

**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens*)  
DAN BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia L*)  
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**



**Oleh :**

**Naufalia Azka Rozana  
26206018A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**



**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens*)  
DAN BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia* L)  
SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh :**

**Naufalia Azka Rozana  
26206018A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

### **NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens*) DAN BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia* L) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

Oleh :

**Naufalia Azka Rozana  
26206018A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Tanggal : 14 Desember 2023

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,  
  
Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



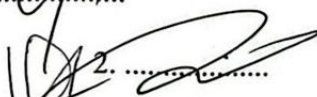
apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Penguji :

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

1. ....

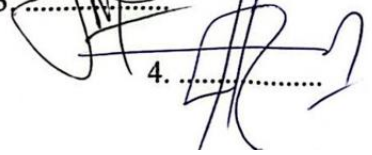
2. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

2. ....

3. apt. Ghani Nurfiana Fadma S., M.Farm.

3. ....

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

4. ....

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada :

1. Alm. Dalyono, seorang yang biasa saya sebut ayah dan berhasil membuat saya bangkit dari kata menyerah. Alhamdulillah kini saya bisa berada di tahap ini, menyelesaikan skripsi sebagaimana perwujutan terakhir sebelum sengkau benar-benar pergi. Terimakasih sudah mengantarkan saya berada di tempat ini, meskipun pada akhirnya perjalanan ini harus saya lewati sendiri tanpa hadirnya sosokmu.
2. Riza Ermayati dan Sumiyati, kedua perempuan hebat yang selalu memberi semangat. Terimakasih sudah melahirkan, merawat, dan membesarkan saya dengan penuh cinta, selalu berjuang untuk kehidupan saya, kerja keras dan menjadi tulang punggung sehingga saya bisa tumbuh dewasa dengan kuat di posisi ini
3. Ketiga adik laki-laki saya, Muhammad Ramadhan. Terimakasih telah menjadi penyemangat dan menjadi teman bermain yang mengasyikan
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. dan apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm. selaku dosen pembimbing, terimakasih atas bimbingan, kritik, saran, dan selalu meluangkan waktunya disela kesibukan. Menjadi salah satu dari anak bimbingan ibu merupakan nikmat yang sampai saat ini selalu saya syukurkan. Terimakasih ibu semoga jerih payahmu terbayarkan dan selalu dilimpahkan kesehatan.
5. Terimakasih kepada teman tulus, lagu-lagu yang selalu menemani dan memberikan semangat kepada saya selama penyusunan skripsi.
6. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar keserjanaan 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, 14 Desember 2023



Naufalia Azka Rozana

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis oanjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “ *Network Pharmacology* Tanaman seledri (*Apium graveolens*) dan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Sebagai Antihipertensi” ini dapat diselesaikan guna memebuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan pada Program studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam rangka menyelesaikan penulisan skripsi ini. Banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nyalah sehingga penulis berhasil menyelesaikan penulisan skripsi ini. Besar harapan penulis, semoga skripsi ini memberikan manfaat khususnya bagi penulis dan bagi pihak lain semoga dapat menambah pengetahuan di bidang ilmu farmasi.

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

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm selaku dekan Fakultas Farmasi
3. Dr. apt. Ika Puwidyaningrum, S.Farm., M.Sc. selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi
4. apt. Avianti Eka Dewi Aditya Pruwaningsih, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing akademik
5. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si., selaku pembimbing utama atas segala bimbingan, dukungan, pengarahan, saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
6. apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, dukungan, pengarahan, saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Keluarga besar Himpunan Mahasiswa Jurusan S1 Farmasi
9. Keluarga besar teori 1 atas dukungan dan semangatnya
10. Keluarga besar praktikum A atas dukungan dan semangatnya

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

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

Surakarta, 14 Desember 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| HALAMAN JUDUL .....                                                | i     |
| PENGESAHAN SKRIPSI.....                                            | ii    |
| PERSEMBAHAN .....                                                  | iii   |
| PERNYATAAN .....                                                   | iv    |
| KATA PENGANTAR.....                                                | v     |
| DAFTAR ISI .....                                                   | vii   |
| DAFTAR TABEL .....                                                 | xi    |
| DAFTAR GAMBAR.....                                                 | xiii  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                                              | xvii  |
| DAFTAR SINGKATAN.....                                              | xviii |
| ABSTRAK .....                                                      | xx    |
| ABSTRACT .....                                                     | xxi   |
| BAB I    PENDAHULUAN .....                                         | 1     |
| A. Latar Belakang.....                                             | 1     |
| B. Rumusan masalah .....                                           | 3     |
| C. Tujuan penelitian .....                                         | 4     |
| D. Kegunaan penelitian.....                                        | 4     |
| BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....                                   | 5     |
| A. Hipertensi.....                                                 | 5     |
| 1. Definisi hipertensi.....                                        | 5     |
| 2. Patofisiologi .....                                             | 5     |
| 2.1. <i>Renin angiotensin system</i> (RAS).....                    | 5     |
| 2.2. Disfungsi endotel.....                                        | 6     |
| 2.3. Sistem peptida natriuretik .....                              | 6     |
| 3. Obat Antihipertensi.....                                        | 6     |
| 3.1. <i>Angiotensin converting enzyme inhibitor</i><br>(ACEI)..... | 6     |
| 3.2. Angiotensin II receptor blocker (ARB).....                    | 6     |

