

POTENSI KAWISTA (*LIMONIA ACIDISSIMA*) DALAM PENGELOLAAN HIPERTENSI : ANALISIS JEJARING FARMAKOLOGI

Cinta Junaidi Putri Pertiwi¹, M. Artabah Muchlisin^{2*}, Ahmad Shobrun Jamil³, Engrid Juni Astuti⁴, Agustin Rafikayanti⁵

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang, Indonesia^{1,2,3,4,5}

*Corresponding Author : artabahmuchlisin@umm.ac.id

ABSTRAK

Hipertensi adalah kondisi kronis yang dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular serius, dan kawista (*L. acidissima*) telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, termasuk hipertensi. Namun mekanisme molekuler *L. acidissima* dalam mengatur tekanan darah belum sepenuhnya dipahami. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki potensi kawista *L. acidissima* dalam pengelolaan hipertensi melalui pendekatan jejaring farmakologi. Senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* diambil dari literatur, protein yang dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder diprediksi dengan menggunakan *SwissTargetPrediction*, protein yang berhubungan dengan hipertensi diperoleh dari *GeneCards*. Hasil irisan protein dari *SwissTargetPrediction* dan *GeneCards* dianalisis lebih lanjut menggunakan STRING dengan metode GO (Gene Ontology) dan KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) enrichment. Protein yang paling memiliki peranan dalam hipertensi dianalisis dengan menggunakan algoritma MCC (Maximal Clique Centralit) dari CytoHubba. Analisis GO enrichment menunjukkan keterlibatan protein-protein dalam regulasi tekanan darah sistemik dan respons biologis lainnya yang relevan dengan hipertensi. Analisis KEGG enrichment mengungkap keterlibatan jalur-jalur sinyal utama seperti cGMP-PKG dan HIF-1, serta jalur regulasi hormonal penting dalam regulasi tekanan darah. Analisis MCC top 10 dari CytoHubba menyoroti peran sentral gen-gen seperti ACE, NOS3, dan EDNRA dalam jaringan biologis, menunjukkan potensi mereka sebagai target terapeutik dalam pengelolaan hipertensi. Senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* memiliki potensi digunakan sebagai terapi untuk hipertensi.

Kata kunci : *in silico*, jejaring farmakologi, kawista, *limonia acidissima*

ABSTRACT

Hypertension is a chronic condition that can lead to serious cardiovascular complications, and kawista (*L. acidissima*) has been used in traditional medicine for various ailments, including hypertension. However, the molecular mechanisms of *L. acidissima* in regulating blood pressure are not yet fully understood. This study aims to investigate the potential of *L. acidissima* in managing hypertension through a pharmacological network approach. Secondary metabolites of *L. acidissima* were found from the literature, and proteins that can interact with these secondary metabolites were predicted using *SwissTargetPrediction*, proteins related to hypertension were obtained from *GeneCards*. The intersecting results from *SwissTargetPrediction* and *GeneCards* were analyzed using STRING with GO (Gene Ontology) and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) enrichment methods. The most significant proteins in hypertension were analyzed using the MCC (Maximal Clique Centrality) algorithm from CytoHubba. GO enrichment analysis showed the involvement of proteins in systemic blood pressure regulation and other biological responses relevant to hypertension. KEGG enrichment analysis revealed the involvement of key signaling pathways such as cGMP-PKG and HIF-1, as well as important hormonal regulation pathways in blood pressure regulation. Top 10 MCC analysis from CytoHubba highlighted the central roles of genes such as ACE, NOS3, and EDNRA in biological networks, indicating their potential as therapeutic targets in managing hypertension. Secondary metabolites of *L. acidissima* have the potential to be used as a therapy for hypertension.

Keywords : *in silico*, kawista, *limonia acidissima*, network pharmacology

PENDAHULUAN

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi (HT) adalah suatu keadaan dengan meningkatnya tekanan sistolik (saat jantung memompa ke seluruh tubuh) dan diastolik (saat jantung istirahat) pada seseorang diatas 120/80 mmHg (Kadir, 2016). Hipertensi yang tidak segera ditangani berdampak pada munculnya penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung, gagal ginjal, dan penyakit pembuluh darah perifer (Rapina & Saftarina, 2017). Data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2015 terkait hipertensi sebanyak 1,13 Milyar orang di dunia menyandang hipertensi, dan akan berlangsung hingga tahun 2025 dengan jumlah perkiraan sekitar 1,5 milyar. Dan diperkirakan setiap tahunnya ada sebanyak 9,4 Juta orang yang meninggal akibat hipertensi dan komplikasi (Irawan et al., 2020). Meskipun telah ada berbagai terapi farmakologi yang tersedia untuk mengelola tekanan darah tinggi, tantangan dalam mengoptimalkan pengobatan masih terus ada, terutama dalam memperhitungkan variabilitas respons individu terhadap obat-obatan antihipertensi (Munirwan & Januaresty, 2020).

Limonia acidissima, atau yang lebih dikenal dengan nama kawista, telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional (Ridwanuloh & Mursal, 2018). Tanaman ini merupakan salah satu tanaman penting yang digunakan pada ayurveda. Tanaman ini mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan alkaloid yang telah terbukti memiliki efek menurunkan tekanan darah (Anitha et al., 2015). Namun, meskipun popularitasnya sebagai obat herbal, mekanisme aksi kawista dalam menurunkan tekanan darah masih belum sepenuhnya dipahami secara komprehensif (Parvez & Sarker, 2021).

