

**KAJIAN *NETWORK PHARMACOLOGY* RIMPANG JAHE ( *Zingiber officinale* Roscoe ) SEBAGAI *IMMUNOMODULATOR***



**Diajukan Oleh:**

**Muhammad Rachmadani**

**23175172A**

**Kepada**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS SETIA BUDI**

**SURAKARTA**

**2021**

**KAJIAN NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG JAHE ( *Zingiber  
Officinale Roscoe* ) SEBAGAI IMMUNOMODULATOR**

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
universitas Setia Budi*

**Oleh:**

**Muhammad Rachmadani 23175172A**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS SETIABUDI**

**SURAKARTA**

**2021**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

**KAJIAN NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG JAHE ( ZINGIBER  
OFFICINALE ROSCOE ) SEBAGAI IMMUNOMODULATOR**

Oleh :

**Muhammad Rachmadani**

**23175172A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 23 Juli 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia BudiDekan,

A blue ink signature of Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, written over the official seal of Universitas Setia Budi.

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

A blue ink signature of Dr. apt. Rina Herowati.

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

Pembimbing Pendamping

A blue ink signature of apt. Jamilah Sarimanah.

apt.Jamilah Sarimanah,M.Si.

## **PERSEMBAHAN**

*To my parents for their endless love and sacrifice*

*For my mentors and lecturers you are amazing*

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 07 Juli 2021

Tanda tangan

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Daisy', is written below the text 'Tanda tangan'.

Muhammad Rachmadani

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Skripsi ini berjudul “KAJIAN *NETWORK PHARMACOLOGY* RIMPANG JAHE (*Zingiber officinale* Roscoe) SEBAGAI *IMUNOMODULATOR*”, dengan harapan dapat memberikan sumbangan terhadap kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Penulis menyadari bahwa tanpa adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akan sangat sulit bagi penulis untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Dalam kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Rasa syukur saya yang tak terhingga kepada Allah SWT dan junjungan nabi besar Muhammad SAW, yang telah memberi rahmat dan hidayah-Nya dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. DR. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., MSc., selaku dekan Universitas Setia budi.
4. Ibu Dr.apt,Rina Herowati,M.Si. dan apt.Jamilah Sarimanah,M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan memberikan banyak saran, kepercayaan serta motivasi kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Tim penguji yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.

6. Ismi Rahmawati, M.Si., Apt., Dr. Si selaku pembimbing akademik beserta seluruh staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah membimbing serta memberi dukungan.
7. Orang tua, kakak dan adik adik serta keponakanku tercinta yang selalu memberikan semangat dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman Farmasi Teori 3 angkatan 2017 yang telah sama-sama berjuang serta saling menguatkan, memberi dukungan, semangat, dan hiburan selama 4 tahun ini.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala dukungan dan bantuan yang telah diberikan baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan memiliki kekurangan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan atas skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan khususnya ilmu kesehatan bagi masyarakat dan lainnya. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta 'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta,

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan .....	3
D. Manfaat .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Sistem Imun Pada Orang Tua .....	5
1. Patofisiologi .....	5
2. Terapi .....	5
B. Rimpang Jahe.....	6
1. Klasifikasi .....	6
2. Morfologi .....	7
3. Khasiat .....	7
4. Kandungan .....	8



C. Prediksi Target Protein Imun .....	9
1. Protein Target Imun .....	9
2. Network Pharmacology.....	13
3. Knapsack.....	13
4. Phytochem.....	13
5. Symmap .....	14
6. Uniport .....	14
7. String.....	14
8. Cytoscape .....	15
9. Landasan Teori.....	15
10. Keterangan Empiris.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
A. Populasi dan Sampel .....	17
B. Variabel Penelitian.....	17
1. Identifikasi Variabel Utama .....	17
2. Klasifikasi Variabel Utama.....	17
3. Definisi Operasional Variabel Utama .....	18
C. Alat dan Bahan.....	18
1. Alat.....	18
2. Bahan .....	18
D. Cara Kerja .....	18
1. Pengumpulan Data Kandungan Kimia.....	18
2. Identifikasi Protein Target .....	19
3. Validasi Nama Gen ( Uniport ).....	19
4. Interaksi Protein – Protein String.....	20
5. Visualisasi Profil Network Pharmacology .....	20
E. Hasil dan Pembahasan.....	24
1. Identifikasi protein yang terlibat dalam Imunomodulator .....	24
2. Validasi nama gen.....	25
2.1 <i>Adenosine deaminase</i> .....	26
2.2 <i>CD40 ligand</i> .....	29

