

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan epidemi kesehatan global yang serius, ditandai oleh elevasi tekanan darah secara kronis, dan menjadi faktor risiko primer bagi penyakit kardiovaskular mematikan seperti penyakit jantung koroner, stroke, serta gagal ginjal [2]. Prevalensi hipertensi diproyeksikan akan terus meningkat secara signifikan dalam tahun-tahun mendatang, dengan sekitar 29% orang dewasa secara global terkena pada 2025, sehingga memperberat beban kesehatan masyarakat secara global [3]. Di Indonesia sendiri, prevalensi mencapai 34,1% pada usia 18 tahun berdasarkan Riskesdas 2018, naik dari 25,8% pada 2013, menjadikannya salah satu yang tertinggi di Asia Tenggara [4]. Meskipun berbagai terapi farmakologis telah tersedia, pengelolaan hipertensi sering kali dihadapkan pada kendala efek samping yang signifikan serta rendahnya kepatuhan pasien terhadap pengobatan jangka panjang [5]. Oleh karena itu, penelitian mengenai terapi komplementer dan alternatif, khususnya obat herbal, semakin intensif dilakukan untuk mengidentifikasi kandidat terapi pendukung yang efektif, aman, dan mampu meningkatkan adherensi pasien.

Di antara berbagai tanaman herbal tersebut, jahe (*Zingiber officinale*) dan seledri (*Apium graveolens*) merupakan dua tanaman yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional serta menunjukkan potensi farmakologis, termasuk aktivitas anti-hipertensi [4]. Jahe mengandung senyawa fenolik seperti **gingerol** yang telah dieksplorasi sebagai antagonis reseptor **AT1R** dan inhibitor **ACE**, dua target kunci dalam regulasi tekanan darah [6]. Sementara itu, seledri diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti **3-n-butylfitalida** dan **apigenin** yang berkontribusi pada efek anti-hipertensinya melalui mekanisme vasodilatasi, diuretik, serta penghambatan saluran kalsium [7]. Lebih lanjut, studi klinis dan praklinis turut mendukung efek anti-hipertensi dari ekstrak seledri [8].

Untuk memahami mekanisme kompleks dari aksi terapeutik obat herbal bersifat multi-komponen dan multi-target, pendekatan *network pharmacology* serta *molecular docking* telah berkembang sebagai strategi komputasi yang efektif. *Network pharmacology* memfasilitasi identifikasi komprehensif komponen aktif, target biologis, serta jalur sinyal terkait penyakit melalui analisis interaksi obat-

target-penyakit [9]. Pendekatan ini sangat sesuai untuk obat tradisional dengan komposisi kimia kompleks [10]. Selain itu, *molecular docking* melengkapi analisis tersebut dengan memprediksi moda pengikatan dan afinitas antara senyawa bioaktif dengan protein target secara molekuler, sehingga menyediakan wawasan struktural mengenai interaksi tersebut [11].

Dalam analisis jaringan *network pharmacology*, *degree centrality* digunakan sebagai ukuran utama untuk mengidentifikasi node (senyawa aktif atau target protein) yang paling penting dalam jaringan interaksi obat-target-penyakit. *Degree centrality* didefinisikan sebagai jumlah koneksi langsung (*degree*) yang dimiliki oleh suatu node, di mana nilai yang lebih tinggi menunjukkan pengaruh yang lebih besar karena node tersebut berinteraksi dengan lebih banyak elemen lain di jaringan [12]. Pendekatan ini memungkinkan skrining target kunci yang berperan sentral dalam modul terapeutik, seperti yang diterapkan dalam studi untuk mengungkap mekanisme multi-target obat herbal terhadap osteoarthritis, di mana node dengan *degree centrality* tinggi dianggap sebagai komponen aktif dan target inti [13]. Penelitian terdahulu di luar farmakologi, seperti analisis jaringan sosial dan drug repurposing, juga membuktikan efektivitas *degree centrality* untuk mendeteksi hub atau influencer utama, misalnya dalam jaringan obat berdasarkan kesamaan efek samping, di mana node sentral memprediksi kandidat repositioning baru dengan akurasi tinggi [14].

Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menganalisis potensi senyawa bioaktif dari jahe dan seledri sebagai kandidat terapi pendukung hipertensi. Melalui integrasi *network pharmacology* untuk mengungkap jaringan target biologis dan jalur sinyal yang terlibat, serta *molecular docking* untuk memvalidasi interaksi spesifik pada tingkat molekuler, diharapkan diperoleh pemahaman mendalam tentang mekanisme anti-hipertensi kedua tanaman herbal tersebut. Hasil penelitian ini diantisipasi dapat mendukung pengembangan terapi berbasis herbal yang lebih efektif dan rasional dalam penanganan hipertensi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, khususnya ketiadaan penelitian yang secara khusus mengintegrasikan data senyawa dari jahe dan seledri dengan target protein hipertensi melalui pendekatan *network pharmacology* seperti yang berhasil diterapkan pada tanaman herbal lain [15], terdapat gap penelitian signifikan yang perlu diisi untuk memahami mekanisme multi-target penurunan

tekanan darah. Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa metabolit apa saja yang terkandung dalam jahe dan seledri yang berpotensi memiliki aktivitas anti-hipertensi berdasarkan analisis komputasi?
2. Protein-protein apa saja yang terkait dengan patofisiologi hipertensi dan berpotensi berinteraksi dengan senyawa dari jahe dan seledri?
3. Bagaimana hubungan antara senyawa, target protein, dan jaringan protein-protein dalam konteks mekanisme anti-hipertensi?
4. Senyawa apa saja yang termasuk dalam lima senyawa dengan pengaruh terbesar berdasarkan analisis *degree centrality*?
5. Protein apa saja yang termasuk dalam lima protein yang paling berperan dalam jaringan terkait hipertensi berdasarkan analisis topologi jaringan seperti *degree centrality*?

### 1.3 Batasan Permasalahan

Agar penelitian ini terfokus, efisien secara komputasional, dan memberikan kontribusi ilmiah yang kuat dalam mengisi gap penelitian network pharmacology pada jahe dan seledri sebagaimana diidentifikasi dalam latar belakang [4], ruang lingkup penelitian dibatasi pada hal-hal berikut:

1. Penelitian hanya berfokus pada dua tanaman herbal utama, yaitu jahe dan seledri, sebagai sumber senyawa bioaktif potensial anti-hipertensi yang telah digunakan secara empiris dan memiliki data metabolit lengkap.
2. Senyawa yang dianalisis merupakan senyawa metabolit primer dan sekunder yang tersedia dalam basis data kimia terpercaya (seperti PubChem) dan dapat direpresentasikan dalam format **SMILES** untuk simulasi docking yang akurat.
3. Prediksi target protein dilakukan menggunakan platform komputasi berbasis *ligand-based* dan *target prediction* seperti **SwissTargetPrediction** atau sejenisnya, sebagaimana pendekatan standar dalam *network pharmacology* untuk skrining awal [16].

4. Protein target dibatasi pada yang secara spesifik terkait patofisiologi hipertensi (misalnya, regulasi vaskular, inflamasi, dan renin-angiotensin) berdasarkan basis data validasi seperti **GeneCards**, **UniProt** dan **MalaCards**, untuk meningkatkan relevansi biologis.
5. Analisis jaringan difokuskan pada interaksi senyawa–protein serta *Protein-Protein Interaction (PPI)* dengan metrik topologi utama yaitu *degree centrality* yang terbukti efektif mengidentifikasi elemen kunci dalam sistem kompleks [15].
6. Jalur biologis yang dianalisis terbatas pada yang signifikan secara statistik dari pemetaan kandidat protein menggunakan basis data seperti **KEGG**, untuk menjaga fokus pada mekanisme anti-hipertensi yang paling relevan.
7. Penelitian bersifat murni komputasional sebagai *proof-of-concept* untuk prioritas senyawa dan target, sehingga tidak mencakup:
  - uji farmakologis langsung pada model hewan atau manusia,
  - analisis toksisitas eksperimental,
  - isolasi senyawa fisik di laboratorium,yang dapat menjadi tahap lanjutan berdasarkan hasil skrining ini.
8. Penelitian tidak melibatkan pengembangan formulasi obat, penentuan dosis klinis, atau analisis farmakokinetik/farmakodinamik eksperimental, melainkan menyediakan fondasi data untuk studi pra-klinis selanjutnya.