Dalam era teknologi dan informasi saat ini, pendekatan *in silico* merupakan salah satu cara yang bisa dilakukan dalam memahami interaksi antara senyawa bioaktif dan target biologis dalam tubuh manusia (Agamah et al., 2020; Alghifari et al., 2023). Kelebihan dari metode ini adalah lebih hemat waktu dan biaya (Gunawan et al., 2021), karena memungkinkan *screening* cepat ribuan senyawa untuk mengetahui potensi farmakologinya sehingga dapat membantu dalam memahami mekanisme kerja senyawa secara lebih detail dengan cara menganalisis interaksi antara senyawa dengan target biologisnya (Ekins et al., 2007), serta mempercepat penemuan dan pengembangan obat baru (Brogi et al., 2020; Hodos et al., 2016). Beberapa penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa pendekatan *in silico* mampu untuk mempercepat waktu penemuan dan pengembangan obat (de Souza Neto et al., 2020; Shaker et al., 2021).

Jejaring farmakologi, yang merupakan pendekatan *in silico* untuk menganalisis dan memodelkan interaksi antara obat-obatan dan target dalam skala besar (Hopkins, 2008). Jejaring farmakologi bertujuan untuk mengetahui interaksi antara obat atau calon obat dengan target biologis dalam bentuk jejaring (Wu & Wu, 2015), sehingga dapat menawarkan potensi besar dalam memperdalam pemahaman tentang mekanisme aksi *L. acidissima* dalam menurunkan tekanan darah. Penelitian ini bertujuan untuk menggunakan pendekatan *in silico* dan jejaring farmakologi untuk mengetahui potensi *L. acidissima* sebagai agen antihipertensi. Telah banyak penelitian dari tanaman yang memanfaatkan jejaring farmakologi untuk menjelaskan bagaimana senyawa metabolit dari tanaman dapat memberikan efek farmakologis (Awwaluddin et al., 2023; Hong et al., 2017; Zhang et al., 2015).

Dengan memanfaatkan data molekuler yang tersedia, kami berharap dapat mengidentifikasi target biologis potensial dari senyawa metabolit sekunder yang ada dalam *L. acidissima*, serta dapat memahami interaksi mereka dengan *pathway* terkait dalam regulasi tekanan darah. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi tambahan untuk pengobatan hipertensi.

METODE

Penelitian ini menggunakan beberapa *online web server* dan *online tools* seperti *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), *SwissTargetPrediction* (<http://swisstargetprediction.ch/>), *GeneCards* (<https://www.genecards.org/>), *Venny* (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), dan *STRING* (<https://string-db.org/>). Selain itu penelitian ini juga menggunakan bantuan *software Cytoscape 3.10.1* dengan *plugin CytoHubba 0.1*. Daftar senyawa metabolit sekunder didapatkan dari literatur (Murthy & Dalawai, 2020), kemudian kode SMILES dari masing-masing senyawa metabolit sekunder didapatkan pada *PubChem* (Kim et al., 2023), dan dimasukkan ke *SwissTargetPrediction* (Daina et al., 2019). Protein yang berhubungan dengan hipertensi dicari dengan menggunakan *GeneCards* (Safran et al., 2022). Untuk mencari perpotongan antara *SwissTargetPrediction* dan *GeneCards* digunakan *Venny* (Oliveros, 2015). Hasil protein perpotongan dimasukkan ke dalam *STRING* (Szklarczyk et al., 2023) untuk mengetahui jejaring farmakologi antara protein-protein yang diprediksi mampu berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder pada *L. acidissima* serta hipertensi. Data hasil dari *STRING* dilakukan analisis dengan menggunakan *Gene Ontology (GO)* dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment*. Selain itu, data juga di import ke dalam *Cytoscape* (Shannon et al., 2003) dan dicari protein mana yang paling penting dalam jejaring ini dengan menggunakan *plugin CytoHubba* (Chin et al., 2014).

HASIL

Jejaring Farmakologi Senyawa Metabolit Sekunder *L. Acidissima*

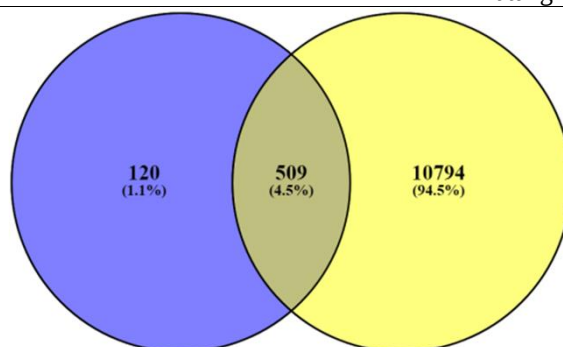
Terdapat 47 senyawa metabolit sekunder yang ada pada tanaman *L. acidissima* (Murthy & Dalawai, 2020). Senyawa-senyawa tersebut ditemukan tersebar pada buah, batang, akar, dan daun tanaman (Tabel 1). Selanjutnya dilakukan prediksi protein yang berhubungan dengan hipertensi yang dapat berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder *L. acidissima*. Untuk mengetahui prediksi protein yang dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder digunakan *SwissTargetPrediction*, sedangkan untuk mengetahui protein-protein yang terkait dengan hipertensi digunakan *GeneCards*. Hanya protein dengan nilai *probability* lebih dari 0 yang akan digunakan untuk analisis lebih lanjut (Lena et al., 2023). Dari hasil analisis didapatkan bahwa terdapat 629 protein yang diprediksi dapat berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* dan 11.303 protein yang berkaitan dengan hipertensi. Dengan menggunakan *Venny*, didapatkan 509 protein yang berhubungan dengan hipertensi diprediksi mampu berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* (Gambar 1).