|       |                                           |    |
|-------|-------------------------------------------|----|
| 3.3.  | <i>Calcium channel blocker (CCB)</i>      | 7  |
| 3.4.  | <i>Beta blocker</i>                       | 7  |
| 3.5.  | <i>Diuretik</i>                           | 7  |
| B.    | Protein Target Prediksi                   | 8  |
| C.    | Protein Target Obat Sintesis Hipertensi   | 17 |
| D.    | Seledri                                   | 18 |
| 1.    | Klasifikasi Seledri                       | 18 |
| 2.    | Kandungan kimia                           | 18 |
| 2.1.  | Golongan flavonoid                        | 19 |
| 2.2.  | Golongan fenol                            | 19 |
| 2.3.  | Golongan furanokumarin                    | 20 |
| 2.4.  | Golongan minyak atsiri                    | 20 |
| 2.5.  | Golongan asam organik                     | 21 |
| 2.6.  | Golongan asam lemak                       | 21 |
| 2.7.  | Golongan steroid                          | 22 |
| 3.    | Aktivitas farmakologi                     | 22 |
| E.    | Mengkudu                                  | 23 |
| 1.    | Klasifikasi Mengkudu                      | 23 |
| 2.    | Kandungan kimia                           | 23 |
| 2.1   | Golongan flavonoid                        | 24 |
| 2.2   | Golongan terpenoid                        | 24 |
| 2.3   | Golongan Kumarin                          | 25 |
| 1.4.  | Golongan lignan                           | 26 |
| 1.5.  | Golongan Asam                             | 26 |
| 3.    | Aktivitas farmakologi                     | 26 |
| F.    | <i>Network pharmacology</i>               | 28 |
| G.    | <i>Webserver dan Software</i>             | 28 |
| 1.    | <i>Webserver</i>                          | 28 |
| 1.1.  | KNAPSAcK                                  | 28 |
| 1.2.  | IJAH Analytic                             | 28 |
| 1.3.  | KEGG Pathway                              | 29 |
| 1.4.  | Uniprot                                   | 29 |
| 1.5.  | Genecard                                  | 30 |
| 1.6.  | String                                    | 30 |
| 1.7.  | PubChem                                   | 30 |
| 1.8.  | <i>Swiss Target Prediction (STP)</i>      | 31 |
| 1.9.  | <i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i> | 31 |
| 1.10. | Venny 2.1.0.                              | 31 |
| 1.11. | <i>Drug central.</i>                      | 31 |
| 2.    | <i>Software</i>                           | 31 |
| H.    | Landasan Teori                            | 32 |
| I.    | Keterangan Empiris                        | 33 |

|         |                   |    |
|---------|-------------------|----|
| BAB III | METODE PENELITIAN | 34 |
|---------|-------------------|----|