2.3	<i>Tyrosine-protein kinase BTK</i>	33
2.4	<i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase LCK</i>	36
2.5	<i>Tyrosine-protein kinase JAK3</i>	39
3.	Identifikasi data senyawa kandungan kimia	41
4.	Profil <i>Network Pharmacology</i>	43
4.1	Interaksi Ligan	43
5.	Hasil Analisis	44
F.	BAB V Kesimpulan dan Saran	47
G.	Skema Penelitian	48
H.	Jadwal Penelitian	49
I.	DAFTAR PUSTAKA	50

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Rimpang Jahe .....	6
2. <i>Pathway Primary Immunodeficiency</i> .....	8
3. Skema Penelitian .....	20
4. String Adenosine Deaminase .....	27
5. String Cd40 Ligand .....	29
6. String BTK .....	33
7. String LCK .....	36
8. String JAK 3 .....	39
9. Profil Network Pharmacology .....	45

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Kandungan Kimia <i>Zingiber Officinale Roscoe</i> .....	7
2. Hasil Identifikasi Protein Target .....	24
3. Protein Target .....	25
4. Nama Gen protein dan skor pada <i>Adenosin deaminase</i> .....	27
5. Nama Gen protein dan skor pada CD40 Ligand .....	29
6. Nama Gen protein dan skor pada <i>Tyrosine-protein kinase BTK</i> .....	34
7. Nama Gen protein dan skor pada <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase LCK</i> .....	36
8. Nama Gen protein dan skor pada <i>Tyrosine-protein kinase JAK3</i> .....	39
9. Hasil data interaksi senyawa target .....	41

## DAFTAR SINGKATAN

DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ADA	: Adenosine deaminase
CD40 Ligan	: Cluster of Differentiation-40
TNFR	: Tumor Necrosis Factor Receptor
Sel T	: Limfosit
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Intra kulin

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Gambar Knapsack .....	53
2. Gambar Phytocheam .....	54
3. Gambar Kegg .....	55
4. Gambar SuperTarget .....	57
5. Gambar Uniport.....	58
6. Gambar String .....	59
7. Gambar Pubchem .....	61
8. Gambar Cytoscape .....	62

## ABSTRAK

### RACHMADANI,M, 2021, **KAJIAN NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG JAHE ( *Zingiber Officinale Roscoe* ) SEBAGAI IMUNOMODULATOR**

Sistem imun tubuh memiliki fungsi membantu perbaikan DNA manusia, mencegah infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur dan mikroorganisme lainnya, serta menghasilkan antibodi baru yang untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Jahe adalah tanaman dapat meningkatkan kekebalan tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa yang berinteraksi dengan protein target serta mengetahui profil *network pharmacology* jahe sebagai imunomodulator.

Penelitian ini menggunakan software cytoscape agar bisa mengetahui profil *network pharmacology*. Sampel yang digunakan ialah kandungan kimia dari rimpang jahe yang diambil dari database knapsack dan protein target didapatkan dari SuperTarget. Pada nama gen yang telah didapat lalu divalidasikan dengan menggunakan *webservice* uniprot setelah itu dicari interaksi protein dengan menggunakan *web server* string.pada string didapatkan hasil interaksi dengan nilai combine score 0,9, lalu data tersebut dikumpulkan menjadi satu dan ditabulasikan. Data yang ditabulasikan dimasukkan ke dalam aplikasi yang bernama cytoscape untuk melihat *network pharmacology*.

Hasil *network* menunjukkan bahwa pada senyawa yang digunakan tidak berikatan dengan protein target yang digunakan. Ada protein yang berikatan seperti protein *BTK* dengan *LCK*, *CD40 Ligand* dengan *JAK 3*, dan pada protein *ADA* tidak berikatan dengan protein dikarnakan pada pemilihan target tidak di ambil semua protein target.

Kata Kunci : ***Zingiber officinale Roscoe***, cytoscape, Sistem Imun , *network pharmacology*, *BTK,LCK,JAK 3, ADA*

## ABSTRACT

### RACHMADANI, M, 2021, STUDY OF NETWORK PHARMACOLOGY OF GINGER Rhizome (*Zingiber Officinale* Roscoe) AS IMMUNOMODULATOR

The body's immune system has a function that is to help repair human DNA, prevent infections caused by viruses, bacteria, fungi and other microorganisms, and produce new antibodies to combat foreign bacterial and viral attacks into the body. The task of the immune system is to find and destroy the harmful substances in the human body. Humans have a large number of T cells in their bodies, but with increasing age the number will decrease, which is indicated by the body's vulnerability to disease. Ginger is a plant that is believed to increase immunity. Network pharmacology is a method used to determine the interaction between compounds and proteins. This study aims to determine the compounds that interact with the target protein and to determine the profile of network pharmacology.