Dari 509 protein yang telah didapatkan, dilakukan analisis jejaring farmakologi dengan menggunakan *STRING*. Analisis ini dilakukan untuk mendapatkan jejaring antara protein target yang sudah terseleksi dengan jalur biologis yang berhubungan dengan protein-protein tersebut (Susanto et al., 2023) (Gambar 2). *STRING* sendiri merupakan sebuah database dengan lebih dari sembilan juta protein dari berbagai sumber yang dapat digunakan untuk melakukan prediksi interaksi antar protein (Saputro et al., 2023).

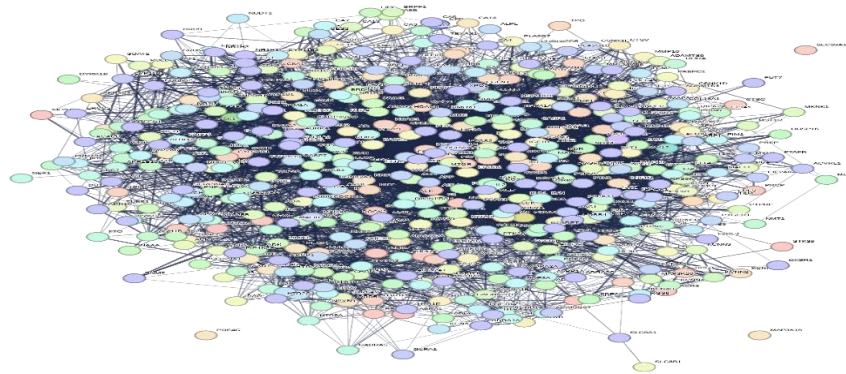
Tabel 1. Daftar Nama Senyawa Metabolit Sekunder *L. Acidissima* (Murthy & Dalawai, 2020)

No	Nama Senyawa	Bagian
1	2,6-Dimethoxy benzoquinone	Buah
2	3-Formylindole	Batang
3	4-Hydroxybenzoic acid	Buah
4	4-Methoxy-1-methyl-2-quinolone	Batang

5	4-Methoxy-2-quinolone	Batang
6	5-(3-Acetoxypropenyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydroxybenzofuran-3-ylmethyl acetate	Batang
7	5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	Akar
8	Acidissimin	Buah, Akar
9	Acidissiminol	Buah
10	Acidissiminol epoxide	Buah
11	Aurapten	Akar
12	Bergapten	Buah, Batang, Akar, Daun
13	Columbianetin	Batang
14	Demethylsuberosin	Buah, Batang
15	Dihydrosuberenol	Akar
16	Dihydroxyacidissiminol	Buah
17	Edulitine	Batang
18	Gallic acid	Buah
19	Gallocatechin	Buah
20	Hederatriol	Batang
21	Isopimpinellin	Buah, Batang, Akar
22	Limodissimin A	Batang
23	Limonin	Batang
24	Lupeol	Batang
25	Marmesin	Batang
26	Marmesin	Akar
27	N, N-dimethyltryptamine	Batang
28	N-benzoyltyramine	Buah
29	Obacunone	Batang
30	Orientin	Daun
31	Osthenol	Buah, Batang, Akar
32	Osthol	Akar
33	Physcion	Batang
34	Psoralen	Buah, Batang, Akar
35	Rutaevin	Batang
36	Saponarin	Buah, Daun
37	Seselin	Batang
38	Stigmasterol	Batang, Akar, Daun
39	Suberenol	Batang
40	Syringaldehyde	Batang
41	Syringaresinol	Batang
42	Tanakamine	Batang
43	Tanakine	Batang
44	Tembamide	Batang
45	Vitexin	Buah, Daun
46	Xanthotoxin	Buah, Batang, Akar
47	Yangambin	Batang