|                                                                                        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A. Populasi dan Sampel .....                                                           | 34     |
| B. Variabel Penelitian.....                                                            | 34     |
| 1. Identifikasi variabel utama.....                                                    | 34     |
| 2. Klasifikasi variabel utama.....                                                     | 34     |
| 3. Definisi Operasional Variabel Utama.....                                            | 35     |
| C. Alat dan Bahan.....                                                                 | 35     |
| 1. Alat.....                                                                           | 35     |
| 2. Bahan .....                                                                         | 35     |
| D. Jalannya Penelitian.....                                                            | 36     |
| 1. Validasi nama gen.....                                                              | 36     |
| 2. Skrining data aktivitas biologi .....                                               | 36     |
| 3. Identifikasi interaksi protein-protein .....                                        | 36     |
| 4. Prediksi protein target.....                                                        | 36     |
| 4. Analisis protein source dan protein target .....                                    | 37     |
| 5. Visualisasi <i>network pharmacology</i> .....                                       | 37     |
| E. Skema Jalannya Penelitian.....                                                      | 39     |
| <br>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....                                       | <br>40 |
| A. Hasil Penelitian .....                                                              | 40     |
| 1. Validasi Nama Protein Target.....                                                   | 40     |
| 2. Identifikasi interaksi protein-protein target .....                                 | 40     |
| 2.1. AGT ( <i>Angiotensinogen</i> ). .....                                             | 41     |
| 2.2. REN ( <i>Renin</i> ). .....                                                       | 42     |
| 2.3. ACE ( <i>Angiotensin-converting enzyme</i> ). .....                               | 44     |
| 2.4. CMA1 ( <i>Chymase</i> ).....                                                      | 45     |
| 2.5. CTSG ( <i>Cathepsin G</i> ). .....                                                | 46     |
| 2.6. ENPEP ( <i>Glutamyl aminopeptidase</i> ). .....                                   | 47     |
| 2.7. ANPEP ( <i>Aminopeptidase N</i> ). .....                                          | 48     |
| 2.8. PREP ( <i>Prolyl endopeptidase</i> ).....                                         | 50     |
| 2.9. ACE2 ( <i>Angiotensin converting enzyme</i><br>2).....                            | 51     |
| 2.10. CTSA ( <i>Lysosomal protective</i><br>protein/Cathepsin A). .....                | 52     |
| 2.11. CPA3 ( <i>Carboxypeptidase A3</i> ).....                                         | 53     |
| 2.13. THOP1 ( <i>Thimet Oligopeptidase 1</i> ). .....                                  | 56     |
| 2.14. NLN ( <i>Neurolysin</i> ).....                                                   | 56     |
| 2.15. PRCP ( <i>Prolylcarboxypeptidase</i> ). .....                                    | 57     |
| 2.16. MAS1 ( <i>MAS1 Proto-Oncogene, G</i><br><i>Protein-Coupled Receptor</i> ). ..... | 58     |
| 2.17. MRGPRD ( <i>MAS Related GPR Family</i><br><i>Member D</i> ). .....               | 59     |
| 2.18. AGTR1 ( <i>Angiotensin II Receptor Type</i><br>1).....                           | 60     |