This research uses cytoscape software in order to know the profile of network pharmacology. The sample used is the chemical content of ginger rhizome taken from the knapsack database and the target protein is obtained from the SuperTarget. The name of the gene that has been obtained is then validated using the Uniprot webserver, after that protein interactions are searched using the web server string. On the string, the interaction results with a combined score of 0.9, then the data is collected into one and tabulated. The tabulated data is entered into an application called Cytoscape to view network pharmacology.

The network results show that the compounds used do not bind to the target protein used. There are proteins that bind such as BTK protein to LCK, CD40 Ligand to JAK 3, and the ADA protein does not bind to protein because in the selection of targets not all target proteins are taken.

Keywords: *Zingiber Officinale* Roscoe, cytoscape, Immune system, network pharmacology, BTK, LCK, JAK 3, ADA



## BAB I

### A. LATAR BELAKANG

Sistem imun merupakan sistem yang sangat kompleks dengan berbagai peran ganda dalam usaha menjaga keseimbangan tubuh. Seperti halnya sistem endokrin, sistem imun yang bertugas mengatur keseimbangan, menggunakan komponennya yang beredar diseluruh tubuh, supaya dapat mencapai sasaran yang jauh dari pusat. Untuk melaksanakan fungsi imunitas, didalam tubuh terdapat suatu sistem yang disebut dengan sistem limforetikuler. Sistem ini merupakan jaringan atau kumpulan sel yang letaknya tersebar diseluruh tubuh, misalnya di dalam sumsum tulang, kelenjar limfe, limpa, timus, sistem saluran napas, saluran cerna dan beberapa organ lainnya. Jaringan ini terdiri atas bermacam-macam sel yang dapat menunjukkan respons terhadap suatu rangsangan sesuai dengan sifat dan fungsinya masing-masing (Roitt dkk., 1993; Subowo, 1993; Kresno, 1991). Sistem imun dibagi menjadi 2 yaitu respon imun non spesifik dan respon imun spesifik.

Respon non spesifik umumnya merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*), dalam artian bahwa respons terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar oleh zat tersebut. Sebagai contoh dapat dijelaskan sebagai berikut : salah satu upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya antigen misalnya, bakteri, adalah dengan cara menghancurkan bakteri tersebut dengan cara non spesifik melalui proses fagositosis.

Respon imun spesifik merupakan respon imun yang didapat (*acquired*), yang timbul akibat dari rangsangan antigen tertentu, sebagai akibat tubuh pernah terpapar sebelumnya. Respons imun spesifik dimulai dengan adanya aktivitas makrofag atau *antigen presenting cell (APC)* yang memproses antigen sedemikian rupa sehingga dapat menimbulkan interaksi dengan sel-sel imun. Dengan rangsangan antigen yang telah diproses tadi, sel-sel sistem imun berproliferasi dan berdiferensiasi sehingga menjadi sel yang memiliki kompetensi imunologik dan mampu bereaksi dengan antigen (Bellanti, 1985; Roitt,1993; Kresno, 1991).

Sistem imun tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA manusia dan mencegah infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, jamur dan mikroorganisme lainnya, serta menghasilkan antibodi baru yang untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Tugas sistem imun ini adalah mencari dan merusak *invender* yang membahayakan tubuh manusia (Aspinall, 2005). Fungsi imun pada tubuh (*Immunocompetence*) menurun sesuai umur. Kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi menurun termasuk pada kecepatan respon imun dengan meningkatnya usai. Hal ini bukan berarti manusia lebih mudah terserang penyakit, tetapi saat menginjak usia tua penyakit meningkat seperti penyakit infeksi, kanker, atau penyakit kronik lainnya. Hal ini disebabkan oleh imunitas yang semakin menurun saat usia tua (Aspinall, 2005).

Produksi imunoglobulin yang dihasilkan oleh tubuh orang tua juga berkurang jumlahnya sehingga vaksinasi yang diberikan kepada orang tua atau lansia kurang efektif untuk melawan penyakit. Salah satu perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan usia adalah proses *thymic involution*. *Thymus* yang terletak di atas jantung di belakang tulang dada adalah organ tempat sel T menjadi matang. Sel T sangat penting sebagai limfosit untuk membunuh bakteri dan membantu tipe sel lain dalam sistem imun. Seiring perjalanan usia, maka banyak sel T atau limfosit T kehilangan fungsi dan kemampuannya melawan penyakit. Volume jaringan timus kurang dari 5% daripada saat lahir. Saat itu tubuh mengandung jumlah sel T yang lebih rendah dibandingkan sebelumnya (saat usia muda), dan juga tubuh kurang mampu mengontrol penyakit dibandingkan dengan masa-masa sebelumnya. Jika hal ini terjadi, maka dapat mengarah pada penyakit autoimun yaitu sistem imun tidak dapat mengidentifikasi dan melawan kanker atau sel-sel jahat. Inilah alasan mengapa resiko penyakit kanker menjadi salah satu komponen utama sistem kekebalan tubuh adalah sel T, suatu bentuk sel darah putih (limfosit) yang berfungsi mencari jenis penyakit patogen lalu merusaknya. Limfosit dihasilkan oleh kelenjar *limfe* yang penting bagi tubuh untuk menghasilkan antibodi melawan infeksi. Secara umum, limfosit tidak berubah banyak pada usia tua, tetapi konfigurasi limfosit dan reaksinya melawan infeksi berkurang. Manusia memiliki jumlah T sel