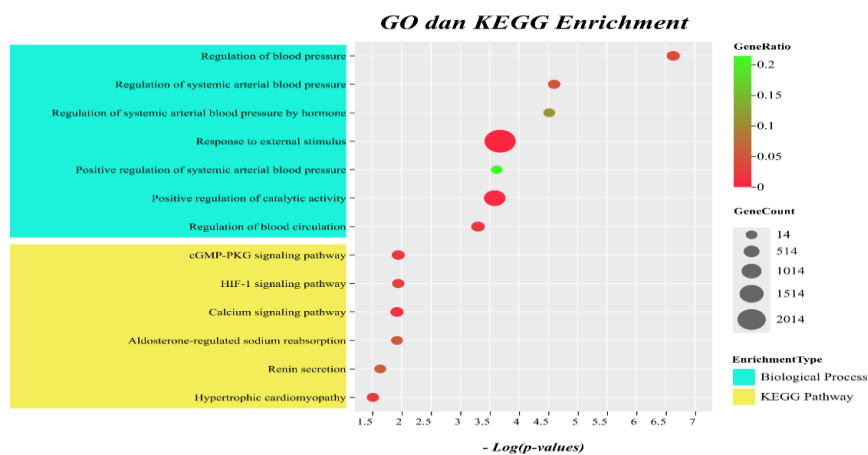


Gambar 1. Hasil Irisan Diagram Venn antara Protein yang Diprediksi Mampu Berinteraksi dengan Metabolit Sekunder *L. Acidissima* (Kiri/Biru) Dengan Protein yang Berhubungan dengan Hipertensi (Kanan/Kuning)



Gambar 2. Jejaring Farmakologi Protein-Protein yang Berhubungan dengan Hipertensi dan Diprediksi Dapat Berinteraksi dengan Metabolit Sekunder *L. Acidissima* dengan Menggunakan STRING

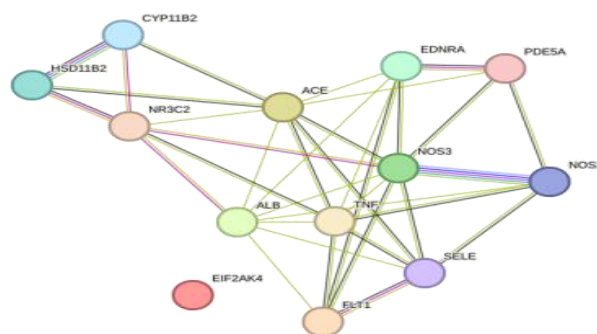
Analisis *Gene Ontology* dan *KEGG Enrichment*



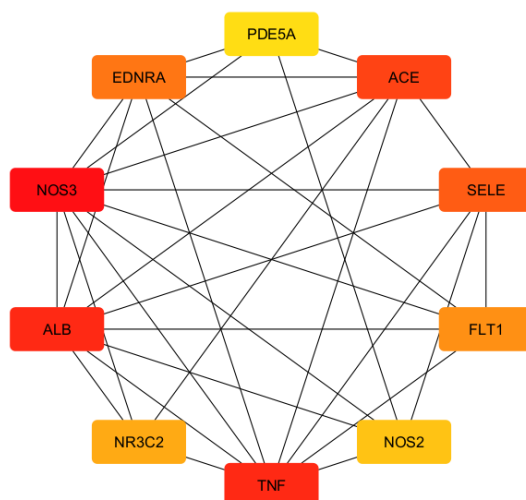
Gambar 3. Analisis *GO Biological Process* dan *KEGG enrichment*. Sumbu X Menunjukkan Tingkat Akurasi Prediksi, Sumbu Y Menunjukkan Jenis Hasil *Enrichment*, Warna pada Bulatan Menunjukkan Semakin Hijau Warnanya Semakin Banyak *Gene/Protein* dalam Tipe *Enrichment* Tersebut yang Terlibat, dan Besarnya Bulatan Menunjukkan Total Banyaknya *Gene/Protein* dalam Tipe *Enrichment* Tersebut

Hasil analisis jejaring farmakologi dari STRING dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan *GO Biological Process* dan *KEGG enrichment* (Gambar 3). Hasil analisis ini didasarkan pada nilai *False Discovery Rate* (FDR), yaitu jumlah kemungkinan data yang memberikan nilai positif palsu yang diharapkan ditolak. Sehingga semakin kecil nilai FDR, semakin akurat hasil analisisnya (Zhong et al., 2004). FDR dinyatakan dalam bentuk $-\log(p\text{-values})$, semakin besar nilainya, maka akan semakin rendah kemungkinan kesalahannya.

Analisis Protein Paling Penting



Gambar 4. Protein-protein dalam Jejaring Farmakologi yang Berhubungan Langsung dengan DISEASES Hipertensi



Gambar 5. Hasil Top 10 Protein yang Diprediksi dapat Berinteraksi dengan Metabolit Sekunder *L. Acidissima* dan Berhubungan dengan Hipertensi Menggunakan Metode MCC. Semakin Merah Warna yang Dihasilkan Menunjukkan Semakin Pentingnya Protein Tersebut dalam Jejaring Farmakologi Ini

Analisis ini dilakukan untuk mengetahui protein mana yang paling berperan penting dalam jejaring farmakologi ini. Dari jejaring farmakologi di STRING, didapatkan 13 protein (Gambar 4) yang berhubungan langsung dengan *DISEASE* hipertensi. Protein-protein ini dianalisis lebih lanjut dengan algoritma MCC (*Maximal Clique Centrality*) dengan bantuan plugins *CytoHubba* pada perangkat lunak *Cytoscape* (Chin et al., 2014). Hasil dari analisis ini merupakan top 10 protein yang paling memiliki peran dalam jejaring farmakologi yang berhubungan dengan hipertensi (Gambar 5). Dari hasil analisis, didapatkan bahwa *gene* protein NOS3 merupakan *gene* protein yang paling berpengaruh dalam jejaring farmakologi ini

