

BAB 2

LANDASAN TEORI

2.1 Penyakit Hipertensi

Hipertensi adalah kondisi peningkatan tekanan darah secara kronis yang melebihi batas normal, yaitu tekanan darah sistolik rata-rata ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik rata-rata ≥ 90 mmHg, atau adanya penggunaan obat anti-hipertensi [17]. Pedoman *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) menetapkan klasifikasi yang lebih luas untuk mendukung pendekatan pengobatan yang lebih agresif [1].

Berikut adalah klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa berdasarkan pedoman ACC/AHA:

Klasifikasi	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	<120	<80
Elevated	120–129	<80
Hipertensi stadium 1	130–139	atau 80–89
Hipertensi stadium 2	≥ 140	atau ≥ 90

Tabel 2.1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa berdasarkan pedoman ACC/AHA [1]

Hipertensi merupakan faktor risiko utama berbagai penyakit kardiovaskular, stroke, gagal ginjal kronis, demensia dan kematian dini di seluruh dunia [18]. Prevalensinya mencapai 1,28 miliar orang dewasa pada tahun 2019, dengan dua pertiga kasus terjadi di negara berpenghasilan rendah-menengah [19]. Di Indonesia, prevalensi hipertensi mencapai 34,1% berdasarkan Survei Kesehatan Dasar 2018 dan tetap tinggi pada 34,11% menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, dengan peningkatan signifikan pada kelompok usia muda (10,7% untuk usia 18–24 tahun). Hal ini semakin menunjukkan urgensi pengembangan strategi penanganan yang efektif [20].

Patofisiologi hipertensi esensial disebabkan oleh interaksi multi-faktorial yang kompleks, melibatkan disregulasi hemodinamik, hormonal, imun dan vaskular [21]. Mekanisme utama meliputi inflamasi kronis, di mana infiltrasi sel imun seperti makrofag dan limfosit T melepaskan sitokin proinflamasi, memicu remodeling vaskular dan retensi natrium ginjal [22]. Selanjutnya, stres oksidatif, yang ditandai dengan kelebihan spesies oksigen reaktif, mengurangi bioavailabilitas nitrit oksida,

merangsang vasokonstriksi dan mempromosikan kekakuan arteri [23]. Terakhir, disfungsi *endotel* ditandai dengan penurunan produksi *nitrit oksida* dan peningkatan *endothelin-1*, yang mengakibatkan hilangnya *vasodilatasi dependen-endotel* dan peningkatan *permeabilitas* vaskular [24]. Ketiga proses ini saling terkait melalui jalur molekuler yang memperkuat lingkaran umpan balik inflamasi-oksidatif dan menyebabkan kerusakan organ kardiovaskular [25].

2.2 Senyawa Bioaktif

Senyawa bioaktif adalah komponen alami yang memiliki efek fisiologis pada tubuh, seringkali ditemukan pada tanaman dan diidentifikasi memiliki potensi terapeutik. Dalam konteks pengelolaan hipertensi, senyawa bioaktif dari bahan alam, seperti jahe dan seledri, telah menunjukkan kemampuan sebagai agen multi-target. Konsep ini penting karena ekstrak tanaman herbal mengandung beragam senyawa yang dapat berinteraksi secara simultan dengan banyak target protein biologis, menghasilkan efek sinergis atau aditif. Pendekatan multi-target ini berbeda dari obat sintetik konvensional yang cenderung berfokus pada satu target tunggal. Keunggulan bahan alam terletak pada efikasi yang lebih tinggi untuk penyakit multifaktorial seperti hipertensi, potensi sinergi antar senyawa, serta profil keamanan yang lebih baik dengan efek samping minimal [26].

2.3 Jahe

Jahe adalah tanaman yang termasuk herba perenial dari famili *Zingiberaceae* banyak dibudidayakan di wilayah tropis. Rimpangnya telah lama digunakan sebagai rempah dan obat tradisional untuk berbagai keluhan, termasuk masalah kardiovaskular seperti hipertensi [27].

Senyawa bioaktif utama dalam rimpang jahe adalah golongan fenolik non-volatil seperti *gingerol*, *shogaol*, *paradol* dan *zingerone*. Selain itu, terdapat *terpenoid* dan *flavonoid* yang turut berkontribusi pada aroma dan aktivitas farmakologisnya [28].

Jahe menunjukkan aktivitas anti-hipertensi melalui berbagai mekanisme. Ekstraknya dapat menghambat enzim pengonversi angiotensin, menurunkan tekanan arteri dan memblokir saluran kalsium. Senyawa aktif seperti *6-gingerol* dan *6-shogaol* juga bertindak sebagai antagonis reseptor angiotensin II tipe 1, merangsang sintesis nitrit oksida untuk vasodilatasi, serta mengurangi stres

oksidatif dan inflamasi vaskular [26]. Studi klinis pun mendukung bahwa suplementasi jahe dapat menurunkan tekanan sistolik dan diastolik, khususnya pada subjek berusia lebih muda [29].