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.19. AGTR2 ( <i>Angiotensin II Receptor Type 2</i> ).....                           | 61  |
| 2.20. LNPEP ( <i>Leucyl And Cystinyl Aminopeptidase</i> ).....                       | 63  |
| 2.21. ATP6AP2 ( <i>ATPase H<sup>+</sup> Transporting Accessory Protein 2</i> ). .... | 63  |
| 2.22. EDN1 ( <i>Endothelin 1</i> ).....                                              | 65  |
| 2.23. ECE1 ( <i>Endothelin Converting Enzyme 1</i> ).....                            | 66  |
| 2.24. EDNRA ( <i>Endothelin Receptor Type A</i> ). ....                              | 67  |
| 2.25. EDNRB ( <i>Endothelin Receptor Type B</i> ).....                               | 68  |
| 2.26. NPPA ( <i>Natriuretic Peptide A</i> ).....                                     | 69  |
| 2.27. NPPB ( <i>Natriuretic Peptide B</i> ).....                                     | 71  |
| 2.28. NPR1 ( <i>Atrial natriuretic peptide receptor 2</i> ).....                     | 72  |
| 2.29. GCA ( <i>Grancalcin</i> ).....                                                 | 73  |
| 3. Pengumpulan data aktivitas biologi senyawa tanaman seledri dan buah mengkudu..... | 75  |
| 4. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif .....                               | 76  |
| 5. Visualisasi <i>network pharmacology</i> .....                                     | 78  |
| 5.1. ACE2, PREP, MME, PRCP. ....                                                     | 81  |
| 5.2. CTSG, EDN1.....                                                                 | 82  |
| 5.3. LNPEP.....                                                                      | 83  |
| 5.4. CTSB.....                                                                       | 83  |
| 5.5. REN, ACE.....                                                                   | 84  |
| 5.6. ANPEP. ....                                                                     | 84  |
| 5.7. CTSG.....                                                                       | 85  |
| 5.8. AGT, REN, ACE, ACE2, AGTR2, AGTR1. ....                                         | 85  |
| 5.9. EDN1 dan Obat sintesis. ....                                                    | 85  |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....                                                      | 93  |
| A. Kesimpulan .....                                                                  | 93  |
| B. Saran .....                                                                       | 93  |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                  | 94  |
| LAMPIRAN .....                                                                       | 103 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                  | Halaman |
|------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Interaksi protein-protein target.....                         | 10      |
| 2. Protein target obat sintesis hipertensi .....                 | 17      |
| 3. Hasil validasi nama gen protein target .....                  | 40      |
| 4. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGT .....            | 41      |
| 5. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein REN .....    | 42      |
| 6. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ACE.....             | 44      |
| 7. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein CMA1 .....   | 45      |
| 8. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein CTSG.....    | 46      |
| 9. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein ENPEP .....  | 48      |
| 10. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein ANPEP ..... | 49      |
| 11. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein PREP .....  | 50      |
| 12. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein ACE2 .....  | 51      |
| 13. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein CTSA.....   | 53      |
| 14. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein CPA3 .....  | 54      |
| 15. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein MME .....   | 55      |
| 16. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein THOP1.....  | 56      |
| 17. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein NLN.....    | 57      |
| 18. Hasil skor kepercayaan interaksi protein-protein PRCP .....  | 57      |
| 19. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MAS1 .....          | 59      |
| 20. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MRGPRD.....         | 60      |
| 21. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGTR1.....          | 60      |
| 22. Hasil skor kepercayaan interaksi protein AGTR2.....          | 62      |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 23. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LNPEP .....                       | 63 |
| 24. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ATP6P2 .....                      | 64 |
| 25. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDN1 .....                        | 65 |
| 26. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ECE1 .....                        | 66 |
| 27. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDNRA .....                       | 67 |
| 28. Hasil skor kepercayaan interaksi protein EDNRB .....                       | 69 |
| 29. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NPPA .....                        | 70 |
| 30. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NPPB .....                        | 71 |
| 31. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NPR1 .....                        | 72 |
| 42. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa tanaman seledri.....              | 75 |
| 43. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa buah mengkudu .....               | 76 |
| 44. Hasil prediksi protein dari senyawa bioaktif tanaman seledri.....          | 77 |
| 45. Hasil prediksi protein target dari senyawa bioaktif buah<br>mengkudu ..... | 78 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                 | Halaman |
|-----------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Sistem renin angiotensin.....                                | 8       |
| 2. Sistem disfungsi endotel.....                                | 9       |
| 3. Sistem natriuretic peptide .....                             | 9       |
| 4. Seledri.....                                                 | 18      |
| 5. Senyawa kimia seledri golongan flavonoid.....                | 19      |
| 6. Senyawa kimia seledri golongan fenol.....                    | 20      |
| 7. Senyawa kimia tanaman seledri golongan furanokumarin.....    | 20      |
| 8. Senyawa kimia tanaman seledri golongan minyak atsiri .....   | 21      |
| 9. Senyawa kimia tanaman seledri golongan asam organik .....    | 21      |
| 10. Senyawa kimia tanaman seledri golongan asam lemak .....     | 22      |
| 11. Senyawa kimia tanaman seledri golongan steroid alkohol..... | 22      |
| 12. Buah mengkudu.....                                          | 23      |
| 13. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid.....         | 24      |
| 14. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid.....         | 25      |
| 15. Senyawa kimia buah mengkudu golongan kumarin.....           | 26      |
| 16. Senyawa kimia buah mengkudu golongan lignan .....           | 26      |
| 17. Senyawa kimia buah mengkudu golongan asam.....              | 26      |
| 18. Jalannya penelitian .....                                   | 39      |
| 19. Visualisasi interaksi protein-protein AGT.....              | 41      |
| 20. Visualisasi interaksi protein-protein REN.....              | 42      |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 21. Visualisasi interaksi protein-protein ACE .....    | 44 |
| 22. Visualisasi interaksi protein-protein CMA1.....    | 45 |
| 23. Visualisasi interaksi protein-protein CTSG .....   | 46 |
| 24. Visualisasi interaksi protein-protein ENPEP.....   | 47 |
| 25. Visualisasi interaksi protein-protein ANPEP .....  | 48 |
| 26. Visualisasi interaksi protein-protein PREP.....    | 50 |
| 27. Visualisasi interaksi protein-protein ACE2.....    | 51 |
| 28. Visualisasi interaksi protein-protein CTSA.....    | 53 |
| 29. Visualisasi interaksi protein-protein CPA3.....    | 53 |
| 30. Visualisasi interaksi protein-protein MME .....    | 54 |
| 31. Visualisasi interaksi protein-protein THOP1 .....  | 56 |
| 32. Visualisasi interaksi protein-protein NLN.....     | 57 |
| 33. Visualisasi interaksi protein-protein PRCP .....   | 57 |
| 34. Visualisasi interaksi protein-protein MAS1 .....   | 59 |
| 35. Visualisasi interaksi protein-protein MRGPRD ..... | 59 |
| 36. Visualisasi interaksi protein-protein AGTR1.....   | 60 |
| 37. Visualisasi interaksi protein-protein AGTR2.....   | 62 |
| 38. Visualisasi interaksi protein-protein LNPEP.....   | 63 |
| 39. Visualisasi interaksi protein-protein ATP6P2.....  | 64 |
| 40. Visualisasi interaksi protein-protein EDN1.....    | 65 |
| 41. Visualisasi interaksi protein-protein ECE1 .....   | 66 |
| 42. Visualisasi interaksi protein-protein EDNRA .....  | 67 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 43. Visualisasi interaksi protein-protein EDNRB .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 68 |
| 44. Visualisasi interaksi protein-protein NPPA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 70 |
| 45. Visualisasi interaksi protein-protein NPPB.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 71 |
| 46. Visualisasi interaksi protein-protein NPR1 .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 72 |
| 47. Visualisasi interaksi protein-protein GCA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 73 |
| 48. Visualisasi interaksi protein-protein secara keseluruhan,<br>protein target utama (kuning), protein gen lain (biru). ....                                                                                                                                                                                                                                                 | 74 |
| 49. Profil network pharmacology protein target protein ACE (1),<br>ACE2 (2), AGT (3), AGTR1 (4), AGTR2 (5), REN (6),<br>ANPEP (7), CTSB (8), MME (9), PRCP (10), PREP (11),<br>EDN1 (12), CTSG (13), LNPEP (14). Protein target utama<br>(kuning), Senyawa PubChem (Orange), senyawa prediksi<br>tanaman seledri (merah muda), senyawa prediksi buah<br>mengkudu (hijau)..... | 81 |
| 50. Profil network pharmacology protein target EDN1 terhadap<br>senyawa tanaman dan obat sintesis, protein target utama<br>(kuning), senyawa tanaman seledri (merah muda), buah<br>mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu), .....                                                                                                                                          | 86 |
| 51. Profil network pharmacology secara keseluruhan data<br>PubChem terhadap senyawa tanaman, protein target utama<br>(kuning), senyawa tanaman seledri (merah muda), senyawa<br>buah mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu).....                                                                                                                                          | 87 |
| 52. Profil network pharmacology secara keseluruhan data Swiss<br>Target Prediction terhadap tanaman, protein target utama<br>(kuning), senyawa tanaman seledri (merah muda), senyawa<br>tanaman mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu). ....                                                                                                                              | 88 |
| 53. Profil network pharmacology secara keseluruhan data SEA<br>terhadap senyawa tanaman, protein target utama (kuning),<br>senyawa tanaman seledri (merah muda), senyawa buah<br>mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu). ....                                                                                                                                             | 89 |