PEMBAHASAN

Jejaring farmakologi menjadi metode yang layak untuk mempercepat penemuan obat baru dan memperjelas cara kerja obat pada target yang berbeda. Jejaring farmakologi mendeskripsikan penyakit sebagai gangguan pada jaringan biologis yang terkait secara rumit dan menggunakan bantuan komputasi (simulasi dengan menggunakan computer) untuk menyimpulkan cara kerja obat dari topologi jaringan (Ihya et al., 2024). Beberapa tahun terakhir, munculnya metode jejaring farmakologi telah mampu mendefinisikan interaksi yang kompleks antara senyawa aktif, target, jalur, dan penyakit terkait, sehingga dapat memberikan ide dan metode penelitian yang lebih ilmiah dan efisien untuk prediksi senyawa aktif yang ada pada tanaman (P. Li et al., 2014). Sejak tahun 2001 hingga 2017, terdapat 3.082 makalah dan 100.175 artikel referensi yang membahas jejaring farmakologi (Xiao et al., 2018).

Terdapat beberapa pendekatan yang bisa digunakan dalam menganalisis jejaring farmakologi, salah satunya adalah GO dan KEGG *enrichment*. GO *enrichment* adalah sebuah alat yang dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme biologis yang didasarkan dari kumpulan gen atau protein yang berasal dari data penelitian. Terdapat tiga istilah yang digunakan dalam GO, yaitu *biological process* (BP), *molecular function* (MF), dan *chemical component* (CC) (Aleksander et al., 2023). KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) *enrichment* merupakan kumpulan jalur persinyalan biologis yang digambar secara manual untuk merepresentasikan pengetahuan tentang jejaring interaksi dan reaksi molekular (Kanehisa et al., 2023). Dari hasil GO *enrichment* jejaring farmakologi senyawa metabolit sekunder *L. acidissima*, didapatkan hanya analisis BP saja. Terdapat beberapa

mekanisme proses biologis yang sangat berhubungan dengan hipertensi seperti *regulation of blood pressure*, *regulation of systemic arterial blood pressure*, *regulation of systemic arterial blood pressure by hormone*, dan *positive regulation of systemic arterial blood pressure* yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* kemungkinan memiliki hubungan dengan tekanan darah. Selain itu hasil analisis *GO enrichment* menunjukkan adanya mekanisme *response to external stimulus* yang berhubungan dengan stimulus eksternal seperti stress atau lingkungan tertentu yang mungkin memiliki dampak para regulasi tekanan darah serta *regulation of blood circulation* yang menunjukkan kemungkinan memiliki efek terhadap sirkulasi darah secara keseluruhan.

Dari hasil analisis *KEGG enrichment*, senyawa-senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* juga menunjukkan dapat berinteraksi dengan protein-protein yang terdapat pada jalur biologis yang berhubungan dengan hipertensi. *cGMP-PKG signaling pathway* merupakan jalur persinyalan yang merupakan target untuk terapi gagal jantung (Greene et al., 2013; Numata & Takimoto, 2022). Jalur ini berhubungan dengan *cardiac protection* dan *smooth muscle relaxation* yang berhubungan dengan vasodilatasi pembuluh darah (Francis et al., 2010). *HIF-1 signalling pathway* merupakan jalur yang berhubungan dengan hipertensi pulmonal (Lei et al., 2016; Pullamsetti et al., 2020). *Calcium signaling pathway* dan *aldosterone-regulated sodium reabsorption* merupakan jalur biologis yang berhubungan dengan ion-ion penting (kalsium, natrium, dan kalium) yang bisa menyebabkan naik dan turunnya tekanan darah (Ma et al., 2023; Tsilosani et al., 2022). *Renin secretion* mengendalikan sekresi renin yang nantinya berhubungan dengan RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*) yang dapat meregulasi tekanan darah (Sequeira-Lopez & Gomez, 2021). *Hypertrophic cardiomyopathy* sendiri merupakan penyakit yang diakibatkan oleh hipertensi (Aslam et al., 2010).

Kemudian dilakukan analisis *hub network* dengan metode MCC (*Maximal Clique Centrality*) yang bekerja dengan mencari kelompok protein yang membentuk sub-jaringan tertutup yang disebut dengan *maximal clique*. Kemudian, protein-protein dalam *maximal clique* ini dinilai berdasarkan *centrality* mereka dalam sub-jaringan tersebut. *Centrality* ini mengukur seberapa penting suatu protein dalam mempertahankan atau mempengaruhi koneksi di dalam jaringan (Chin et al., 2014). NOS3 merupakan protein yang paling berpengaruh dalam jejaring farmakologi ini. NOS3 adalah salah satu tiga isoform enzim (NOS1 dan NOS2) yang mensintesis nitrit oksida (NO), yaitu sebuah molekul gas yang lipofil dan berukuran kecil yang ada pada beberapa proses biologis (Cockcroft, 2005; Villanueva & Giulivi, 2010). NOS3 memiliki peranan langsung dalam regulasi tekanan darah dan fungsi kardiovaskular (Shnayder et al., 2021). Sehingga protein ini mungkin bisa digunakan serta dibuktikan sebagai target untuk penelitian *L. acidissima* selanjutnya dalam aktivitas menurunkan tekanan darah.