#### 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijabarkan, khususnya untuk mengisi gap penelitian melalui integrasi pendekatan *network pharmacology* sebagaimana berhasil diterapkan pada tanaman herbal anti-hipertensi lainnya [16], penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi senyawa metabolit dari jahe dan seledri yang berpotensi memiliki aktivitas anti-hipertensi berdasarkan analisis komputasional dari basis data kimia terpercaya.
2. Memprediksi protein-protein target yang terkait dengan patofisiologi hipertensi dan berpotensi berinteraksi dengan senyawa bioaktif dari jahe dan seledri.

3. Membangun jaringan interaksi senyawa–protein serta jaringan (**PPI**) untuk menggambarkan hubungan molekuler dalam mekanisme anti-hipertensi.
4. Menganalisis topologi jaringan menggunakan metrik *degree centrality* guna mengidentifikasi lima senyawa paling berpengaruh dalam mekanisme anti-hipertensi [15].
5. Mengidentifikasi lima protein target kunci yang memiliki peran dominan dalam jaringan hipertensi berdasarkan analisis centrality measures dan peran dalam jalur biologis signifikan terkait [16].
6. Memberikan dasar ilmiah kuat mengenai potensi jahe dan seledri sebagai kandidat herbal anti-hipertensi multi-target berbasis *network pharmacology* [16].

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan pengetahuan mengenai mekanisme anti-hipertensi dari tanaman herbal, khususnya jahe dan seledri.
2. Menambah literatur dan referensi mengenai penerapan *network pharmacology* dan analisis jaringan dalam penelitian obat herbal berbasis multikomponen dan multitarget.
3. Menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam identifikasi target molekuler herbal anti-hipertensi menggunakan pendekatan komputasional.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Memberikan informasi komprehensif tentang senyawa dan protein kunci yang berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat anti-hipertensi alami.
2. Menjadi rujukan bagi peneliti, akademisi, serta praktisi fitofarmaka dalam memahami hubungan senyawa–protein dan mekanisme biologis tanaman herbal dalam menurunkan tekanan darah.

3. Mendukung upaya pengembangan produk herbal Indonesia yang berbasis bukti ilmiah (*evidence-based herbal medicine*) sehingga dapat digunakan sebagai alternatif atau terapi komplementer bagi penderita hipertensi.
4. Menyediakan dasar data dan analisis yang dapat digunakan dalam penelitian lanjutan meliputi uji laboratorium, uji hewan, uji klinis, maupun pengembangan formulasi fitofarmaka.

## 1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

- **Bab 1 PENDAHULUAN** – Membahas latar belakang masalah hipertensi dan potensi jahe-seledri, rumusan masalah, batasan, tujuan, manfaat penelitian *network pharmacology* dan *molecular docking*, serta struktur skripsi.
- **Bab 2 LANDASAN TEORI** – Menjelaskan landasan teori tentang hipertensi, senyawa bioaktif jahe dan seledri, *network pharmacology*, serta *degree centrality* sebagai metrik utama analisis jaringan **PPI** beserta penelitian terdahulu.
- **Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN** – Menguraikan metodologi lengkap mulai studi literatur, pengumpulan data (**GeneCards**, **KNAPSAck**, **SwissTargetPrediction**), pra-pengolahan (**STRING**, *adjacency matrix*, *degree centrality*), pengolahan (**AutoDock Tools** dan **AutoDock Vina**), hingga pasca-pengolahan (**PyMOL**, **LigPlot+** dokumentasi).
- **Bab 4 HASIL DAN DISKUSI** – Menyajikan hasil analisis senyawa aktif (35 senyawa unik), hub genes/target protein kunci dari *degree centrality*, jaringan **PPI**, hasil *molecular docking* (*binding affinity*), visualisasi interaksi dan diskusi komprehensif.
- **Bab 5 KESIMPULAN DAN SARAN** – Berisi simpulan temuan utama mengenai senyawa/target potensial anti-hipertensi jahe-seledri, serta saran untuk validasi *in vitro/in vivo* dan pengembangan fitofarmaka.