54. Profil network pharmacology seluruh data Superpred terhadap senyawa tanaman, protein target utama (kuning), senyawa seledri (merah muda), senyawa tanaman mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu). ..... 90
55. Profil network pharmacology secara menyeluruh, protein target utama (kuning), senyawa dari PubChem (orange), senyawa prediksi tanaman seledri (merah muda), senyawa prediksi buah mengkudu (hijau), dan obat sintesis (ungu). ..... 92

## DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Pengumpulan protein target hipertensi dari KEGG <i>Pathway</i> .....                               | 104 |
| 2. Validasi nama gen menggunakan Genecard dan Uniport .....                                           | 105 |
| 3. Obat sintesis hipertensi.....                                                                      | 107 |
| 4. Interaksi protein-protein target.....                                                              | 108 |
| 5. Pengumpulan kandungan senyawa kimia dari IJAH <i>Analytics</i> ....                                | 109 |
| 6. Pengumpulan senyawa kimia tanaman dari KNApSAcK.....                                               | 111 |
| 7. Pengumpulan Data Aktivitas Biologi Senyawa .....                                                   | 113 |
| 8. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari <i>Swiss Target Prediciton</i> .....            | 114 |
| 9. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari <i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i> ..... | 115 |
| 10. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari Superpred .....                                | 116 |
| 11. Visualisasi <i>network pharmacology</i> .....                                                     | 118 |

## DAFTAR SINGKATAN

|            |                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------|
| ACE        | <i>Angiotensin converting enzyme</i>                   |
| ACEI       | <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>         |
| ANP        | <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>                      |
| AP-A/ENPEP | <i>Glutanyl aminopeptidase</i>                         |
| AP-N/ANPEP | <i>Alanyl aminopeptidase</i>                           |
| ARB        | <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>                    |
| AT1        | <i>Angiotensin 1</i>                                   |
| AT2        | <i>Angiotensin 2</i>                                   |
| BNP        | <i>Natriuretic Peptide type B</i>                      |
| CCB        | <i>Calcium Canal Blocker</i>                           |
| CMA1       | <i>Chymase 1</i>                                       |
| CNP        | <i>Natriuretic Peptide Type C</i>                      |
| CO         | <i>Cardiac Output</i>                                  |
| CPA3       | <i>Carboxypeptidase A3</i>                             |
| CSV        | <i>Comma-separated values</i>                          |
| CTSA       | <i>Cathepsin A</i>                                     |
| CTSG       | <i>Cathepsin G</i>                                     |
| ECE1       | <i>Endothelin-converting enzyme 1</i>                  |
| EDNRA      | <i>Endothelin receptor type A</i>                      |
| EDNRB      | <i>Endothelin receptor type B</i>                      |
| ET-1       | <i>Endotelin 1</i>                                     |
| ETA        | <i>Endhotelin A</i>                                    |
| ETB        | <i>Endhotelin B</i>                                    |
| GCA        | <i>Grancalcin</i>                                      |
| GCA        | <i>Guanylyl cyclases A</i>                             |
| GPCR       | <i>G-protein-coupled receptor</i>                      |
| IRAP/LNPEP | <i>Leucyl-cystinyl aminopeptidase</i>                  |
| KEGG       | <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>         |
| KgBB       | <i>Kilogram berat badan</i>                            |
| MAS1       | <i>Proto-oncogene Mas 1</i>                            |
| MME        | <i>Membrane metallodeondopeptidase</i>                 |
| mmHg       | <i>Milimeter air raksa</i>                             |
| MRDPRD     | <i>Mas-related G-protein coupled receptor member D</i> |
| NLN        | <i>Neurolysin</i>                                      |
| NO         | <i>Nitric oxide</i>                                    |
| NOS        | <i>Nitric oxide synthaseat</i>                         |