Terdapat beberapa penelitian yang memanfaatkan jejaring farmakologi untuk menjelaskan bagaimana mekanisme senyawa metabolit sekunder pada tanaman dapat memberikan efek farmakologis. Campuran rimpang *gastrodiae* dan *chuanxiong* dapat mempengaruhi penurunan tekanan darah melalui TNF, PTGS2, EDN1, dan beberapa target lainnya melalui *regulation of neuroactive ligand-receptor interaction* dan *Ca²⁺ signaling pathway* menggunakan jejaring farmakologi (Mei et al., 2022). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa dekok TaohongSiwu mampu menurunkan tekanan darah tinggi karena mampu berinteraksi dengan ADRB2, CALM1, HMOX1, JUN, PPARC, dan VEGFA melalui *Calcium signaling pathway*, *cGMP-PKG signaling pathway*, *cAMP signaling pathway*, *PI3K-Akt signaling pathway*, *Rap1 signaling pathway*, dan *Ras signaling pathway* (Tian-hao et al., 2020).

Hasil penelitian jejaring farmakologi juga menunjukkan beberapa korelasi dengan hasil uji *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil penapisan target biologi melalui jejaring farmakologi dari

ramuan granul Lei-gong-gen menghasilkan hasil yang positif ketika dilakukan uji secara in vitro pada sel endotel vena umbikalis manusia dan tikus yang diinduksi hipertensi secara spontan (Q. Li et al., 2021). Penelitian lain juga menunjukkan astragaloside IV berkorelasi antara hasil jejaring farmakologi dengan uji pada tikus yang diinduksi hipertensi (Jing et al., 2021). Hasil ini menunjukkan bahwa hasil penelitian jejaring farmakologi berkorelasi dengan hasil uji eksperimental.

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder dari *L. acidissima* memiliki potensi signifikan sebagai agen antihipertensi melalui berbagai mekanisme biologis dan jalur persinyalan yang terkait dengan regulasi tekanan darah. Pendekatan jejaring farmakologi yang digunakan dalam penelitian ini membuktikan nilai tambahnya dalam memperjelas mekanisme aksi senyawa aktif dari tumbuhan. Hasil ini membuka peluang untuk studi lebih lanjut dan pengembangan obat berbasis senyawa alami, yang dapat menawarkan alternatif yang efektif dan aman untuk terapi hipertensi. Penelitian lanjutan yang mencakup pengujian in vitro dan in vivo diperlukan untuk memvalidasi temuan ini dan mengeksplorasi mekanisme aksi secara lebih mendalam.

KESIMPULAN

Hasil jejaring farmakologi mampu mengidentifikasi jalur-jalur biologis dan protein-protein yang berperan dalam regulasi tekanan darah, dengan menyoroti peran penting nitrit oksida, serta jalur-jalur biologis seperti *cGMP-PKG* dan *HIF-1 signaling pathway*. Selain itu, dari hasil analisis juga mengidentifikasi jalur-jalur seperti *aldosterone-regulated sodium reabsorption* dan *renin secretion* yang penting dalam regulasi tekanan darah. Temuan MCC top 10 menyoroti gen-gen seperti ACE, NOS3, dan EDNRA yang memegang peran sentral dalam jaringan biologis, memberikan wawasan tentang molekul-molekul yang berpotensi menjadi target terapeutik dalam pengelolaan hipertensi dan kondisi kardiovaskular terkait.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Agamah, F. E., Mazandu, G. K., Hassan, R., Bope, C. D., Thomford, N. E., Ghansah, A., & Chimusa, E. R. (2020). Computational/in silico methods in drug target and lead prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 21(5), 1663–1675. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz103>
- Aleksander, S. A., Balhoff, J., Carbon, S., Cherry, J. M., Drabkin, H. J., Ebert, D., Feuermann, M., Gaudet, P., Harris, N. L., Hill, D. P., Lee, R., Mi, H., Moxon, S., Mungall, C. J., Muruganugan, A., Mushayahama, T., Sternberg, P. W., Thomas, P. D., Van Auken, K., ... Westerfield, M. (2023). The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics*, 224(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad031>
- Alghifari, M. R., Jamil, A. S., & Muchlisin, M. A. (2023). Potential of Secondary Metabolite of Jasminum sambac as Diabetes Mellitus Medicine by Molecular Docking Method. *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)*, 3, 93. <https://doi.org/10.18860/planar.v3i0.2475>
- Anitha, S., Hiremath, U. S., Hulimani, S., Dandin, G., & Srinivas, K. (2015). Therapeutic effect of wood apple juice on diabetic. *Ecology, Environment and Conversation*, 21(2),

1101–1106.

