas serta prediksi fleksibilitas jaringan interaksi residu sehingga akan menghasilkan struktur protein dalam mode batch dari skrip eksternal (Brysbaert *et al.*, 2022).

Cytoscape adalah sebuah perangkat lunak open source yang secara umum dapat digunakan untuk menampilkan serta mengintegrasikan jaringan interaksi biomolekuler menjadi suatu kerangka yang terpadu. Fungsi utama dari *Cytoscape* itu sendiri yaitu mengintegrasikan suatu data acak menjadi sebuah grafis, yang dimana *Cytoscape* sendiri sudah dilengkapi dengan menu seleksi dan filter, serta metode eksternal yang sudah diimplementasikan sebagai *plugin* terpisah yang bisa digunakan untuk mengontrol tampilan jaringan (Hasanah, 2018).

Cytoscape merupakan propagasi jaringan yang digunakan untuk menemukan node baru seperti contohnya yaitu gen yang paling relevan dengan mengumpulkan node dan menggunakan parameter jaringan serta penyesuaian dengan menghasilkan hasil yang dapat ditindaklanjuti. Fungsi *Cytoscape* pada antarmuka memungkinkan skrip untuk melewati parameter kompleks serta menerima hasil pengembalian dengan panjang dan kompleksitas yang berubah-ubah (Otasek *et al.*, 2019). Penggunaan *Cytoscape* dapat digunakan untuk menampilkan serta mengintegrasikan jaringan interaksi biomolekuler dengan menjadikan suatu kerangka konseptual yang terpadu. Pada molekul biologi seperti protein atau senyawa dapat digambarkan sebagai *nodes*, akan tetapi pada interaksi antarmolekul digambarkan seperti garis penghubung (*edges*). Analisis jejaring interaksi protein pada *Cytoscape* menggunakan analisis topologi, analisis modularitas, serta analisis fungsional. Dimana pada analisis topologi berfungsi untuk menentukan protein esensial dari jaringan protein yang didasarkan dari beberapa parameter seperti *degree*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *average shortest path length* yang dapat memberikan analisis kuantitatif untuk memperoleh informasi mengenai jaringan protein yang didasari dari interaksi dengan protein lain (Yuniastuti *et al.*, 2021).

I. Landasan Teori

Protein target yang dapat diprediksi pada patofisiologi dislipidemia memiliki empat jalur yang dimana pada jalur eksogen protein yang diprediksi yaitu ApoB-48, ApoA-I, ApoA-II, ApoC-II, ApoE, LPL, HDL. Pada jalur endogen protein yang dapat diprediksi yaitu VLDL, ApoB-100, ApoB, ApoE, ApoC, HDL, LPL, *Hepatic Lipase* (HL), LDL. dan Jalur *reverse cholesterol transport* pada protein-protein target yang terlibat yaitu ApoA-I, ApoA-II, HDL2, HDL3, HDL, ApoC, ApoE, ABCA-I, LCAT, ApoB, VLDL, CEPT.

Obat dari antidislipidemia terdapat beberapa golongan yaitu golongan statin yang dimana golongan statin dibagi menjadi tiga golongan yaitu statin dengan intensitas tinggi seperti atorvastatin 40-80 mg dan rosuvastatin 20-40 mg; statin dengan intensitas sedang seperti atorvastatin 10-20 mg, rosuvastatin 5-10 mg, simvastatin 20-40 mg, dan pravastatin 2-4 mg; dan statin dengan intensitas rendah seperti simvastatin 10 mg, pravastatin 10-20 mg, lovastatin 20 mg, fluvastatin 20-40 mg, dan pravastatin 1 mg. Golongan fibrat meliputi fenofibrate dan gemfibrozil. Golongan nicotinic acid seperti niasin ER (niaspan) dan niasin IR (niacor). Golongan Bile Acid Sequestrants (BAS) meliputi cholestyramine, colesevelam, dan colestipol. Golongan Omega-3-Fatty Acids meliputi lovaza, vascopa, epanova, dan OMTRYG. Akan tetapi terdapat efek terapi dari terapi golongan obat tersebut seperti dispepsia, sakit perut, diare, ruam nyeri otot, kelelahan, perut kembung, bahkan bisa menimbulkan stroke dan bisa menyebabkan pendarahan (Marie *et al.*, 2016).

