

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah arteri diatas normal yang ditandai dengan tekanan sistol lebih atau sama dengan 140 mmHg dan tekanan diastol lebih atau sama dengan 90 mmHg pada dua kali pengukuran selang waktu lima menit (Yulanda & Lisiswanti, 2017). Secara sederhana hipertensi yaitu interaksi *cardiac output* (CO) dan *total peripheral resistance* (TOR) dimana patofisiologinya multi faktor, sehingga tidak hanya datu mekanisme tunggal (Nurhikmawati *et al.*, 2020). Hipertensi dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu hipertensi essensial dan hipertensi sekunder. Hipertensi essensial yaitu hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya, sedangkan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang diketahui penyebabnya atau sebagai akibat dari adanya penyakit lain seperti ginjal, kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu (Ramanto Saputra *et al.*, 2017).

Seiring bertambahnya usia, maka semakin besar resiko terkena hipertensi. Hal ini disebabkan oleh dinding arteri pada lansia akan mengalami penebalan penumpukan zat kolagen pada lapisan otot, sehingga pembuluh darah menyempit dan menjadi kaku. Kekakuan dan penyempitan pembuluh darah berakibat pada denyut jantung. Denyut jantung dipaksa untuk melewati pembuluh darah yang sempit dan menyebabkan tekanan darah naik (ANNET & Naranjo, 2014). Hipertensi juga beresiko menimbulkan berbagai penyakit lain seperti stroke, ginjal, jantung koroner, gagal jantung, kerusakan retina mata dan infark miokard (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2. Patofisiologi

2.1. Renin angiotensin system (RAS). Jalur RAS dimulai dari sel juxtaglomerular di ginjal yang memproduksi renin. Renin memecah angiotensinogen menjadi angiotensin (Ang) I. Angiotensin I yaitu dekaeptida tidak aktif yang dapat diubah oleh ACE menjadi oktaeptida vasokonstriktif angiotensin II. Angiotensin II dipecah oleh ACE2 menjadi angiotensin 1-7 terdapat reseptor *G-protein-coupled receptor* (GPCR)-Mas dan berperan melawan vasokonstriksi yang diinduksi Angiotensin II. ACE 2 dapat memecah asam amino tunggal dari Angiotensin I, menghasilkan angiotensin 1-9 yang inaktif.

Angiotensin II berfungsi menyeimbangkan cairan dan natrium. Angiotensin II bekerja pada dua reseptor utama, yaitu Angiotensin Tipe 1 (AT₁) dan Angiotensin Tipe 2 (AT₂) (Majumder & Wu, 2014).

2.2. Disfungsi endotel. Sel endotel memproduksi zat vasoaktif di antaranya NO dan endotelin (ET-1). *Nitric oxide* (NO) berperan sebagai vasodilator utama sedangkan ET-1 sebagai vasokonstriksi kuat yang menyebabkan ketidak seimbangan antara NO dan ET-1. Disfungsi endotel terjadi karena penurunan respon sel endotel vasorelaksan normal. NO mempertahankan vasodilatasi melalui kaskade. NO dihasilkan oleh *nitric oxide synthase* (NOS). Setelah NO berdifusi dari sel otot polos endotel ke pembuluh darah akan menyebabkan vasodilatasi dengan *soluble guanylyl cyclase* (sGC) dan meningkatkan konsentrasi intraseluler dari siklik guanosin monofosfat. Penghambatan NOS akut menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah perifer, NO memengaruhi metabolisme sel dan menghambat respirasi mitokondria dan sintesis ATP (Majumder & Wu, 2014).

2.3. Sistem peptida natriuretik. Jantung dalam sistem endokrin berfungsi sebagai penghasil hormon yang berperan dalam pengaturan tekanan darah, struktur jantung dan keseimbangan air. *Natriuretic peptide* (NPs) merupakan hormon yang memiliki berbagai efek. NPs yang disekresikan oleh jantung dibagi menjadi *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), *Natriuretic Peptide type B* (BNP) dan *Natriuretic Peptide Type C* (CNP). NPs bekerja pada reseptor peptida natriuretik (NPRs) yang diklasifikasikan menjadi NPR-A (*guanylyl cyclases A/GCA*), NPR-B (*guanylyl cyclases B/GCB*) dan NPR-C. NPs berinteraksi dengan partikulat *guanylyl cyclase* (p-GC). ANP dan BNP bekerja melalui GC-A/NPR-A. GC-A teraktivasi mengintensifkan konsentrasi intraseluler dari c-GMP yang berkontribusi pada aktivasi protein kinase G (PKG) (Ghatage *et al.*, 2021).

3. Obat Antihipertensi

3.1. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI). ACEI bekerja dengan menghambat enzim ACE yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang bersifat vasokonstriktor dan stimulus sekresi aldosteron. Contoh obat golongan ACEI adalah captopril, enalapril dan lisinopril (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

3.2. Angiotensin II receptor blocker (ARB). ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin tipe I dari reseptor angiotensin II (AT₁) secara selektif sehingga mengakibatkan

penurunan resistensi perifer total, vasokonstriksi, pelepasan hormon antidiuretik dan aktivasi simpatetik. Contoh obat golongan ARB adalah losartan, irbesartan, candesartan, olmesartan dan telmisartan (Kristianto, 2017).

3.3. Calcium channel blocker (CCB). CCB dapat menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium. CCB terdiri dari dihidropiridin dan non dihidropiridin. Golongan dihidropiridin bekerja dengan cara merelaksasi otot polos di dinding arteri sehingga menghambat kanal kalsium di otot polos vaskular. Contoh obat golongan CCB dihidropiridin adalah amlodipin, nifedipin, nicardipin dan felodipin. Golongan non dihidropiridin bekerja dengan memblokir kanal kalsium di otot jantung. Contoh obat golongan CCB non dihidropiridin adalah verapamil dan diltiazem (Kristianto, 2017).

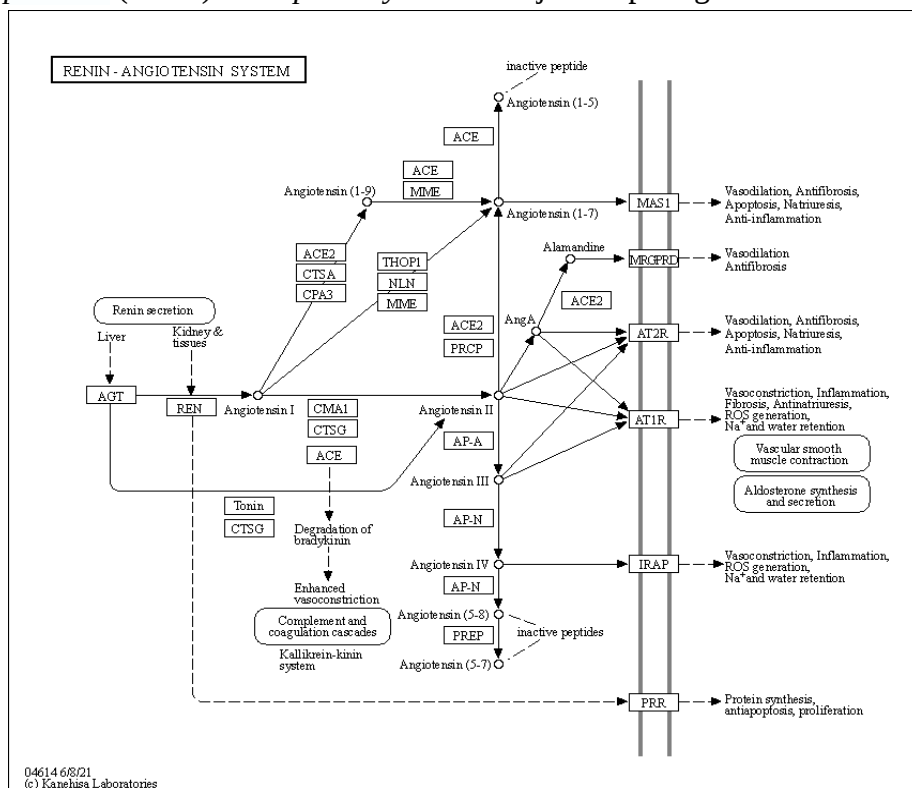
3.4. Beta blocker. Beta blocker memiliki mekanisme kerja sebagai pengeblok reseptor beta selektif (β_1) atau non selektif (β_1 dan β_2) dengan menurunkan curah jantung melalui efek inotropik, konotropik negatif dan inhibisi pelepasan renin dari ginjal. Contoh obat golongan beta blocker adalah bisoprolol, metoprolol, atenolol dan carvedilol (Kristianto, 2017).

3.5. Diuretik. Obat golongan diuretik terdiri atas diuretik thiazid, diuretik loop, diuretik hemat kalium dan diuretik osmotik. Diuretik thiazid memiliki mekanisme kerja jangka panjang dengan menurunkan resistensi pembuluh darah perifer. Sedangkan dalam jangka pendek diuretik thiazid menghambat reabsorpsi Na^+ oleh tubulus distal (Nilansari, 2020). Berkurangnya Na^+ dalam darah menyebabkan menurunnya sensitivitas adrenoreseptor-alfa pada katekolamin sehingga memicu terjadinya penurunan vasodilatasi perifer. Contoh obat golongan diuretik thiazid adalah indapamide, hidroklorotiazid, khlorthalidone (Yulanda & Lisiswanti, 2017). Diuretik *loop* memiliki mekanisme kerja dengan memblok reabsorpsi elektrolit Na^+ , K^+ , Cl^- secara reversibel di lengkung Henle. Contoh obat diuretik loop adalah furosemide, bumetanide, dan entacrynic acid. Diuretik hemat kalium bekerja dengan menutup kanal Na^+ dari tubulus ginjal, sehingga masuknya Na^+ ke dalam kanal Na^+ akan terhambat dalam kata lain menghemat absorpsi Na^+ pada tubulus dan duktus kolektivus. Contoh obat diuretik hemat kalium adalah triamterene dan amiloride (Kristianto, 2017). Diuretik osmotik memiliki mekanisme kerja menyeimbangkan cairan tubuh intaseluler,

mempertahankan aliran urin yang akan mempertahankan fungsi ginjal. Contoh diuretik osmotik adalah manitol dan urea.