2.4 Seledri

Seledri merupakan tanaman herba biennial dari famili *Apiaceae* yang dimanfaatkan sebagai sayuran, rempah dan obat tradisional di seluruh dunia. Dalam pengobatan tradisional, seledri digunakan untuk mengatasi hipertensi, masalah pencernaan dan gangguan hati [30].

Senyawa bioaktif utama dalam seledri meliputi *phthalide* seperti *3-n-butylphthalide* dan *sedanolide*, serta *flavonoid* seperti *apigenin* dan *luteolin*. Senyawa-senyawa ini banyak ditemukan pada biji dan bagian atas tanaman [31].

Seledri memiliki aktivitas anti-hipertensi melalui mekanisme seperti efek vasodilator, diuretik dan blokade saluran kalsium. Selain itu, seledri dapat mengurangi inflamasi dan stres oksidatif [7]. Studi praklinis menunjukkan bahwa ekstrak daun seledri dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan memperbaiki profil lipid, sementara ekstrak bijinya menghasilkan efek hipotensif dan relaksan vaskular yang kuat [8]. Senyawa seperti *apigenin* juga menghambat proliferasi sel otot polos vaskular dan mempromosikan vasodilatasi [7].

2.5 Network Pharmacology

Dalam konteks ilmiah, *network pharmacology* lebih dikenal sebagai *network analysis*, yaitu pendekatan berbasis komputasi untuk mengkatalog interaksi molekuler obat secara sistematis dalam sel hidup. Pendekatan ini menekankan paradigma multi-target dan multi-*pathway* untuk memahami hubungan kompleks antara senyawa, target dan penyakit [32]. Berbeda dengan pendekatan tradisional "satu obat-satu target-satu penyakit" yang reduksionis, analisis jaringan bergeser ke mode "multi-obat-multi-target-multi-penyakit" yang lebih holistik [33].

Kelebihan pendekatan ini pada penyakit multifaktorial seperti hipertensi meliputi peningkatan efikasi terapeutik melalui sinergi target, prediksi efek samping, identifikasi target baru dan pengobatan yang lebih aman serta hemat biaya. Analisis jaringan sangat relevan untuk fitoterapi herbal karena sifatnya yang multi-target [34].

Basis data memainkan peran krusial dalam analisis jaringan dengan

menyediakan informasi terintegrasi tentang senyawa, target protein, gen dan penyakit. Beberapa basis data utama yang digunakan meliputi KNApSACk untuk metabolit tanaman, GeneCards untuk gen manusia, MalaCards untuk penyakit manusia dan UniProt untuk anotasi protein fungsional [35]. Basis data ini saling melengkapi untuk membangun jaringan senyawa-target-penyakit yang komprehensif.

2.6 Degree centrality

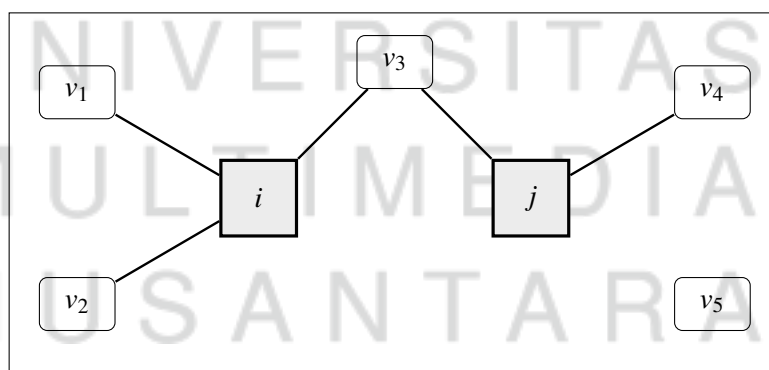
Degree centrality merupakan salah satu ukuran sentralitas paling dasar dalam analisis jaringan (*network analysis*). Metrik ini digunakan untuk mengukur tingkat kepentingan suatu node berdasarkan jumlah hubungan langsung (*edge*) yang dimilikinya dengan *node* lain di dalam jaringan [36]. Semakin banyak koneksi yang dimiliki sebuah *node*, semakin tinggi nilai *degree centrality*-nya, sehingga node tersebut dianggap lebih berpengaruh atau lebih sentral.

Secara matematis, *degree centrality* dari sebuah node i dapat dirumuskan sebagai berikut (2.1):

$$C_d(i) = \frac{K_i}{n - 1} \quad (2.1)$$

di mana:

- C_d = *degree centrality*
- i = Banyak *node* dalam jaringan
- K_i = Jumlah dari *edge* yang terhubung ke *node* dari *node* i
- n = Total *node* pada sebuah jaringan



Gambar 2.1. Contoh graf untuk menghitung *degree centrality* pada dua node (i dan j).