|         |                                                        |
|---------|--------------------------------------------------------|
| NPs     | <i>Natriuretic peptide</i>                             |
| PRCP    | <i>Lysosomal Pro-X carboxypeptidase</i>                |
| PREP    | <i>Presequence protease</i>                            |
| RAS     | <i>Renin Angiotensin Sistem</i>                        |
| REN     | <i>Renin</i>                                           |
| sGC     | <i>soluble guanylyl cyclase</i>                        |
| TCM     | <i>Traditional Chinese Medicine</i>                    |
| THOP1   | <i>Thimet oligopeptidase 1</i>                         |
| TOR     | <i>Total peripheral resistance</i>                     |
| TSV     | <i>Tab-separated values</i>                            |
| UniMES  | <i>UniProt Metagenomic and Environmental Sequences</i> |
| UniParc | <i>The UniProt Archive</i>                             |
| Uniprot | <i>Universal Protein Resource</i>                      |

## ABSTRAK

**NAUFALIA AZKA ROZANA, 2023. NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens*) DAN BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia* L) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. dan Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.**

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Tanaman seledri dan buah mengkudu berpotensi sebagai antihipertensi. Tujuan penelitian untuk mengetahui protein target yang diprediksi menjadi target kerja senyawa seledri dan buah mengkudu sebagai antihipertensi, mengetahui profil farmakologi kandungan senyawa seledri dan buah mengkudu pada protein target hipertensi.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan data kandungan senyawa kimia tumbuhan menggunakan KNApSAcK, IJAH *Analytic* dan jurnal penelitian. Data bioaktivitas senyawa diperoleh dari *PubChem*. Protein target hipertensi diperoleh dari *KEGG Pathway* dan jurnal penelitian. Validasi nama gen menggunakan *web server GeneCard* dan *UniProt*. Interaksi protein-protein menggunakan *String*. Prediksi protein target menggunakan STP, SEA, dan Superpred. *Cytoscape* digunakan untuk memvisualisasikan interaksi protein-protein dan interaksi senyawa-protein.

Visualisasi profil *network pharmacology* protein target yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi dengan senyawa tanaman seledri dan buah mengkudu adalah ACE2, PREP, MME, PRCP, CTSG, EDN1, LNPEP, CTSB, REN, ACE, ANPEP, AGT, AGTR1, dan AGTR2. Kandungan senyawa *apigenin, luteolin, caffeic acid, quercetin, bergaptan, celerin, cumene, graveobioside B, methoxalen, apiuomoside, p-cymene, celerioside A, linoleic acid, graveobioside A, ostenol, quercitrin, isopimpinellin, isoimperatorin, apigravin, palmitic acid, myristic acid, oleic acid, 3-n-butylphtalide* pada seledri dan kandungan senyawa *kaemferol, quercetin, luteolin, robinetin, isorhamnetin, saponin, limonene, phytol, asperulosidic acid, isoscopoletin, ursolic acid, fisetin, asperuloside* pada buah mengkudu dapat terbentuk *network pharmacology* dengan protein target hipertensi.

---

Kata kunci : hipertensi, seledri, buah mengkudu, *network pharmacology*

## ABSTRACT

**NAUFALIA AZKA ROZANA, 2023. NETWORK PHARMACOLOGY OF CELERY (*Apium graveolens*) AND NONI FRUIT (*Morinda citrifolia* L) AS ANTIHYPERTENSION, THESIS, PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. and Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.**

Hypertension is an increase in systolic blood pressure of more than 140 mmHg and diastolic blood pressure of more than 90 mmHg. Celery and noni fruit have potential as antihypertensives. The aim of the research is to determine the target protein which is predicted to be the target of action of celery and noni fruit compounds as antihypertension, to find out the pharmacological profile of the content of celery and noni fruit compounds in the hypertension target protein.