- Aslam, F., Haque, A., Foody, J. A., & Shirani, J. (2010). The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: A single-center experience. *Journal of Clinical Hypertension*, 12(4), 240–245. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00251.x>
- Awwaluddin, F., Jamil, A. S., Rofida, S., & Muchlisin, M. A. (2023). The Therapeutic Role of *Olea europaea* in Alcohol Dependence Base in Network Pharmacology Analysis. *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)*, 3, 201. <https://doi.org/10.18860/planar.v3i0.2486>
- Brogi, S., Ramalho, T. C., Kuca, K., Medina-Franco, J. L., & Valko, M. (2020). Editorial: In silico Methods for Drug Design and Discovery. *Frontiers in Chemistry*, 8(612). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00612>
- Chin, C. H., Chen, S. H., Wu, H. H., Ho, C. W., Ko, M. T., & Lin, C. Y. (2014). cytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Systems Biology*, 8(4), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-S4-S11>
- Cockcroft, J. R. (2005). Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *American Journal of Hypertension*, 18(12 SUPPL.), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.09.001>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357–W3664. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- de Souza Neto, L. R., Moreira-Filho, J. T., Neves, B. J., Maidana, R. L. B. R., Guimarães, A. C. R., Furnham, N., Andrade, C. H., & Silva, F. P. (2020). In silico Strategies to Support Fragment-to-Lead Optimization in Drug Discovery. *Frontiers in Chemistry*, 8(93). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00093>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Applications to targets and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 21–37. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707306>
- Francis, S. H., Busch, J. L., & Corbin, J. D. (2010). cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacological Reviews*, 62(3), 525–563. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002907>
- Greene, S. J., Gheorghiade, M., Borlaug, B. A., Pieske, B., Vaduganathan, M., Burnett, J. C., Roessig, L., Stasch, J. P., Solomon, S. D., Paulus, W. J., & Butler, J. (2013). The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*, 2(6), 1–11. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000536>
- Gunawan, I. P. W., Santoso, P., Pramitha, D. A. I., & Adrianta, K. A. (2021). Uji Aktivitas Antiinflamasi Serta Toksisitas Senyawa eristrophine Terhadap Reseptor Prostaglandin Sintase 2 (PTGS2) Secara In Silico. *USADHA: Integrasi Obat Tradisional*, 1(1), 1–8. <https://usadha.unmas.ac.id>
- Hodos, R. A., Kidd, B. A., Shameer, K., Readhead, B. P., & Dudley, J. T. (2016). In silico methods for drug repurposing and pharmacology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(Mei/Juni), 186–210. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1337>
- Hong, M., Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Cheung, F., & Feng, Y. (2017). A biomedical investigation of the hepatoprotective effect of radix salviae miltiorrhizae and network pharmacology-based prediction of the active compounds and molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030620>
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nature*

- Chemical Biology*, 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- Ihya, Z., Irfandi, R., Rijal, S., Yani, A., Arafah, M., & Rompegading, A. B. (2024). Literature Review : Network Pharmacology as a New Approach and Trend in Medicine. *Hayyan Journal*, 1(1), 1–8.
- Irawan, D., Siwi, A. S., & Susanto, A. (2020). Analisis Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kejadian Hipertensi. *Journal of Bionursing*, 3(2), 157–166. <https://doi.org/10.20884/1.bion.2020.2.3.70>
- Jing, H., Xie, R., Bai, Y., Duan, Y., Sun, C., Wang, Y., Cao, R., Ling, Z., & Qu, X. (2021). The Mechanism Actions of Astragaloside IV Prevents the Progression of Hypertensive Heart Disease Based on Network Pharmacology and Experimental Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 12(755653). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755653>
- Kadir, A. (2016). Hubungan Patofisiologi Hipertensi dan Hipertensi Renal. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 5(1), 15–25. <https://doi.org/10.30742/jikw.v5i1.2>
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M., & Ishiguro-watanabe, M. (2023). KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*, 51, 587–592.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373–D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- Lei, W., He, Y., Shui, X., Li, G., Yan, G., Zhang, Y., Huang, S., Chen, C., & Ding, Y. (2016). Expression and analyses of the HIF-1 pathway in the lungs of humans with pulmonary arterial hypertension. *Molecular Medicine Reports*, 14(5), 4383–4390. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5752>
- Lena, N., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Almuhtarihan, I. F. (2023). Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Sebagai Imunomodulator. *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.18860/jip.v8i1.20782>
- Li, P., Fu, Y., Ru, J., Huang, C., Du, J., Zheng, C., Chen, X., Li, P., Lu, A., Yang, L., & Wang, Y. (2014). Insights from systems pharmacology into cardiovascular drug discovery and therapy. *BMC Systems Biology*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12918-014-0141-z>
- Li, Q., Lan, T., He, S., Chen, W., Li, X., Zhang, W., Liu, Y., Zhang, Q., Chen, X., Han, Y., Su, Z., Zhu, D., & Guo, H. (2021). A network pharmacology-based approach to explore the active ingredients and molecular mechanism of Lei-gong-gen formula granule on a spontaneously hypertensive rat model. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 16(99). <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00507-1>
- Ma, J., Li, Y., Yang, X., Liu, K., Zhang, X., Zuo, X., Ye, R., Wang, Z., Shi, R., Meng, Q., & Chen, X. (2023). Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01430-7>
- Mei, W., An-ping, Q., Xiao-gang, J., Lin, L., Jia, L., Xiao-fei, Z., Ya-jun, S., & Lin-yu, D. (2022). Study on the mechanism of *Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma* herb pair in the treatment of hypertension based on network pharmacology and molecular docking technology. *Natural Products Research and Development*, 34(3), 473–483.
- Munirwan, H., & Januaresty, O. (2020). Penyakit Jantung Hipertensi dan Gagal Jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 3(4), 9–17.
- Murthy, H. N., & Dalawai, D. (2020). Bioactive Compounds of Wood Apple (*Limonia acidissima* L.). In H. N. Murthy & V. A. Bapat (Eds.), *Bioactive Compounds in Underutilized Fruits and Nuts* (pp. 543–569). Springer Nature Switzerland.