Pengobatan dislipidemia seharusnya tidak hanya berfokus pada penurunan kadar kolesterol akan tetapi juga dapat bisa mengurangi efek terapi dari masing-masing golongan obat. Alternatif yang dapat dilakukan yaitu menggunakan obat herbal, dimana obat herbal memiliki efek terapi yang cukup rendah dibandingkan dengan menggunakan pengobatan kimia. Dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan, bahwa obat herbal efektif dalam pengobatan dislipidemia serta pencegahan dari penyakit kardiovaskular (Anneke, 2018). Salah satunya yaitu menggunakan daun teh hijau serta seledri, yang dimana telah dibuktikan dalam penelitian-penelitian yang sudah dilakukan bahwa daun teh hijau dan seledri dapat menurunkan kadar kolesterol.

Penelitian daun teh hijau yang diberikan kepada pasien Puskesmas Sapta Jaya yang mengalami hiperkolesterol dengan

diberikan dosis sebanyak 2,4 gr/hari daun teh hijau selama 14 hari berturut-turut mendapatkan hasil penurunan pada kadar kolesterol total. Efektivitas daun teh hijau dalam menurunkan kadar kolesterol total karena memiliki kandungan saponin yang dimana memiliki efek antihiperlipidemia yaitu dengan menghambat kerja *3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase* (HMGCR) serta *Acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase 2* (ACAT2), dimana HMGCR merupakan enzim yang meregulasi biosintesis kolesterol (Maydawati dan Veri, 2020).

Penelitian menggunakan hewan uji mencit yang diberikan perendaman daun teh hijau selama dua minggu dapat menurunkan kadar kolesterol, karena daun teh hijau memiliki kandungan senyawa aktif berupa flavonoid. Dimana flavonoid merupakan senyawa antioksidan yang dapat menghambat aktivitas enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase* (HMG-CoA reductase) yang berperan untuk menghambat sintesis kolesterol, sehingga dapat menyebabkan kadar kolesterol turun. Selain itu, *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) yang bekerja untuk merubah kolesterol bebas menjadi kolesterol ester (Wurycahyaningtyas *et al.*, 2019).

Ekstrak seledri dengan dosis 84,974 mg/dl menggunakan tikus putih jantan memberikan hasil penurunan kadar kolesterol total. Dimana seledri memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat mempengaruhi kadar profil lipid serta memiliki efek antioksidan dalam penurunan kolesterol total dengan menghambat sintesis kolesterol melalui inhibitor HMG-CoA Reductase dan meningkatkan HDL serta menurunkan asam lemak dihati. Seledri juga dapat berpengaruh pada profil lipid, karena menghambat biosintesis kolesterol di hati dan meningkatkan sekresi asam empedu di tinja. Selain itu seledri juga dapat mempengaruhi peningkatan aktivitas plasma *lecithin cholesterol acyltransferase* serta menurunkan penyerapan lipid di usus yang dapat menghambat pembentukan dari kolesterol (Ayudithiya *et al.*, 2022).

Network pharmacology merupakan suatu penelitian yang mengungkapkan mekanisme suatu penyakit yang kompleks serta dapat digunakan untuk merumuskan strategi dalam pengobatan yang akan menjanjikan berdasarkan dari perspektif sistem. *Network pharmacology* merupakan sebuah alat yang efisien dalam memperoleh wawasan yang komprehensif serta sistematis ke dalam sifat polifarmakologi “*multicompound, multitarget, dan multipathway*” pada obat-obat herbal. *Network pharmacology* secara luas dipergunakan untuk

mengeksplorasi senyawa kimia aktif dari satu obat herbal dan terapeutiknya. *Network pharmacology* menganalisis bagaimana mekanisme sistematis yang terkait mengenai interaksi antara berbagai komponen serta target utamanya (Lee *et al.*, 2021).

J. Keterangan Empiris

1. Data dari protein target yang terlibat dalam patofisiologi dislipidemia adalah ApoB, ApoA-I, ApoE, LPL, ApoA-II, ABCA-I, LCAT, CETP, ApoA-IV, ApoC-II, LDLR, ABCG-1, ApoB-48, ApoB-100.
2. Data dari protein target molekuler ApoB, ApoA-I, ApoE, LPL, ApoA-II, ABCA-I, LCAT, CETP, ApoA-IV, ApoC-II, LDLR, ABCG-1 ApoB-48, ApoB-100 yang merupakan target kerja dari semua golongan senyawa yang ada pada daun teh hijau yaitu flavonoid, alkaloid, tannin, glikosida flavonol, aldehyd, ester, saponin dan golongan senyawa seledri yaitu flavonoid, minyak atsiri, asam fenolik sebagai antidislipidemia.
3. Dapat membangun profil *network pharmacology* dari kandungan senyawa kimia daun teh hijau dan seledri terhadap protein target dislipidemia.