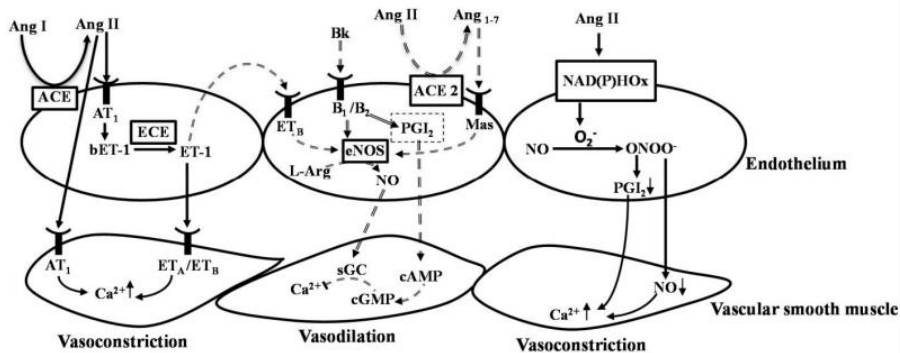
B. Protein Target Prediksi

Terdapat empat sistem patofisiologi hipertensi antara lain Renin-Angiotensin System (RAS), Disfungsi endotel, Sistem natriuretic peptide dan Sistem saraf simpatis. Jalur RAS melibatkan protein-protein seperti, angiotensinogen (AGT), renin (REN), *angiotensin converting enzyme* tipe 2 (ACE2), *cathepsin A* (CTSA), *carboxypeptidase A3* (CPA3), *thimet oligopeptidase 1* (THOP1), *neurolysin* (NLN), *angiotensin converting enzyme* (ACE), *membrane metalloendopeptidase* (MME), *lysosomal Pro-X carboxypeptidase* (PRCP), *proto-onkogen Mas* (MAS1), *mas-related G-protein coupled receptor member D* (MRGPRD), *chymase 1* (CMA1), *cathepsin G* (CTSG), *glutamyl aminopeptidase* (AP-A/ENPEP), *angiotensin II type-2 receptor* (AT2R) atau *angiotensin II type-2 receptor* (AGTR2), *aminopeptidase N* (AP-N/ANPEP), *angiotensin II type-1 receptor* (AT1R) atau *angiotensin II type-1 receptor* (AGTR1), *leucyl-cystinyl aminopeptidase* (IRAP), *renin receptor* (PRR) dan *presequence protease* (PREP). Jalur pathway RAS ditunjukkan pada gambar 1.



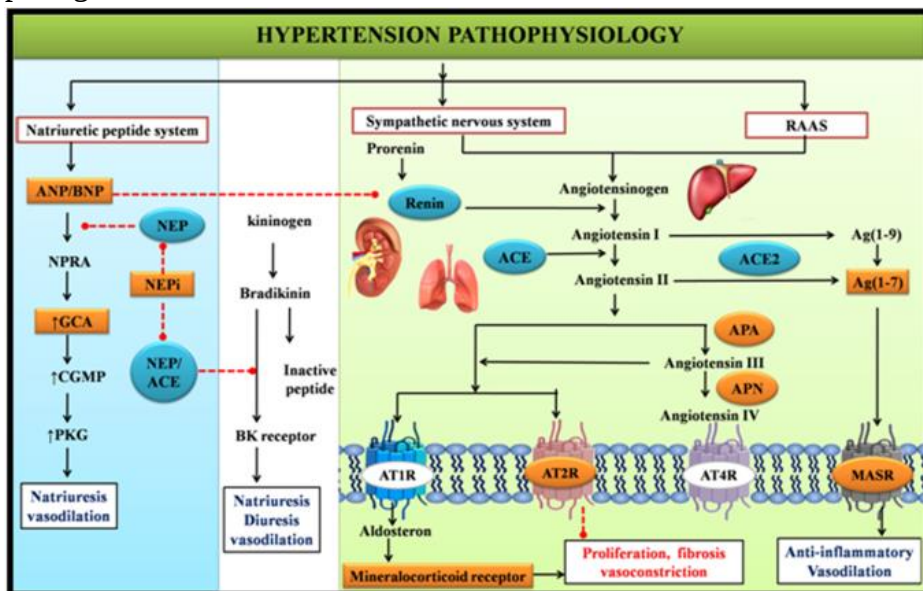
Gambar 1. Sistem renin angiotensin (KEGG Pathway, 2023)

Jalur *pathway* endothelium melibatkan protein seperti *angiotensin converting enzyme* (ACE), angiotensin tipe 1 (AT1), BET1 homolog (BET1), *endothelin-converting enzyme 1* (ECE1), endothelin 1 (ET1), endothelin tipe A/B (ETA/B), *endothelin receptor type B* (EDNRA) dan *endothelin receptor type B* (EDNRB) (Majumder & Wu, 2014). Jalur *pathway* disfungsi endotel ditunjukkan pada gambar 2.



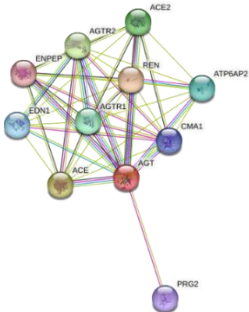
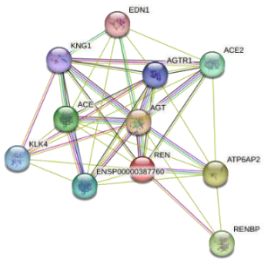
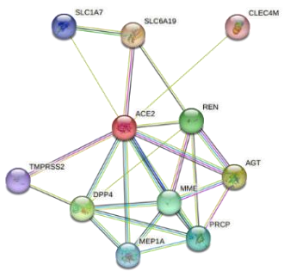
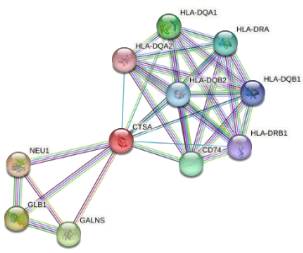
Gambar 2. Sistem disfungsi endotel

Pada sistem *natriuretic peptide* melibatkan protein-protein seperti *natriuretic peptides B* (ANP/BNP), NPRA, *granulocyte* (GCA), *angiotensin II type-1 receptor* (AT1R/AGTR1), *angiotensin II type-2 receptor* (AT2R/AGTR2), BKR, MasR, CNP, NPRB, CGMP, PKG (Ghatage et al., 2021). Jalur *pathway* *natriuretic peptide* ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Sistem natriuretic peptide

Table 1. Interaksi protein-protein target

Jalur patofisiologi dan protein target	Interaksi protein-protein target
A. Renin Angiotensin System (RAS) <i>Renin Angiotensin System (RAS)</i> memiliki peranan dalam homeostasis sistem kardiovaskuler, keseimbangan cairan dan elektrolit dan tekanan darah. Aktivasi RAS secara terus menerus akan membentuk angiotensin II sehingga menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan retensi cairan (Susanto, 2015). 1. Angiotensinogen (AGT) Angiotensinogen merupakan Komponen penting dari sistem renin-angiotensin (RAS), pengatur kuat tekanan darah, cairan tubuh dan homeostasis elektrolit, ligan endogen (String, 2023).	
2. Renin (REN) <i>Renin</i> adalah endopeptidase yang sangat spesifik, yang satu-satunya fungsinya yang diketahui adalah untuk menghasilkan angiotensin I dari angiotensinogen dalam plasma, memulai rangkaian reaksi yang menghasilkan peningkatan tekanan darah dan peningkatan retensi natrium oleh ginjal (String, 2023).	
3. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ACE2 merupakan enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin 1-9, suatu peptida yang belum diketahui fungsinya, dan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, suatu vasodilator. Juga mampu menghidrolisis apelin-13 dan dynorphin-13 dengan efisiensi tinggi (String, 2023).	
4. Cathepsin A (CTSA) <i>Cathepsin A</i> (carboxypeptidase c) merupakan protein pelindung lisosom; Protein pelindung tampaknya penting untuk aktivitas beta-galaktosidase dan neuraminidase (String, 2023).	

Jalur patofisiologi dan protein target

5. *Carboxypeptidase A3 (CPA3)*

CPAS adalah seng metalloprotease yang dilepaskan dari sel mast dan basofil. CPA3 berperan dalam mendegradasi angiotensin II (String, 2023).

6. *Thimet oligopeptidase 1 (THOP1)*

THOP1 berperan dalam menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin 1-7 (String, 2023).

7. *Neurolysin (NLN)*

NLN berperan dalam menghidrolisis oligopeptida seperti neurotensin, bradikinin dan dynorphin A (String, 2023).