- https://doi.org/10.1007/978-3-030-06120-3_12-1
- Numata, G., & Takimoto, E. (2022). Cyclic GMP and PKG Signaling in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, 13(April), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.792798>
- Oliveros, J. C. (2015). *Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn's diagrams*. <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>
- Parvez, G. M. M., & Sarker, R. K. (2021). Pharmacological potential of wood apple (*Limonia acidissima*): A Review. *International Journal of Minor Fruits, Medicinal and Aromatic Plants*, 7(2), 40–47. <https://doi.org/10.53552/ijmfmap.2021.v07ii02.003>
- Pullamsetti, S. S., Mamazhakypov, A., Weissmann, N., Seeger, W., & Savai, R. (2020). Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 130(11), 5638–5651. <https://doi.org/10.1172/JCI137558>
- Rapina, R., & Saftarina, F. (2017). Penatalaksanaan Hipertensi Tingkat 2 dan Diabetes Mellitus Tipe II pada Wanita Usia 53 Tahun dengan Pendekatan Dokter Keluarga. *MEDULA*, 7(April 20127), 95–102.
- Ridwanuloh, D., & Mursal, I. L. P. (2018). ISOLASI METABOLIT SEKUNDER DARI DAUN KAWISTA (*Limonia Acidissima* L.). *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 159–163. <https://doi.org/10.36805/farmasi.v3i1.495>
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T. I., Dahary, D., Fishilevich, S., & Lancet, D. (2022). The GeneCards Suite. *Practical Guide to Life Science Databases*, 27–56. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5812-9_2
- Saputro, D. V., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Almuhtarihan, I. F. (2023). A Network Pharmacology of Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) on COVID-19 Cases. In T. J. D. Dewi, B. Ma'arif, M. Rahmayanti, F. F. Rahmadanita, & V. Vania (Eds.), *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)* (Vol. 3, pp. 50–58). UIN Maliki Ibrahim. <https://doi.org/10.18860/planar.v3i0.2471>
- Sequeira-Lopez, M. L. S., & Gomez, R. A. (2021). Renin Cells, the Kidney, and Hypertension. *Circulation Research*, 128(7), 887–907. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318064>
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137(104851). <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104851>
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models. *Genome Research*, 13, 2498–2503. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303.metabolite>
- Shnayder, N. A., Petrova, M. M., Moskaleva, P. V., Shesternya, P. A., Pozhilenkova, E. A., & Nasyrova, R. F. (2021). *and Tension-Type Headache*. 1–15.
- Susanto, A. F. F. S., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Almuhtarihan, I. F. (2023). A Network Pharmacology of Brotowali (*Tinospora cordifolia*) on Immunity Cases. In T. J. D. Dewi, B. Ma'arif, M. Rahmayanti, F. F. Rahmadanita, & V. Vania (Eds.), *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)* (Vol. 3, pp. 29–37). UIN Maliki Ibrahim. <https://doi.org/10.18860/planar.v3i0.2474>
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(1 D), D638–D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- Tian-hao, L., Wei-hao, C., Xu-dong, C., Qiu-er, L., Wen-cong, T., Zhen, J., Ya, X., & Li-guo, C. (2020). Controlled release of oxycodone as an opioid titration for cancer pain relief: A retrospective study. *Medical Science Monitor*, 26(e920682).

- <https://doi.org/10.12659/MSM.920682>
- Tsilosani, A., Gao, C., & Zhang, W. (2022). Aldosterone-Regulated Sodium Transport and Blood Pressure. *Frontiers in Physiology*, 13(770375). <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.770375>
- Villanueva, C., & Giulivi, C. (2010). Subcellular and cellular locations of nitric oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(3), 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.004>
- Wu, X. M., & Wu, C. F. (2015). Network pharmacology: A new approach to unveiling Traditional Chinese Medicine. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(1), 1–2. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)60001-2](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)60001-2)
- Xiao, S., Zhao, F.-Q., Wang, Q.-M., Dong, Y.-R., Chow, S.-C., Fan, M.-Z., Xing, B., Zhai, F., & Xiang, R.-W. (2018). A visual analysis of network pharmacology research trends. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 4(4), 163–169. https://doi.org/10.4103/wjtc.wjtc_21_18
- Zhang, Y., Wang, S., Zhu, W., Ma, Y., Zhang, F., Liang, R., & Xu, H. (2015). Deciphering the pharmacological mechanism of the Chinese formula Huanglian-Jie-Du decoction in the treatment of ischemic stroke using a systems biology-based strategy. *Nature Publishing Group*, 36(6), 724–733. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.124>
- Zhong, S., Tian, L., Li, C., Storch, K. F., & Wong, W. H. (2004). Comparative analysis of gene sets in the gene ontology space under the multiple hypothesis testing framework. *Proceedings - 2004 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference, 2004. CSB 2004.*, 425–435. <https://doi.org/10.1109/csb.2004.1332455>