yang banyak dalam tubuhnya, namun seiring peningkatan usia maka jumlahnya akan berkurang yang ditunjukkan dengan rentannya tubuh terhadap serangan penyakit meningkat sejalan dengan usia, sulit untuk membedakan benda asing yg masuk ke dalam tubuh atau memang benda itu bagian dari tubuhnya (Bell, 1997). *Immunomodulator* juga memiliki protein target seperti *Adenosine deaminase*, *CD40 ligand*, *Proto-oncogene tyrosine-protein kinase LCK*, *Tyrosine-protein kinase BTK*, *Tyrosine-protein kinase JAK3* (Super target).

Jahe secara empiris banyak digunakan sebagai minuman kesehatan. Hal ini karena jahe mengandung shogaol dan gingerol yang memiliki aktivitas sebagai antiemetik. Gingerol juga dapat berefek sebagai analgetika, sedatif, antipiretika dan imun (Anonim, 2008). Hasil survei dan skrining kesehatan yang telah dilakukan menunjukkan tingginya prevalensi penyakit menular seperti flu, batuk pilek (16,5%) dan penyakit kulit seperti jamur, gatal, dan scabies (11,2%). Selain faktor lingkungan, faktor imunitas menjadi salah satu hal yang dapat berpengaruh pada penularan dan perkembangan penyakit setiap pasien. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa konsumsi tanaman herbal seperti ekstrak meniran, jahe, kunyit, dapat meningkatkan sistem imun.

*Network pharmacology* adalah metode komputasi yang tergolong baru di mana menggabungkan antara perkembangan teknologi dan informasi mengenai sistem biologis, dengan mengandalkan target biomolekuler dan jaringan interaksi untuk menyelidiki interaksi kompleks di dalam sistem biologis dari sudut pandang menyeluruh, sehingga tidak hanya menyajikan pendekatan secara sistematis namun juga menguraikan mekanisme kompleks dari suatu penyakit multi genetik dan menghubungkannya dengan senyawa kimia dan terapi. Konsep ini pertama kali diusulkan oleh Hopkins di tahun 2007 (Wang, 2020)

Baru-baru ini, AYUSH menyarankan untuk menggunakan Kadha (teh herbal / rebusan) penyusun basil, kayu manis, lada hitam, jahe kering, dan kismis serta golden milk sebagai penambah imunitas a tindakan profilaksis terhadap COVID-19. Karena komposisi yang kompleks dari banyak fitokonstituen dari semua tanaman obat ini, campuran kombinasi ini bisa memodulasi banyak protein dan

akan membantu meningkatkan kekebalan yang dapat dijelaskan melalui *network pharmacology and gene-set enrichment analysis*. *network pharmacology and gene-set enrichment analysis* adalah untuk mengidentifikasi target penyakit dan jalur termodulasi melalui interaksi beberapa komponen protein (Khanal,*et al.*, 2020).

Peningkatan sistem kekebalan melibatkan modulasi banyak protein yang terlibat di dalamnya regulasi homeostasis. Dalam penelitian ini, modulasi beberapa jalur itu terkait dengan penyakit menular / tidak menular dan sistem kekebalan diidentifikasi. Sebuah subjek menderita penyakit menular / tidak menular dengan respon imun yang terganggu berisiko lebih tinggi terkena *COVID-19* (NCBI (US) 1998).

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Dari Latar Belakang penelitian ini dapat ditarik rumusan masalah adalah ;

1. Senyawa apa yang terkandung di dalam jahe merah yang berinteraksi dengan protein target *immunomodulator*?
2. Bagaimana profil *network pharmacology* dari rimpang jahe merah ?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

Tujuan dilakukan Penelitian ini adalah;

1. Mengetahui senyawa apa yang terkandung di dalam rimpang jahe merah yang berinteraksi dengan protein target *immunomodulator*
2. Mengetahui bagaimana profil *network pharmacology* dari rimpang jahe merah

#### **D. Manfaat penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mempelajari tentang farmakologi molekuler obat - obatan herbal merupakan tantangan besar karena fakta bahwa ekstrak herbal adalah obat multikomponen, bekerja bersama, dengan mode bertingkat aksi.