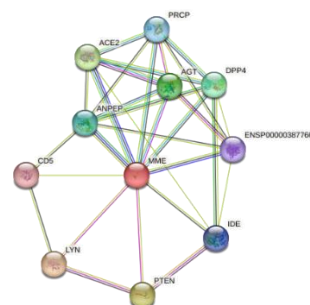
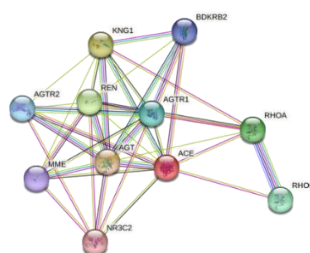
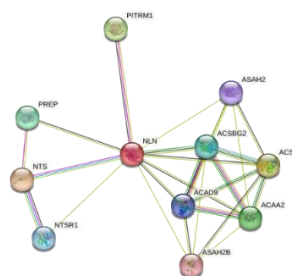
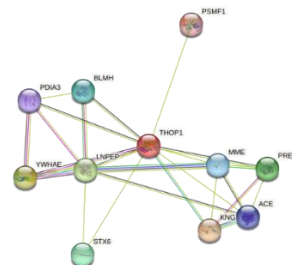
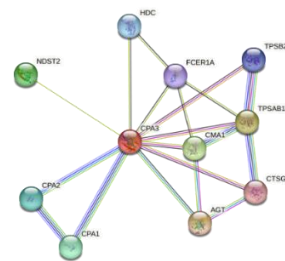
8. *Angiotensin converting enzyme (ACE)*

ACE merupakan enzim pengubah angiotensin yaitu mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dengan melepaskan terminal His-Leu, hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas vasokonstriktor angiotensin (String, 2023).

9. *Membrane metalloendopeptidase (MME)*

MME mampu membelah angiotensin-1, angiotensin-2 dan angiotensin 1-9 (String, 2023).

Interaksi protein-protein target

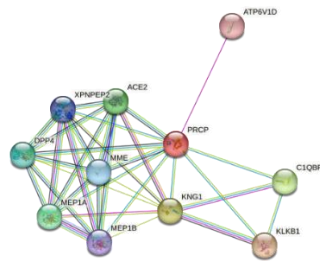


Jalur patofisiologi dan protein target

Interaksi protein-protein target

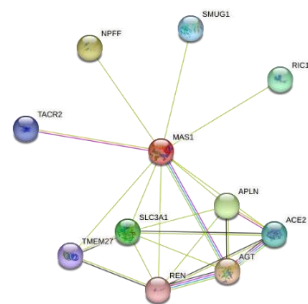
10. *lysosomal Pro-X carboxypeptidase (PRCP)*

PRCP memotong asam amino terminal-C yang terkait dengan prolin dalam peptida seperti angiotensin II, III dan des-Arg9-bradikinin (String, 2023).



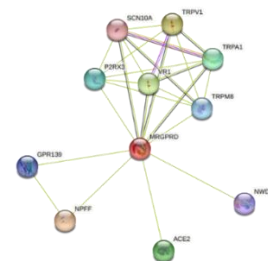
11. *Proto-onkogen Mas (MAS1)*

MAS1 merupakan reseptor untuk angiotensin 1-7 (Berdasarkan kesamaan). Bertindak khusus sebagai antagonis fungsional AGTR1 (reseptor angiotensin-2 tipe 1), meskipun mengatur tingkat reseptor AGTR1. Regulasi positif level AGTR1 terjadi melalui aktivasi protein-G GNA11 dan GNAQ, dan stimulasi kaskade pensinyalan protein kinase C. Efek antagonis pada fungsi AGTR1 mungkin karena AGTR1 diubah secara fisik oleh MAS1 (String, 2023).



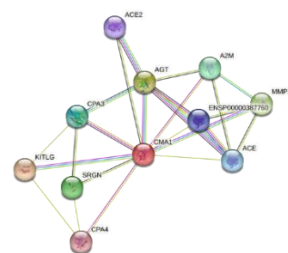
12. *Mas-related G-protein coupled receptor member D (MRGPRD)*

MRGRPD berfungsi sebagai reseptor membran spesifik untuk beta-alanin. eta-alanin menurunkan produksi cAMP yang distimulasi forskolin dalam sel yang mengekspresikan reseptor, menunjukkan bahwa pasangan reseptor dengan G-protein G(q) dan G(i) (String, 2023).



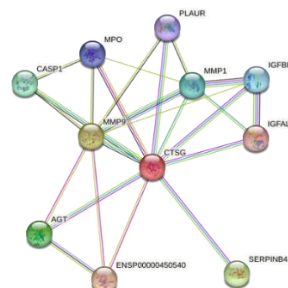
13. *Chymase 1 (CMA1)*

CMA1 berperan dalam pembentukan peptida vasoaktif, degradasi matriks ekstraseluler, dan pengaturan sekresi kelenjar (String, 2023).



14. *Cathepsin G (CTSG)*

CTSG memiliki peran dalam meningkatkan permeabilitas sel endotel dan epitel sel (String, 2023).

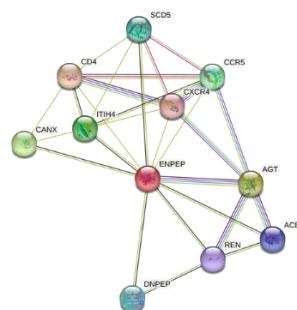


Jalur patofisiologi dan protein target

Interaksi protein-protein target

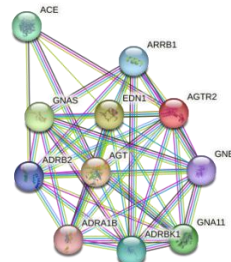
15. *Glutamyl aminopeptidase (AP-A/ENPEP)*

AP-A atau ENPEP berfungsi mengatur hipertensi sentral melalui preferensi termodulasi kalsiumnya untuk membelah residu asam N-terminal dari peptida seperti angiotensin II (UniProt, 2023).



16. *Angiotensin II type-2 receptor (AT2R) atau Angiotensin II type-2 receptor (AGTR2)*

AT2R atau AGTR2 berfungsi sebagai reseptor angiotensin II tipe-2; Reseptor untuk angiotensin II (String, 2023).



Jalur patofisiologi dan protein target

20. *Presequence protease (PREP)*

PREP merupakan protease serin yang berperan dalam degradasi enzimatik beberapa peptida yang aktif seperti angiotensin I dan angiotensin II (String, 2023).

21. *Renin receptor (PRR) atau reseptor poliovirus 1 (PVRL1)*

PVRL1 termasuk keluarga nektin yang berfungsi mempromosikan kontak sel-sel dengan membentuk trans-dimer homofilik atau heterofilik (String, 2023).

B. Sistem disfungsi endotel

Disfungsi endotel terjadi karena penurunan respon sel endotel vasorelaksan normal. NO mempertahankan vasodilatasi melalui kaskade. NO dihasilkan oleh *nitric oxide synthase* (NOS). Penghambatan NOS akut menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah perifer (Majumder & Wu, 2014).

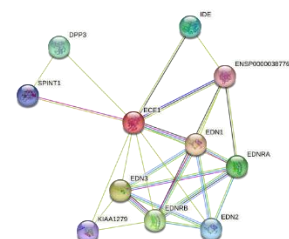
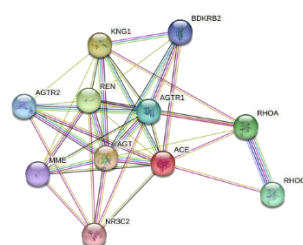
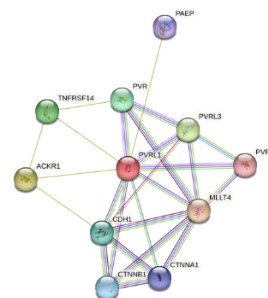
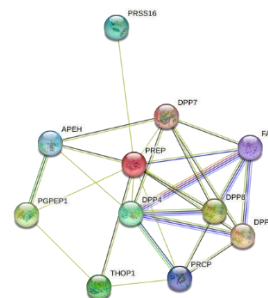
1. *Angiotensin converting enzyme (ACE)*

Enzim pengubah angiotensin; Mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dengan melepaskan terminal His-Leu, hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas vasokonstriktor angiotensin (String, 2023).

2. *Endothelin-converting enzyme 1 (ECE1)*

Enzim pengubah endothelin 1 berfungsi mengubah endothelin-1 besar menjadi endothelin-1 dan termasuk peptidase M13 (String, 2023).

Interaksi protein-protein target

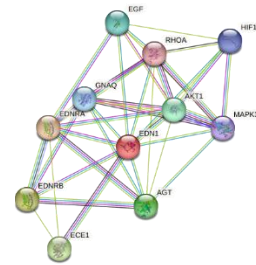


Jalur patofisiologi dan protein target

Interaksi protein-protein target

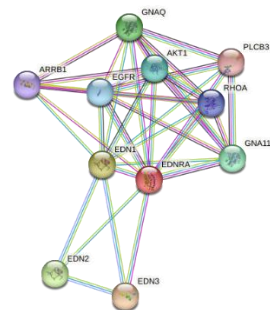
3. *Endhotelin 1 (ET1) atau EDN1*

EDN1 adalah peptida vasokonstriktor turunan endothelium; Milik keluarga endothelin / sarafotoxin (String, 2023).



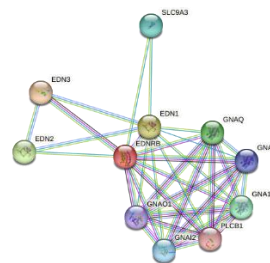
4. *Endhotelin receptor type A (EDNRA)*

Reseptor untuk endothelin-1. Memediasi aksinya melalui asosiasi dengan protein G yang mengaktifkan sistem second messenger phosphatidylinositol-calcium (String, 2023).