This research uses the network pharmacology method. Data collection on plant chemical compound content used KNApSACk, IAH Analytic and research journals. Compound bioactivity data were obtained from PubChem. Hypertension target proteins were obtained from KEGG Pathway and research journals. Validate gene names using the GeneCard and UniProt web servers. Protein-protein interactions using Strings. Target protein prediction using STP, SEA, and Superpred. Cytoscape was used to visualize protein-protein interactions and compound-protein interactions.

Visualization of the network pharmacology profile of target proteins involved in the pathophysiology of hypertension with celery and noni fruit plant compounds are ACE2, PREP, MME, PRCP, CTSG, EDN1, LNPEP, CTSB, REN, ACE, ANPEP, AGT, AGTR1, and AGTR2. Compounds contain apigenin, luteolin, caffeic acid, quercetin, bergapten, celerin, cumene, graveobioside B, methoxalen, apiuomoside, p-cymene, celerioside A, linoleic acid, graveobioside A, osthonol, quercitrin, isopimpinellin, isoimperatorin, apigravin, palmitic acid, myristic acid, oleic acid, 3-n-butylphthalide in celery and the compounds kaemferol, quercetin, luteolin, robinetin, isorhamnetin, saponin, limonene, phytol, asperulosidic acid, isoscopoletin, ursolic acid, fisetin, asperuloside in noni fruit can form a network pharmacology with hypertension target proteins.

---

Keyword : hypertension, celery, noni fruits, network pharmacology



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat atau tenang (InfoDATIN, Kemenkes RI). Menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2019, terdapat 1,13 miliar orang diseluruh dunia menderita hipertensi. Prevalensi kejadian dan angka kematian akibat hipertensi dari tahun ke tahun terus meningkat. WHO mengestimasikan prevalensi hipertensi secara global sebesar 22% dari total seluruh penduduk di dunia. Prevalensi hipertensi tertinggi yaitu sebesar 27%. Asia Tenggara 25% dengan menempati urutan ke-3 dari total populasi (Maulidah *et al.*, 2022).

Secara umum obat antihipertensi dapat digolongkan menjadi beberapa golongan yaitu, diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI), *angiotensin reseptor blocker* (ARB), *canal calcium blocker* (CCB), dan *beta blocker* (Nilansari, 2020). Setiap golongan obat memiliki target kerja obat yang berbeda beda, diuretik memiliki target kerja pada ginjal, CCB memiliki target kerja pada otot polos vaskuler, ACEI dan ARB memiliki target kerja pada sistem renin angiotensin, beta blocker memiliki target kerja pada sistem saraf simpatik (Kristianto, 2017). Namun dalam penggunaan jangka panjang obat sintesis dapat menimbulkan berbagai efek samping. Oleh karena banyaknya faktor yang mempengaruhi dalam pemilihan obat antihipertensi sintesis, maka diperlukan pengembangan obat yang berasal dari alam (Santoso *et al.*, 2020).

Beberapa tanaman yang berpotensi sebagai antihipertensi yaitu, tanaman seledri dan mengkudu. Seledri sering digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai tanaman obat. Akar seledri memiliki khasiat sebagai diuretik, biji dan buahnya memiliki khasiat sebagai antispasmodik, menurunkan kadar asan urat darah, dan antirematik (Naqiyya, 2020). Tanaman seledri mengandung senyawa flavanoid berupa *apiin* dan *apigenin*, *vitamin c*, *kalium*, *magnesium*, *fitosterol*, *3-n-butyl phthalide*, *steroid*, *glikosida*, *furanokumarin*, *isokuersetin* dan *tanin*. Selain itu seledri juga mengandung minyak esensial antara lain

*d-limonene*, *d-selinene*, *sedanolide*, *terpineol*, *santalol*, *selinene*, *nerolidol*, *d-carvone*,  $\beta$ -*pinene*,  $\beta$ -*myrcene* (Naqiyya, 2020). Pemberian ekstrak daun seledri pada mencit galur BALB/C dengan diinduksi furosemide terhadap aksi diuretik terbukti bahwa seledri dapat mengobati hipertensi dan memiliki *diuretic action* (Santoso *et al.*, 2020). Salah satu senyawa pada tanaman seledri yang berperan besar sebagai antihipertensi adalah *apigenin* yang memiliki sifat vasodilator. *Apigenin* berfungsi untuk memperlebar pembuluh darah, mekanisme kerjanya mirip dengan antagonis kalsium. *Apigenin* dalam daun seledri akan memblokir  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga tidak dapat menyatu dengan sel otot polos pada pembuluh darah dan jantung dan dengan demikian tidak terjadi kontraksi. Pembuluh darah akan melebar sehingga darah mengalir dengan lancar dan tekanan darah menurun. Selain *apigenin* seledri juga mengandung *potasium* dalam daun seledri dapat membantu meningkatkan cairan intraseluler sehingga keseimbangan pompa natrium-kalium menyebabkan penurunan tekanan darah. *Magnesium* dan zat besi juga bermanfaat membersihkan lemak cadangan berlebih dan membuang sisa metabolisme yang menyebabkan aterosklerosis sehingga terjadi kekakuan pembuluh darah yang berdampak pada resistensi vaskuler (Santoso *et al.*, 2020).