Perhitungan:

$$n = 7 \Rightarrow (n - 1) = 6 \quad (2.2)$$

$$K_i = 3 \Rightarrow C_d(i) = \frac{K_i}{n - 1} = \frac{3}{6} = 0.50 \quad (2.3)$$

$$K_j = 2 \Rightarrow C_d(j) = \frac{K_j}{n - 1} = \frac{2}{6} \approx 0.33 \quad (2.4)$$

Secara visual, node dengan nilai *degree centrality* tinggi biasanya digambarkan sebagai *node* yang memiliki banyak garis penghubung ke *node* lain. Dalam visualisasi jaringan, *node* ini sering ditampilkan dengan ukuran yang lebih besar atau warna yang lebih mencolok untuk menegaskan perannya sebagai *hub*. Visualisasi ini mempermudah identifikasi elemen kunci dalam jaringan kompleks, seperti protein target utama atau senyawa aktif yang memiliki banyak interaksi.

2.6.1 Penelitian Terdahulu

Ringkasan penelitian terdahulu terkait penggunaan *degree centrality* dapat dilihat pada Tabel 2.2.



Jurnal	Judul Penelitian	Penulis	Metode	Hasil
RSC Advances	<i>Integrating network pharmacology... Callicarpa nudiflora against neuroinflammation</i> [37]	Guodong Yang <i>et al.</i>	Network pharmacology + PPI + DC/BC/CC + docking + <i>in vitro</i>	DC menyaring target inti pada PPI dengan derajat tinggi
Frontiers in Pharmacology	<i>Integrating network pharmacology... Alchornea laxiflora... depression</i> [38]	Nem Kumar Jain <i>et al.</i>	Network pharmacology + DC + CytoHubba + GO/KEGG + docking	Target inti: SRC, EGFR, PIK3R1, AKT1, MAPK1; quercetin aktif
Scientific Reports	<i>Network pharmacology... Bushao Tiaozhi capsule... hyperlipidemia</i> [39]	Guanlin Xiao <i>et al.</i>	TCMSP + PPI + CytoNCA (DC/BC/CC) + GO/KEGG + <i>in vivo</i>	26 target inti: IL6, TNF, VEGFA, CASP3
Scientific Reports	<i>Integrating network pharmacology... Yiqi Ziyin... thrombocytopenia</i> [40]	Jun Wang <i>et al.</i>	TCMSP + PPI + DC/BC + docking + western blot	Hub genes: TNF, CASP3; jalur PI3K-Akt
PLOS ONE	<i>Integrating network pharmacology... astragaloside IV... renal injury</i> [41]	Liu W <i>et al.</i>	Network pharmacology + CytoNCA (degree) + MCODE + docking	Key proteins berdasarkan node degree ranking

Tabel 2.2. Penelitian Terdahulu Terkait *degree centrality*

Berdasarkan tabel 2.2, penelitian [37] – [41] menunjukkan bahwa *degree centrality* secara konsisten digunakan sebagai metrik utama untuk mengidentifikasi hub node/hub genes pada jaringan **PPI** dan umumnya dikombinasikan dengan metrik lain seperti *betweenness centrality* dan *closeness centrality* untuk memperkuat pemilihan target inti. Dengan demikian, *degree centrality* relevan dijadikan tahap awal seleksi kandidat aktor kunci (node) karena menekankan banyaknya koneksi langsung, namun hasilnya tetap perlu dikonfirmasi melalui analisis biologis lanjutan (*enrichment*) dan/atau validasi eksperimental agar pemilihan target tidak hanya bersifat topologis.

2.7 Molecular Docking

Molecular docking adalah teknik komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul, biasanya antara molekul obat (ligan) dan target biologis seperti protein. Metode ini bertujuan untuk memprediksi orientasi ligan yang paling cocok (*binding pose*) ketika berikatan dengan protein tertentu, serta memprediksi struktur kompleks antarmolekul yang terbentuk.

Prinsip dasar *molecular docking* adalah menambatkan ligan pada sisi aktif reseptor sehingga interaksi yang terjadi dapat dianalisis. Metodologi ini memainkan peran penting dalam perencanaan dan desain obat baru dengan memprediksi mode pengikatan dan afinitas dari molekul kecil dalam situs pengikatan reseptor target.

2.7.1 Ligan

ligan adalah molekul pemberi sinyal yang dapat berikatan dengan reseptor. Ligan dapat berupa peptida, neurotransmitter, hormon, obat, atau senyawa kimia lainnya. Dalam konteks *molecular docking*, ligan merujuk pada senyawa bioaktif (seperti senyawa dari tanaman herbal) yang diprediksi akan berikatan dengan protein target.

2.7.2 Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel. Ketika ligan berikatan dengan reseptor, terjadi perubahan konformasi yang memicu rangkaian reaksi biokimia dan menghasilkan respons biologis tertentu. Reseptor dapat berlokasi di membran sel, sitoplasma, atau nukleus.

2.7.3 Binding Affinity

Binding affinity adalah ukuran kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor. Parameter ini dinyatakan dalam satuan kkal/mol dan sangat berpengaruh terhadap kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor. Dalam *molecular docking*, *binding affinity* digunakan untuk mengevaluasi dan membandingkan potensi ikatan berbagai senyawa terhadap protein target.