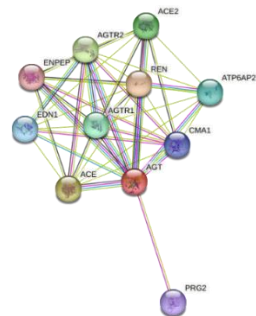
5. *Endhotelin receptor type B (EDNRB)*

EDNRB merupakan reseptor non-spesifik untuk endothelin 1, 2, dan 3. Memediasi aksinya melalui asosiasi dengan protein G yang mengaktifkan sistem second messenger fosfatidilinositol-kalsium (String, 2023).



6. *Angiotensinogen (AGT)*

AGT merupakan Komponen penting dari sistem renin-angiotensin (RAS), pengatur kuat tekanan darah, cairan tubuh dan homeostasis elektrolit, ligan endogen (String, 2023).

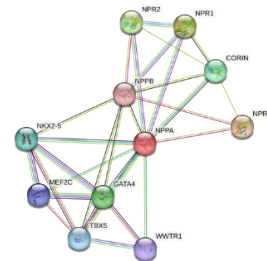


C. Sistem natriuretic peptide

Natriuretic peptide (NPs) merupakan hormon yang memiliki berbagai efek. NPs berinteraksi dengan partikulat *guanylyl cyclase* (p-GC). ANP dan BNP bekerja melalui GC-A/NPR-A. GC-A teraktivasi mengintensifkan konsentrasi intraseluler dari c-GMP yang berkontribusi pada aktivasi protein kinase G (PKG) (Ghatage et al., 2021).

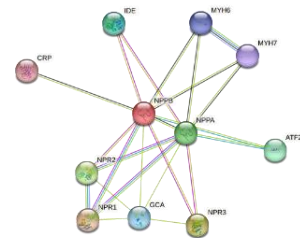
1. *Natriuretic peptide A (NPPA)*

NPPA merupakan hormon memainkan peran kunci dalam homeostasis kardiovaskular melalui pengaturan natriuresis, diuresis, dan vasodilatasi (String, 2023).



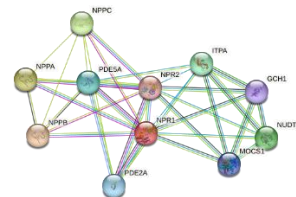
2. *Natriuretic peptide B (NPPB)*

NPPB hormon jantung yang dapat berfungsi sebagai faktor antifibrotik parakrin di jantung. Juga memainkan peran kunci dalam homeostasis kardiovaskular melalui natriuresis, diuresis, vasorelaxation, dan penghambatan sekresi renin dan aldosteron (String, 2023).



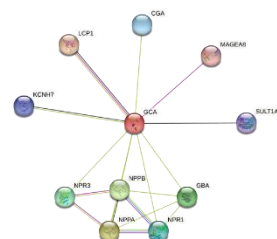
3. *Natriuretic peptide receptor 1 (NPR1)*

NPR1 untuk atrial natriuretic peptide NPPA/ANP dan brain natriuretic peptide NPPB/BNP yang merupakan hormon vasoaktif poten memainkan peran kunci dalam homeostasis kardiovaskular (String, 2023).



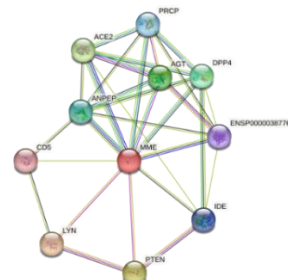
4. *Grancalcin (GCA)*

GCA merupakan protein pengikat kalsium yang mungkin berperan dalam adhesi neutrofil ke fibronectin (String, 2023).



5. *Metalloendopeptidase (MME)*

MME mampu membelah angiotensin-1, angiotensin-2 dan angiotensin 1-9 (String, 2023).



C. Protein Target Obat Sintesis Hipertensi

Protein target dari obat-obat sintesis hipertensi yang beredar luas secara internasional diperoleh dari *webserver Drug Central* seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Table 2. Protein target obat sintesis hipertensi (Drug Central, 2023)

No	Protein Target	Nama Obat
1.	<i>Soluble guanylate cyclase, Atrial natriuretic peptide receptor 1</i>	Nitropusida, Nitric oxide, riociguat, glyceryl trinitrate
1.	<i>Type 1 angiotensin II receptor (AGTRI)</i>	Losartan, tasosartan
2.	<i>Mineralocorticoid receptor (NR3C2)</i>	Spinorolakton
3.	<i>Sulfonylurea receptor 2 (ABCC91)</i>	Minoxidil
4.	<i>Angiotensin Converting Enzyme (ACE)</i>	Captopril, Enalapril, Ramipril, zofenopril, benazepril, spirapril
6.	<i>Endothelin 1 receptor type A (EDNRA), Endothelin 1 receptor type B (EDNRB)</i>	Macitentan, ambrisentan, sitaxentan
7.	<i>Beta 1 adrenergic receptor (ADRB1), Beta 2 adrenergic receptor (ADRB2)</i>	Labetalol, esmolol, carteolol, betaxolol, pindolol, labetalol, metipranolol, droxidopa, atenolol
8.	<i>Renin (REN)</i>	Aliskiren, captopril
9.	<i>Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C (CACNA1C)</i>	Diltiazem, hydralazine, clevidipine
10.	<i>Solute carrier family 12 member 3 (SLC12A3)</i>	Chlorothiazide, metolazone, trichlormethiazide, chlortalidone, indapamide
11.	<i>Prostacyclin receptor (PTGIR)</i>	Treprostinil, beraprost
12.	<i>Alpha-1D adrenergic receptor (ADRA1D), Alpha-1B adrenergic receptor (ADRA1B),</i>	Doxazosin, urapidil, terazosin
13.	<i>Voltage-gated L-type calcium channel (CACNA1D)</i>	Lercanidipine, Nicardipine,
14.	<i>Alpha-2C adrenergic receptor (ADRA2C), Alpha-2A adrenergic receptor (ADRA2A)</i>	Moxonidine, guanfacine
15.	<i>Alpha-2B adrenergic receptor (ADRA2B)</i>	isotretinoin
16.	<i>Synaptic vesicular amine transporter (SLC18A2)</i>	Reserpine
17.	<i>Nuclear receptor subfamily 1 group 1 member 2 (NR1I2)</i>	Rifaximin
18.	<i>Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1S (CACNA1S)</i>	Verapamil
19.	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M3 (CHRM3)</i>	Pilocarpine
20.	<i>Alpha-2A adrenergic receptor (ADA2A), epidermal growth factor receptor (EGFR)</i>	Methyldopa, guanfaine
21.	<i>Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D (CACNA1D)</i>	Nifedipine, felodipine, azeldipine
22.	<i>Amiloride-sensitive sodium channel, EnaC (SCNN1A)</i>	Triamterene
23.	<i>Solute carrier family 12 member 1 (SLC12A1)</i>	Furosemide
24.	<i>Voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1H (CACNA1H)</i>	Mibefradil

No	Protein Target	Nama Obat
25.	<i>Sodium-dependent noradrenalin transporter</i> (SLC6A2), Alpha-1A adrenergic receptor (ADRA1A)	Guanethidine
26.	<i>Prostaglandin E2 receptor EP2 subtype</i> (PTGER2)	Omidenepag isopropyl
27.	<i>Prostaglandin F2-alpha receptor</i> (PTGFR)	Tafluprost
28.	<i>Rho-associated protein kinase 2</i> (ROCK2)	Netarsudil
29.	<i>Amine oxidase [flavin-containing] B</i> (MAOB)	Pargyline
30.	<i>GABA-A receptor alpha-1/beta2/gamma2</i> (GBRA1, GBRG2)	Thiopental

D. Seledri

1. Klasifikasi Seledri

Secara sistematika tanaman seledri dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Oktaviani *et al.*, 2020)

Kingdom : Plantae
 Sub Kingdom : Tracheobionta
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Ordo : Apiales
 Famili : Apiaceae
 Genus : *Apium* L.
 Spesies : *Apium graveolens* L.



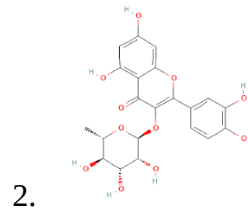
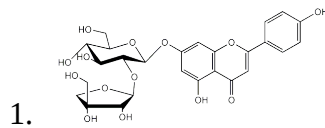
Gambar 4. Seledri (R.A. Mans *et al.*, 2019)

2. Kandungan kimia

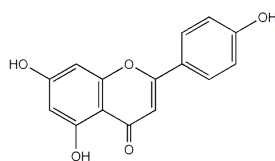
Seledri mengandung berbagai senyawa kimia, beberapa diantaranya memiliki efek antihipertensi. Kandungan senyawa yang terkandung dalam daun seledri diperoleh dari web server KNApSACk, dan jurnal-jurnal penelitian.

2.1. Golongan flavonoid. Terdapat 2 golongan senyawa flavonoid yaitu flavonoid glikosida *apiin*, *quercitrin*, dan flavonoid flavon *apigenin*.

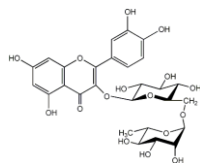
a. Glikosida



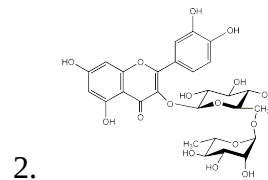
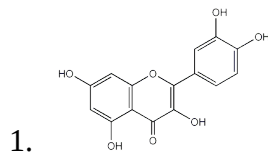
b. Flavon



c. Flavonol

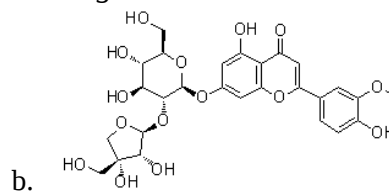
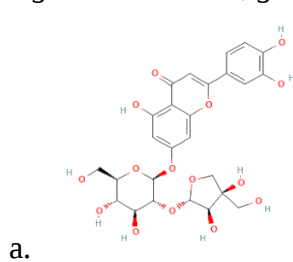


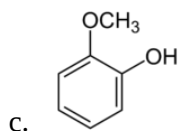
d. Quercetin



Gambar 5. Senyawa kimia seledri golongan flavonoid
Apiin (1a) *Quercitrin*(2a) (IAH Analytic, 2023) *Apigenin*(b) *Luteolin*
 (c) *Quercetin* (1d) *Rutin* (2d) (KNAPsAcK, 2023).