Mengkudu telah dikenal sebagai tanaman yang banyak manfaat terutama untuk pengobatan tradisional. Mengkudu dimanfaatkan sebagai antibakteri, antivirus, antijamur, antitumor, antiinflamasi, dan diuretik (Putri *et al.*, 2021). Mengkudu mengandung berbagai senyawa metabolit yaitu *polisakarida*, *glikosida asam lemak*, *iridoid*, *antrakuinon*, *kumarin*, *flavonoid*, *lignan*, *fitosterol*, *kartenoid* (Putri *et al.*, 2021). Pemberian ekstrak mengkudu pada tikus putih wistar jantan dengan hipertensi diinduksi prednison terbukti bahwa mengkudu dapat menurunkan tekanan darah sistol dan diastol tikus (Wiliyanarti & Silaturrohmi, 2020). Kandungan senyawa kimia buah mengkudu yang berperan besar sebagai antihipertensi adalah *skopoletin*. *Skopoletin* adalah sejenis fitonutrien yang berfungsi memperlebar saluran darah yang mengalami penyempitan dinding pembuluh darah yang lebar dapat mempercepat aliran darah (Wiliyanarti & Silaturrohmi, 2020). *Scopolatin* dalam mengkudu juga memiliki fungsi sebagai spasmolitik dalam menormalkan tekanan darah, mengkudu juga memiliki kandungan zat aktif *xeronine* yang memiliki efek diuretik atau menaikkan *output* urin. *Xeronine* menurunkan tekanan darah dengan

mekanisme menurunkan volume cairan tubuh sehingga tahanan perifer akan menurun dan pada akhirnya tekanan darah juga menurun (Hijriansyah *et al.*, 2020).

*Network pharmacology* merupakan metode pendekatan baru digunakan untuk mengetahui interaksi antara kandungan senyawa kimia tanaman, protein target, dan penyakit. Penentuan senyawa yang menargetkan protein dengan penyakit tertentu sangat penting untuk memahami mekanisme molekuler dalam desain obat baru (Chen *et al.*, 2021). Target molekuler pada antihipertensi yaitu *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE merupakan enzim yang berperan dalam *renin angiotensin system* (RAS) yang mengatur volume ekstraseluler dan vasokonstriksi arteri. Fungsi utama ACE yaitu mengubah angiotensin 1 (AT1) menjadi angiotensin 2 (AT2) dan degradasi bradikinin. Reseptor AT1 terdapat pada organ seperti ginjal, kelenjar adrenalin, jantung, pembuluh darah dan otak. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya diketahui bahwa tanaman mengkudu dan seledri dapat digunakan untuk obat antihipertensi. Maka dari itu, peneliti ingin menganalisis protein-protein target yang menjadi target kerja senyawa tanaman mengkudu dan seledri sebagai antihipertensi berdasarkan profil *network pharmacology*.

Berdasarkan data di atas tanaman seledri dan buah mengkudu diketahui memiliki potensi aktivitas antihipertensi. Namun belum banyak penelitian mengenai uji aktivitas antihipertensi yang dilakukan pada kombinasi kedua tanaman. Senyawa lain yang terkandung dalam seledri dan mengkudu juga banyak yang belum diketahui efeknya sebagai antihipertensi. Untuk itu diperlukan studi *network pharmacology* untuk menentukan senyawa yang menargetkan protein penyakit hipertensi untuk memahami molekul desain obat (Rumiyati *et al.*, 2016). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi protein target terhadap aktivitas senyawa tanaman seledri dan buah mengkudu sebagai antihipertensi melalui *network pharmacology*.

## **B. Rumusan Masalah**

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

Pertama, apa saja protein yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi?

Kedua, apa saja protein target yang diprediksi menjadi target kerja senyawa-senyawa tanaman seledri (*Apium graveolens*) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia L*) sebagai antihipertensi?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia tanaman seledri (*Apium graveolens*) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap protein target hipertensi?

### **C. Tujuan Penelitian**

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

Pertama, untuk mengetahui protein yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi.

Kedua, untuk mengetahui protein target yang dapat menjadi target kerja senyawa tanaman seledri dan buah mengkudu sebagai antihipertensi.

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia tanaman seledri dan buah mengkudu terhadap protein target hipertensi.

### **D. Kegunaan Penelitian**

Kegunaan penelitian ini untuk memberikan informasi dan pengetahuan mengenai pengembangan obat antihipertensi menggunakan tanaman herbal seledri dan buah mengkudu secara *network pharmacology*.