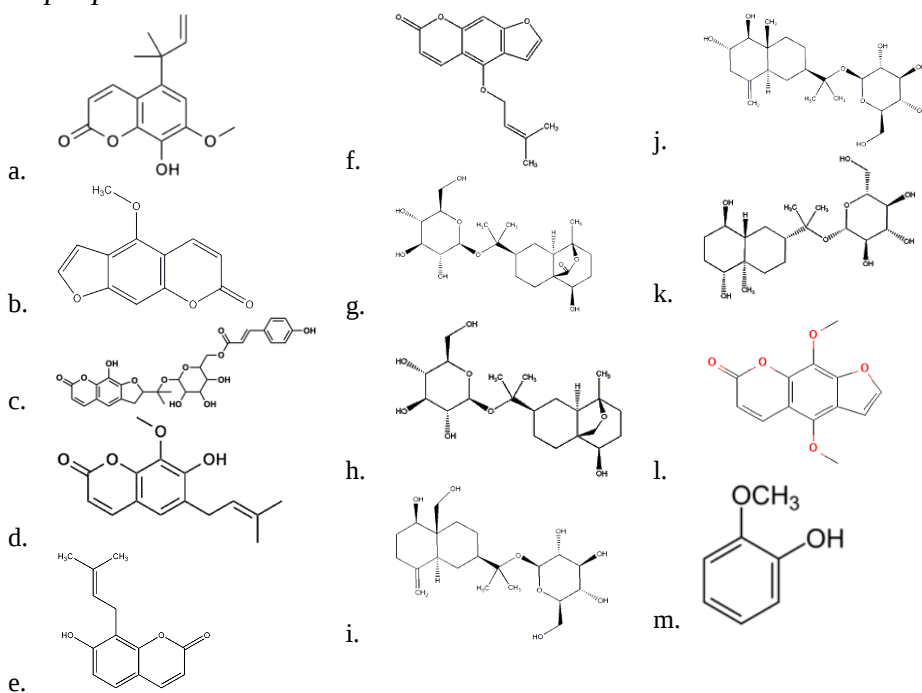
2.2. Golongan fenol. Terdapat 3 senyawa dalam golongan fenol yaitu *graveobioside A*, *graveobioside B* dan *guaicaol*





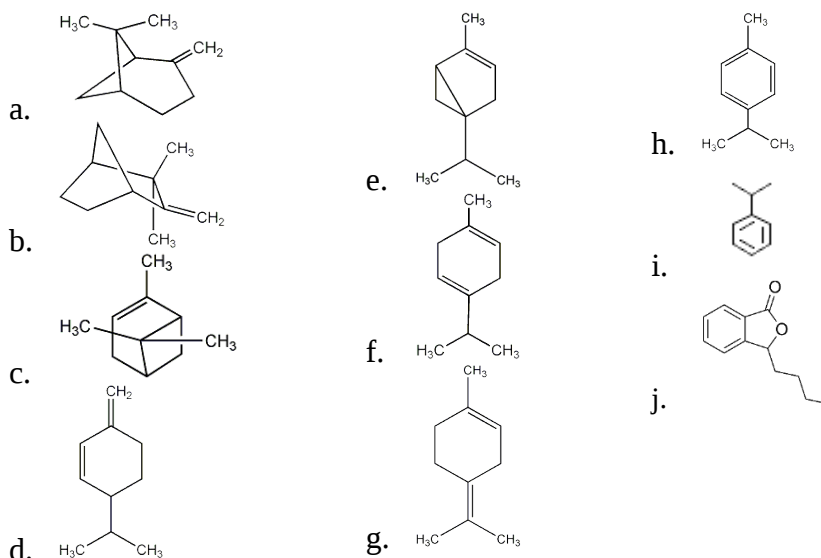
Gambar 6. Senyawa kimia seledri golongan fenol
Graveobiosid A(a) Graveobiosid B(b) (KNAPSAcK, 2023).
Guaiacol (c) (IAH Analytic, 2023)

2.3. Golongan furanokumarin. Terdapat 10 senyawa golongan furanokumarin pada tanaman seledri yaitu *celerin*, *bergaptan*, *apiumosid*, *apiugravrin*, *osthenol*, *isoimperatorin*, (-)-*celeroside A*, (-)-*celeroside B*, (-)-*celeroside C*, (-)-*celeroside D*, (-)-*celeroside E*, *isopimpenelin* dan *methoxsalen*.



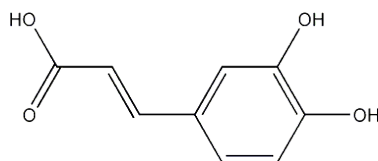
Gambar 7. Senyawa kimia tanaman seledri golongan furanokumarin
Celerin(a) Bergaptan(b) Apiumosid(c) Apiugravrin(d) Osthenol(e) Isoimperatorin (f)
(-)-Celeroside A(g) (-)-Celeroside B(h) (-)-Celeroside C(i) (-)-Celeroside D(j) (-)-
Celeroside E(k) (KNAPSAcK, 2023). *Isopimpenelin(l)* (Naqiyya, 2020). *Methoxalen*
(m) (IAH Analytic, 2023).

2.4. Golongan minyak atsiri. Terdapat 10 senyawa pada golongan minyak atsiri yaitu *beta-Pinene*, *camphene*, *alfa-pinene*, *beta-phellendrene*, *alpha-thujene*, *gamma-terpinene*, *alpha-terpinolene*, *p-cymene*, *cumene* dan *3-n-butylphthalide*.



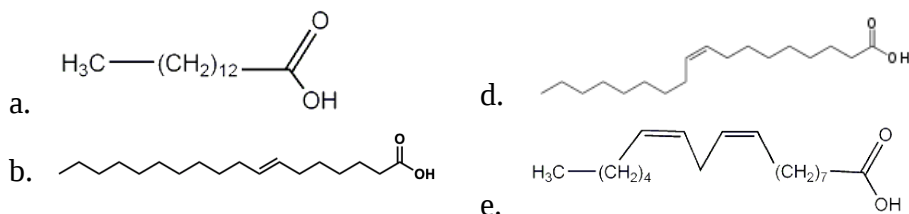
Gambar 8. Senyawa kimia tanaman seledri golongan minyak atsiri
beta-Pinene (a) Camphene (b) *alpha*-pinene (c) *beta*-phellendrene (d) *alpha*-thujene (e) *gamma*-terpinene (f) *alpha*-terpinolene (g) *p*-cymene (h)(KNApSACk, 2023) Cumene (i) (Z & Wakhidah, 2021). 3-*n*-butylphthalide(j)(Naqiyya, 2020).

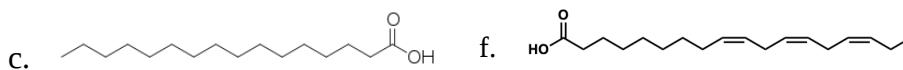
2.5. Golongan asam organik. Terdapat 1 senyawa golongan asam organik yang terkandung dalam tanaman seledri yaitu *caffeic acid*.



Gambar 9. Senyawa kimia tanaman seledri golongan asam organik
Caffeic acid(a)(KNApSACk, 2023).

2.6. Golongan asam lemak. Terdapat 6 senyawa golongan asam lemak yang terkandung dalam tanaman seledri yaitu *myristic acid*, 7-octadecenoic acid, *palmitic acid*, *oleic acid*, *linoleic acid*, dan *alpha*-Linolenic acid.

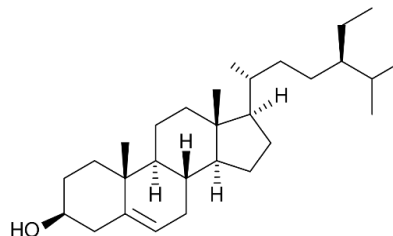




Gambar 10. Senyawa kimia tanaman seledri golongan asam lemak
Myristic acid(a) 7-Octadecenoic acid(b) Palmitic acid(c) Oleic acid(d)
Linoleic acid(e) alpha-Linolenic acid(d)(Khalil et al., 2015).

2.7. Golongan steroid. Terdapat 1 senyawa golongan steroid alkohol yang terkandung dalam tanaman seledri yaitu fitosterol.

a. Steroid alkohol



Gambar 11. Senyawa kimia tanaman seledri golongan steroid alkohol
Fitosterol (1)(Naqiyya, 2020).

3. Aktivitas farmakologi

Tanaman seledri mengandung *apigenin* dan *flavonoid* yang berfungsi sebagai *beta blocker* dengan menurunkan kekuatan kontraksi jantung dan memperlambat detak jantung (Fitira *et al.*, 2021). Flavonoid pada tanaman seledri juga dapat menekan peradangan kardiovaskular. Pemberian ekstrak etanol seledri dosis 100 mg/KgBB mampu menurunkan tekanan darah tikus putih jantan mendekati kelompok negatif. Hal ini disebabkan karena kandungan flavonoid pada tanaman seledri, dimana senyawa flavonoid yang telah diisolasi menjadi *apigenin* dan *apiin*. *Apigenin* bersifat vasodilator, mekanisme kerjanya dengan menghambat kontraksi yang disebabkan karena pelepasan kalsium atau disebut antagonis kalsium. *Apigenin* akan memblok kalsium dalam darah agar tidak terjadi kontraksi otot sehingga pembuluh darah akan melebar, darah yang mengalir akan lancar akibatnya tekanan darah menurun. *Apiin* memiliki sifat diuretik, mekanisme kerjanya membantu ginjal mengeluarkan garam dan cairan tubuh yang berlebih, sehingga menurunkan tekanan darah (Nessa *et al.*, 2016).

Potensi diuretik tanaman seledri dengan dosis ekstrak daun seledri 250 mg yang diberikan pada mencit didapatkan hasil sebesar 90% dengan efek frekuensi buang air kecil (BAK) 6 kali, volume urine

2,85 ml. Potensi diuretik pada tanaman seledri disebabkan karena seledri mengandung *flavonoid* dan *potasium*. *Potasium (kalium)* dapat menarik cairan ekstraseluler sehingga terjadi perubahan keseimbangan pompa natrium-kalium yang memberikan efek penurunan tekanan darah (Santoso *et al.*, 2020). Selain itu, tanaman seledri juga mengandung *3-n-butylphtalide* (3nB) yang dapat merelaksasi atau melemaskan otot halus pembuluh darah. *Fitosterol* juga terkandung dalam tanaman seledri. *Fitosterol* berfungsi untuk mencegah komplikasi disfungsi endotel pada hipertensi dan mencegah aterosklerosis (Naqiyya, 2020).

E. Mengkudu

1. Klasifikasi Mengkudu

Secara sistematika tanaman mengkudu dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Abnaz, Zahra Dzakhirah & Jutti Levita, 2018).

Kingdom	: Plantae
Filum	: Angiospermae
Subfilum	: Dicotyledonae
Divisi	: Lignosae
Ordo	: Gentianales
Famili	: Rubiaceae
Genus	: Morinda
Spesies	: <i>Morinda citrifolia</i> L.



Gambar 12. Buah mengkudu (Wikipedia, 2023).

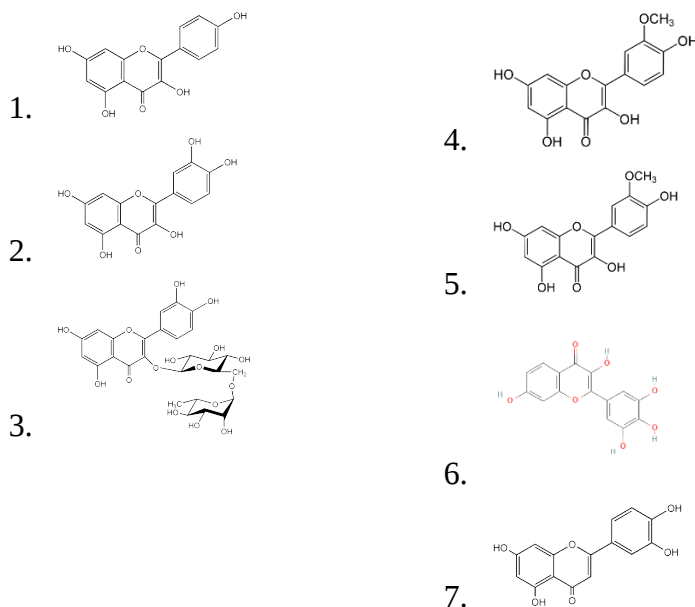
2. Kandungan kimia

Buah mengkudu mengandung berbagai senyawa kimia, beberapa diantaranya memiliki efek antihipertensi. Kandungan

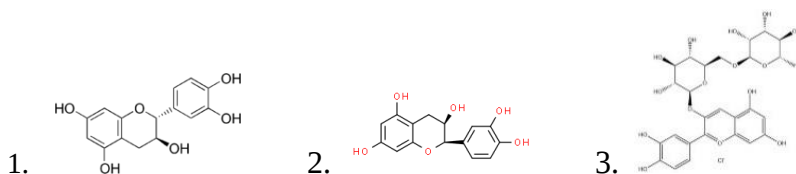
senyawa yang terkandung dalam daun seledri diperoleh dari *webserver* KNApSACk, dan jurnal-jurnal penelitian.

2.1 Golongan flavonoid. Buah mengkudu mengandung 7 senyawa flavonoid flavonol yaitu *kaempferol*, *quercetin*, *rutin*, *luteolin*, *isorhamnetin*, *fisetin*, *robinetin*. Selain itu terdapat 3 flavonoid flavanol yaitu *katekin*, *(-)-epicatechin*, dan *sianidin-3-o-rutinosida*.

a. Flavonol



b. Flavanol



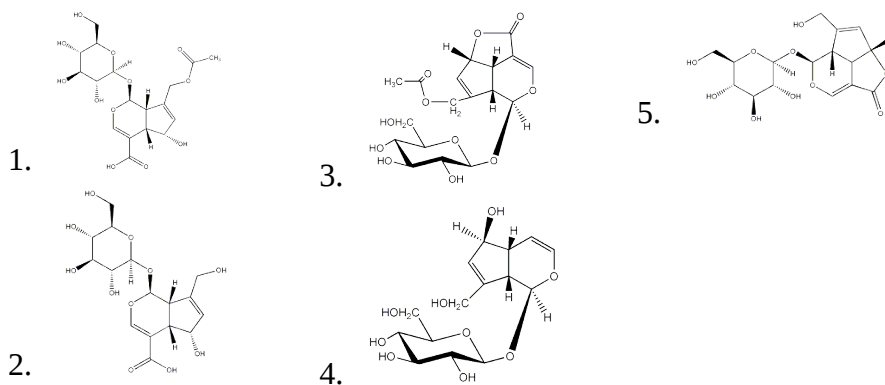
Gambar 13. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid

Kaempferol(a1)*Quercetin*(a2)*Rutin*(a3)*luteolin*(a4)*Isorhamnetin*(a5) *Fisetin*(a6) (KNApSACk, 2023). *Robinetin*(a7)(Pubchem, 2023). *Katekin*(b1) *(-)-Epicatechin*(b2) *Sianidin-3-O-rutinosida*(3)(Inada et al., 2017).

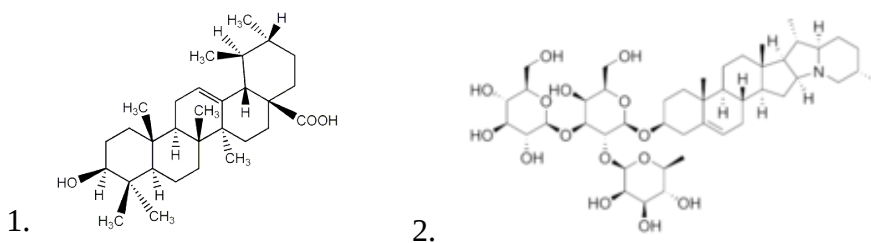
2.2 Golongan terpenoid. Buah mengkudu menyandung 5 senyawa golongan terpenoid iridoid yaitu *asperulosidic acid*, *deacetylasperulosidic acid*, *asperulose*, *aucubin*, *deacetylasperulose*. Mengandung 2 senyawa triterpenoid yaitu

ursolic acid dan *saponin*. Mengandung 1 senyawa monoterpenoid yaitu *limonene*.

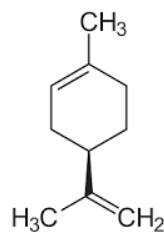
a. Iridoid



b. Triterpenoid

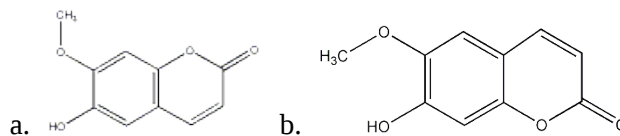


c. Monoterpenoid



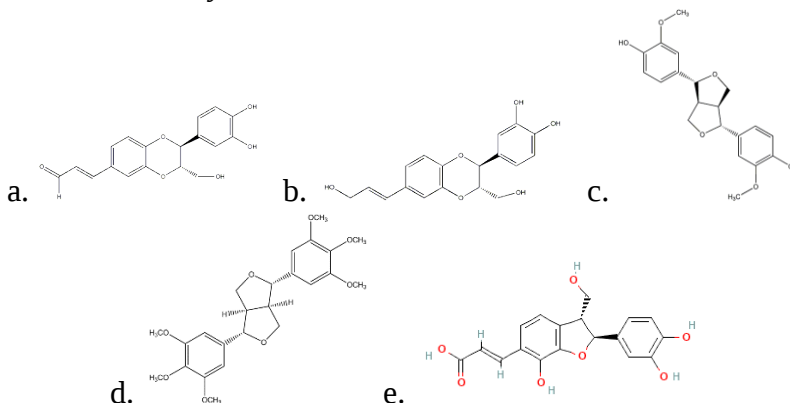
Gambar 14. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid *Asperulosidic acid*(a1) *Deacetylasperulosidic acid*(a2) *Asperuloside*(a3) *Aucubin*(a4) *Deacetylasperuloside*(a5) (KNAPSAcK, 2023). *Ursolic acid*(b1) *Saponin*(b2) dan *Limonene*(c) (Inada et al., 2017).

2.3 Golongan Kumin. Buah mengkudu mengandung 2 senyawa golongan kumin yaitu isoscapoletin dan scopoletin.



Gambar 15. Senyawa kimia buah mengkudu golongan kumarin
Isoscooletin(1) Scooletin(2) (KNAPSAcK, 2023).

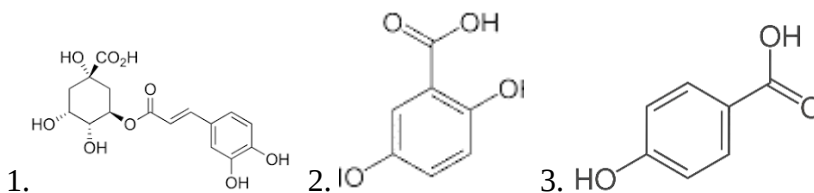
1.4. Golongan lignan. Buah mengkudu mengandung 5 senyawa golongan lignan yaitu *americanin A*, *americanol A*, *-(-) pinoresinol*, *lirioresinol B dimethyl ether* dan *morindolin*.



Gambar. 16. Senyawa kimia buah mengkudu golongan lignan
Americanin A(a) Americanol A(b) -(-) pinoresinol(c)(KNAPSAcK, 2023).
Lirioresinol B dimethyl ether(d) Morindolin(e) (Inada et al., 2017).

1.5. Golongan Asam. Buah mengkudu juga mengandung 3 senyawa golongan asam fenolik yaitu *chlorogenic acid*, *gentisic acid* dan *p-hydroxybenzoic acid*.

a. Asam Fenolik



Gambar 17. Senyawa kimia buah mengkudu golongan asam
Chlorogenic acid(a1) Gentisic acid(a2) P-hydroxybenzoic acid(a3)(Inada et al., 2017).

3. Aktivitas farmakologi

Buah mengkudu sering digunakan untuk obat karena memiliki efek farmakologi antiseptik, antipertensi, diuretik, antiradang, Buah

mengkudu mengandung berbagai senyawa diantaranya yaitu *flavonoid*, *kumarin*, *iridoid*, *lignan*, *glikosida asam lemak* dan lain lain. *Flavonoid* berperan dalam sistem kardiovaskular termasuk pengaturan tekanan darah. *Flavonoid* yang terkandung seperti *kaempferol*, *rutin* dan *quercetin* dapat menurunkan tekanan darah serta menunjukkan efek penghambatan aktivitas ACE (Putri *et al.*, 2021).

Buah mengkudu mengandung *alkaloid tritepenoid*, *proxeronin*, dan minyak menguap seperti *asam capron*, *asam carylat* dan *soranjidiol* yang memiliki efek diuretik (Miskiyah & Realita, 2021). Pemberian olahan jus buah mengkudu 250 gram dengan penambahan madu 20 gram yang diberikan selama 7 hari pada lansia dapat menurunkan tekanan darah lansia pada awal pretest intervensi tekanan darah maksimum 170/110 mmHg dan tekanan darah minimum 150/96 mmHg menjadi tekanan darah maksimum 165/105 mmHg dan minimum adalah 115/80 mmHg (Melati, 2021). Pemberian ekstrak mengkudu satu kali sehari selama 16 hari pada uji wilcoxon memberikan nilai $P=0,000a < 0,05$ maka terdapat pengaruh setelah pemberian ekstrak mengkudu. Mengkudu mengandung senyawa *scopoletin* yang dapat mengikat serotonin dan memperlebar pembuluh darah yang mengalami penyempitan. *Scopoletin* memiliki mekanisme kerja dengan cara menurunkan tahanan atau resistensi perifer. Besar kecilnya tahanan perifer tergantung pada kontraktilitas otot polos yang diatur oleh sistem saraf simpatis melalui pengeluaran neurotransmitter nonadrenalin (Wiliyanarti & Silaturrohmi, 2020). Pemberian ekstrak buah mengkudu 70 mg/kgBB, 140 mg/kgBB dan 280 mg/kgBB yang diinduksi NaCl 2% pada mencit jantan dapat memproteksi disfungsi endotel dilihat dari peningkatan kadar NO mencit jantan. Senyawa antioksidan mencegah hidrogen peroksida bersifat oksigen reaktif menyerang enzim NO synthase kadar NO kembali meningkat sehingga tidak terjadi disfungsi endotel (Suhatri *et al.*, 2019). Buah mengkudu juga mengandung *xeronin* yang memiliki efek diuretik dengan mekanisme kerja menurunkan volume cairan tubuh, tahanan perifer akan menurun sehingga tekanan darah juga menurun. Senyawa *prexeronin* dapat menurunkan tekanan darah dengan mekanisme kerja pada vasoaktif endotel (Wahyudi, 2022).

F. *Network pharmacology*

Network pharmacology merupakan suatu pendekatan baru yang digunakan untuk mempercepat pengembangan obat baru dan menjelaskan mekanisme kerja komponen target dengan melihat interaksi penyakit dan protein target dari suatu penyakit. Dalam beberapa dekade terakhir, para peneliti menggunakan metode *network pharmacology* untuk melihat target potensial dan toksisitas THM 19. *Network pharmacology* THM (THM-NP) dilakukan dengan membangun jejaring menghubungkan antara tanaman-kandungan tanaman-target, selanjutnya hasil profil *network pharmacology* dianalisis untuk menafsirkan fungsi biologis, jalur dan penyakit (Lee *et al.*, 2019).

Network pharmacology digunakan untuk mengetahui interaksi antara tanaman, kandungan senyawa kimia tanaman, protein target dan penyakit. Berdasarkan bioinformatika dan sistem biologi, *network pharmacology* telah banyak digunakan dalam penelitian *Traditional Chinese Medicine* (TCM) untuk mengklarifikasi pengobatan TCM dari pendekatan multikomponen, multitarget, multipathway. *Network pharmacology* mewakili interaksi antara komponen obat, target dan penyakit dalam bentuk *network*, mengungkapkan mekanisme molekuler dari bahan aktif yang berbeda, menyediakan metode dan ide baru untuk menemukan obat baru untuk pengobatan suatu penyakit (Liu *et al.*, 2022).

G. *Webserver dan Software*

1. *Webserver*

1.1. KNApSACk. KNApSACk adalah web yang berisi basis data yang menjelaskan hubungan antara spesies dan metabolitnya. KNApSACk digunakan untuk mempermudah peneliti dalam melakukan riset metabolomik sehingga *webserver* ini memungkinkan untuk mencari metabolit berdasarkan massa yang akurat, rumus molekul, nama metabolit, atau spektrum masa dalam beberapa mode ionisasi. KNApSACk menyediakan data metabolit dari spesies tanaman. KNApSACk saat ini berisi 101.500 hubungan spesies-metabolit yang mencakup 20.741 spesies dan 50.048 metabolit (Afendi *et al.*, 2012).

1.2. IJAHAlytic. IJAHAlytic merupakan *webserver* yang digunakan untuk memprediksi kandungan senyawa kimia yang

didasarkan atas interaksi senyawa aktif dan protein target penyakit. IJAH berisi informasi mengenai spesies tanaman dalam formulasi jamu yang dihubungkan dengan senyawa, protein target, penyakit, dan interaksi antar entitas

1.3. KEGG Pathway. KEGG *Pathway* adalah *webserver* yang berisi basis pengetahuan untuk analisis sistematis fungsi gen, menghubungkan informasi genomik dengan informasi fungsional. KEGG terdiri dari tiga basis data yaitu, informasi genomik disimpan dalam basis data GENES, yang berisi kumpulan katalog gen untuk semua genom yang diurutkan dan genom parsial dengan fungsi gen. Informasi fungsional disimpan dalam basis data PATHWAY, yang berisi representasi grafis proses seluler seperti metabolisme, transportasi membran, transduksi sinyal dan siklus sel. Basis data PATHWAY dilengkapi dengan tabel ortholog untuk informasi tentang subjalur yang sering dikodekan oleh gen berpasangan posisional pada kromosom yang berguna dalam memprediksi fungsi gen. Data base penyakit berisi kumpulan entri penyakit terdiri dari gen penyakit dan faktor lain. Basis data obat berisi kumpulan obat yang telah disetujui berisi target obat, metabolisme obat dan enzim. Sehingga data base penyakit dan obat dapat diartikan sebagai *pathway*. Selanjutnya terdapat basis data LIGAND untuk pengumpulan senyawa kimia dalam sel, molekul enzim, dan reaksi enzimatik. Terdapat KEGG *mapper* digunakan untuk menghubungkan objek berupa gen, protein, metabolit, dan glikan dengan objek lebih tinggi berupa jalur, taksonomi, dan penyakit (Yi *et al.*, 2020).

1.4. Uniprot. *Universal preotein resource* (Uniprot) adalah situs untuk menjadi sumber informasi mengenai sekuens protein, anotasi fungsional, profil ekspresi gen, interaksi protein-protein dan munculnya genomik struktural yang digabungkan untuk menyediakan banyak data untuk dianalisis atau digunakan. Uniprot menyediakan data sumber yang stabil, komprehensif, dan dapat diakses bebas. Uniprot biasanya digunakan untuk menyimpan sekuens protein secara komperhensif, pendekatan sistematis untuk anotasi penggabungan protein, mengintegrasikan dan menstandarkan data protein. Uniprot memiliki empat komponen utama yaitu *The Uniprot Knowledgebase* (UniProtKB) berisi data protein menurut ahli untuk informasi protein terintegrasi referensi silang, *The UniProt Archive* (UniParc) berisi urutan arsip protein secara komperhensif, *UniProt Reference Cluster*

(UniRef) berisi urutan protein berdasarkan identitas dan *UniProt Metagenomic and Environmental Sequences* (UniMES) berisi data metagenomik dan lingkungan yang diperluas (Apweiler, 2008).

1.5. Genecard. *Genecard* merupakan *webserver* yang berisi informasi komprehensif tentang gen manusia lebih dari 80 sumber data seperti HGNC, NCBI, ENSEMBL, dan UniProtKB. *Genecard* menyediakan data genom, protein, transkriptom, penyakit, dan fungsi gen manusia. *Genecard* menghasilkan *deep-linked* berbasis web >73.000 entri gen manusia yang dikategorikan sebagai berikut pengkodean protein, pseudogen, gen RNA, lokus genetik, *cluster* (Safran *et al.*, 2010).

1.6. String. *String* merupakan *webserver* yang berfungsi untuk menemukan kumpulan protein pada organisme. *String* memvisualisasikan hasil genomik. *String* menyediakan data urutan genom lengkap yang digunakan untuk memprediksi fungsi protein. Saat ini *string* menyediakan hasil 24.768 dari 59.416 gen yang sudah diurutkan dalam rangkaian genom. Selektivitas keakuratan dalam hal fungsional diketahui probabilitas gen yang diberikan dengan gen lain yang sama dalam satu kelompok dalam dua spesies adalah 0,02. Untuk tiga spesies memiliki probabilitas <0,002 dan untuk empat spesies atau lebih <0,0005. Protein target yang didapat kemudian dimasukkan ke data base *string* untuk memperoleh hasil interaksi jaringan protein-protein. Selanjutnya data hasil interaksi jaringan protein-protein diimpor ke *Cytoscape* untuk divisualisasikan dan dianalisis protein (Snel *et al.*, 2000).

1.7. PubChem. *PubChem* merupakan basis data kimia publik yang dikelola di Perpustakaan Kedokteran Nasional (NLM) lembaga AS, Institut Kesehatan Nasional (NIH). *PubChem* berfungsi untuk menemukan struktur molekul senyawa dan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya. Informasi aktivitas biologis dan deskripsi zat kimia *PubChem* berasal dari 750 lebih sumber data. *PubChem* berfungsi sebagai informasi kimia utama untuk penelitian biomedis pada bidang cheminformatics, biologi kimia, kimia obat dan penemuan obat baru. Selain itu, *PubChem* juga digunakan sebagai sumber data untuk repurposing obat, prediksi toksisitas kimia, prediksi efek samping obat dan identifikasi metabolit. *PubChem* terdiri dari tiga basis data utama yang saling berhubungan yaitu *substance*, *bioassay*, dan *compound*. *Substance* berisi data kimia, struktur kimia unik yang diekskresikan dari data zat. *BioAssay*

berisi deskripsi pengujian biologi dan hasil pengujian. *PubChem* juga menyediakan data terkait gen, protein, jalur dan lain-lain. *PubChem* menyediakan halaman berisi bioaktivitas dari senyawa dan data senyawa yang dapat diunduh dalam bentuk *comma separated-value* (CSV) (Kim *et al.*, 2021).

1.8. Swiss Target Prediction (STP). STP adalah *webserver* yang digunakan untuk memprediksi target protein yang paling mungkin, prediksi didasarkan pada prinsip kesamaan, melalui penyaringan terbalik. STP memprediksi secara akurat mengenai target molekul bioaktif berdasarkan kombinasi atau kesamaan 2D dan 3D dengan ligan. STP berisi kumpulan data base interaksi protein dan senyawa sehingga memudahkan mengidentifikasi protein target baru (Daina *et al.*, 2019).

1.9. Similarity Ensemble Approach (SEA). SEA merupakan *webserver* yang digunakan untuk memprediksi kesamaan protein berdasarkan kesamaan struktur antara set ligan pada prediksi target obat. SEA mampu menampilkan kesamaan lintas target sehingga dapat memprediksi interaksi antara obat dan protein.

1.10. Venny 2.1.0. Venny digunakan untuk menggambarkan kumpulan daftar gen yang unik, hasil dari venny dapat membantu untuk menemukan korelasi dalam protein. Analisis venny menunjukkan kecocokan antara protein source dan protein target. Analisis ini juga dapat menganalisis ketumpangtindihan protein target yang didapatkan dari swiss target prediction (Lin *et al.*, 2016).

1.11. Drug central. *Drug central* web yang berisi sumber informasi farmasi yang dikembangkan dengan menggabungkan informasi terkait API, informasi peraturan, profil bioaktivitas, mekanisme kerja obat (MoA), tindakan farmakologis, produk farmasi dan indikasi yang telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA), European Medicine Agency (EMA), dan Japan Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) (Ursu *et al.*, 2017).

2. Software

Terdapat banyak *Software* yang digunakan untuk visualisasi network pharmacology salah satunya cytoscape. *Cytoscape* adalah open source software yang digunakan untuk mengintegrasikan jaringan interaksi biomolekuler menjadi kerangka konseptual yang disatukan. *Cytoscape* sangat efektif ketika digunakan dengan basis data protein-protein, protein-DNA, dan interaksi genetik manusia dan model

organisme. *Cytoscape* menyediakan data fungsional jaringan, untuk mengintegrasikan jaringan secara visual dengan profil ekspresi, fenotipe dan keadaan molekuler. Untuk menghubungkan jaringan ke basis data fungsional. *Cytoscape* digunakan untuk membentuk jaringan interaksi “obat-senyawa-protein target-penyakit”. Prinsip kerja *cytoscape* yaitu grafik jaringan meliputi gen, protein, dan sel dipresentasikan dalam bentuk *nodes* dan *edges*. *Nodes* merupakan simbol dari molekul seperti protein dan senyawa. *Edges* merupakan interaksi antar molekul yang digambarkan sebagai garis penghubung (Paul Shannon *et al.*, 1971).

H. Landasan Teori

Patofisiologi hipertensi dapat melalui jalur renin angiotensin, disfungsi endotel, *natriuretic peptide* dan *sympatic nerveus system*. Secara terapi farmakologi, obat antihipertensi dapat digolongkan menjadi beberapa golongan diantara yaitu golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) seperti captopril, enalapril dan lisinopril. Golongan *angiotensin receptor blocker* (ARB) seperti losartan, irbesartan, candesartan, olmesartan dan telmisartan. Golongan *calcium channel blocker* (CCB) seperti amlodipin, nifedipin, nikardipin dan felodipin. Golongan *beta blocker* seperti bisoprolol, metoprolol, atenolol dan carvedilol. Golongan diuretik seperti indapamide, hidroklorotiazid, khlorthalidone. Obat-obat diatas memiliki efek antihipertensi dengan menurunkan morbiditas hipertensi dengan cara paling nyaman. Namun, tidak menutup kemungkinan obat antihipertensi dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan oleh pasien. Keputusan penggunaan obat selalu memerlukan pertimbangan manfaat dan resiko. Keamanan obat antihipertensi harus terus diperhatikan. Obat-obat antihipertensi dapat memeberikan efek samping seperti pusing, sakit kepala, lelah, mengantuk, kurang bertenaga, konstipasi, mual dan bengkak pada kedua tungkai. Seperti efek samping dari captopril dapat menimbulkan batuk, kenaikan asam lambung, lemas, mudah lelah dan anemia (Usman *et al.*, 2020).

Untuk dapat mengurangi efek samping obat, diperlukan alternatif pengobatan menggunakan obat herbal dari alam. Tanaman yang dapat berpotensi sebagai antihipertensi yaitu seledri. Seledri mengandung senyawa flavonoid dan kalium yang dapat menurunkan tekanan darah. Pemberian ekstrak daun seledri pada mencit galur BALB/C dengan diinduksi furosemide terhadap aksi diuretik terbukti bahwa seledri dapat mengobati hipertensi dan memiliki *diuetic action*

(Santoso *et al.*, 2020). Kandungan 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.

Tanaman lain yang berpotensi sebagai antihipertensi yaitu mengkudu. Buah mengkudu mengandung *alkaloid tritepenoid*, *proxeronin*, dan minyak menguap seperti *asam capron*, *asam carylat* dan *soranjidiol* yang memiliki efek diuretik (Miskiyah & Realita, 2021). Flavonoid yang terkandung seperti *kaempferol*, *rutin* dan *quercetin* dapat menurunkan tekanan darah serta menunjukkan efek penghambatan aktivitas ACE (Putri *et al.*, 2021). Pemberian ekstrak buah mengkudu 70 mg/kgBB, 140 mg/kgBB dan 280 mg/kgBB yang diinduksi NaCl 2% pada mencit jantan dapat memproteksi disfungsi endotel dilihat dari peningkatan kadar NO mencit jantan. Senyawa antioksidan mencegah hidrogen peroksida bersifat oksigen reaktif menyerang enzim NO synthase menyebabkan kadar NO kembali meningkat sehingga tidak terjadi disfungsi endotel.

Saat ini *network pharmacology* sering digunakan untuk penemuan obat baru. *Network pharmacology* mewakili interaksi antara komponen obat, target dan penyakit dalam bentuk *network*, mengungkapkan mekanisme molekuler dari bahan aktif yang berbeda, menyediakan metode dan ide baru untuk menemukan obat baru untuk pengobatan suatu penyakit (Liu *et al.*, 2022). Peneliti akan menganalisis interaksi protein target pada tanaman seledri dan buah mengkudu terhadap hipertensi dengan metode *network pharmacology*.

I. Keterangan Empiris

Berdasarkan uraian diatas, kerangka empiris penelitian ini adalah :

Pertama, protein target yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi dapat diidentifikasi.

Kedua, protein target yang menjadi target kerja senyawa-senyawa kimia tanaman seledri dan buah mengkudu sebagai antihipertensi dapat diidentifikasi.

Ketiga, terbentuk profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia tanaman seledri dan buah mengkudu dengan protein target hipertensi.