

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Asma

1. Penyakit Asma

Asma merupakan penyakit heterogen yang terjadi karena adanya gangguan peradangan kronis pada saluran napas dimana banyak sel yang berperan seperti sel mast, eosinophil, limfosit T, makrofag, neutrophil, dan sel epitel (Mims, 2015). Peradangan kronis ini berkaitan dengan hiperreaktivitas yang menimbulkan gejala seperti sesak napas, dada terasa berat, mengi berulang, dan batuk terutama ketika malam hari atau dini hari (Zullies Ikawati, 2018). Asma dibedakan menjadi 2 yaitu asma alergik dan non-alergik. Asma alergik biasanya muncul ketika kanak-kanak karena adanya reaksi terhadap alergen. Sedangkan asma non-alergik tidak terdapat tanda-tanda reaksi hipersensitivitas terhadap alergen.

Penyebab penyakit asma tidak diketahui secara pasti, tetapi genetik lingkungan berperan penting dalam etiologi penyakit asma. Genetika berperan pada penyakit asma dengan heritabilitas berkisar 35% dan 95%. Kondisi lingkungan udara seperti asap rokok, asap kendaraan, pencemar, dan ozon, juga dapat meningkatkan risiko asma (Mims, 2015). Serangan asma dapat dipicu karena adanya infeksi pada saluran pernapasan bagian atas, alergen yang terhirup seperti debu, bulu binatang, iritasi karena asap kendaraan, asap rokok, serta alergi terhadap obat-obatan atau makanan dan minuman tertentu (*Global Asthma Network, 2022*). Asma terjadi karena adanya inflamasi kronik oleh berbagai sel dan elemen seluler di saluran napas. Sel inflamasi seperti sel mast, eosinophil, sel limfosit T, makrofag, neutrofil, dan sel epitel dapat menginduksi dilepaskannya mediator yang mengaktifasi sel target pada saluran napas sehingga terjadi bronkokonstriksi, edema, hipersekresi mukus, kebocoran mikrovaskuler, dan stimulasi refleks saraf (Meiyanti & Mulia., 2000). Pada asma eksaserbasi akut, kontraksi otot polos bronkus (bronkokonstriksi) dapat menyebabkan penyempitan saluran napas karena adanya alergen atau iritan (Yudhawati et al., 2017).

2. Patofisiologi Penyakit Asma

Patofisiologi penyakit asma ditandai dengan peradangan di saluran napas bagian bawah yang kemungkinan muncul karena kombinasi predisposisi genetik, lingkungan, dan perubahan mikrobioma

(Bunyavanich *et al*, 2015). Sebagian besar asma mempunyai jenis peradangan tipe 2 yaitu T helper tipe 2 sel limfosit. Peradangan tipe 2 ini berkaitan dengan profil sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-14 serta sel inflamasi seperti eosinophil, sel mast, basophil, limfosit, T helper tipe 2, dan IgE. Sel epitel juga berperan dalam terjadinya peradangan tipe 2 melalui sitokin IL-25, IL-33, dan limfopoietin stroma timus (John, 2015). Inflamasi tipe 2 ditandai dengan adanya alergi, gangguan eosinofilik, dan infeksi parasit. Ketika saluran napas terpapar alergen, alergen yang masuk akan ditangkap sel dendritik dan dipresentasikan ke sel T CD4⁺. Sel dendritik termasuk sel imun spesifik yang menggunakan sistem MHC *class 2* untuk memediasi respons sel T *helper* terhadap protein asing atau alergen. Sitokin dihasilkan oleh sel epitel dapat membantu sel dendritik dalam mengaktivasi sel T CD4⁺ menjadi IL-4 yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel Th2. Sitokin yang terkait dengan sel Th2 dapat menyebabkan eosinophilia saluran napas (IL-5), metaplasia sel goblet (IL-4 dan IL-13), dan adanya hiperresponsif saluran napas (IL-13). *Innate lymphoid type 2 cell* (ILC 2) bertanggungjawab dalam pathogenesis peradangan pada saluran napas dengan mengaktivasi *protease containing allergen* yang akan merangsang pembentukan IL-33. Sel Limfoid bawaan ILC2 yang diaktifkan oleh IL-25, IL-33 dapat menghasilkan IL-9 yang memfasilitasi terjadinya metaplasia sel goblet dan pertumbuhan sel mast. ILC2 dapat membantu sintesis IgE poliklonal dengan mensekresi IL-4 (Bart *et al.*, 2019; Yudhawati *et al.*, 2017).

3. Obat Anti Asma

3.1. Agen Bronkodilator. Mekanisme kerjanya dengan menargetkan reseptor beta-2 yang berpasangan dengan G-protein di saluran napas. Ketika reseptor beta-2 diaktifkan, otot polos akan mengalami relaksasi sehingga melancarkan aliran udara. Bronkodilator kerja pendek memiliki waktu paruh 3 hingga 6 jam sedangkan bronkodilator kerja lama memiliki waktu paruh 18 hingga 24 jam.

3.1.1. Agonis β 2- adrenergik. Obat β -agonis bekerja mengikat reseptor β - adrenergik pada bronkiolus. Reseptor ini berinteraksi dengan G-protein yang akan mengaktifkan adenilat siklase. Aktivasi ini akan meningkatkan cAMP intraseluler yang kemudian dapat menurunkan kandungan kalsium dan mengaktifkan protein kinase A sehingga terjadi relaksasi otot polos. Obat β -agonis kerja pendek yang sering digunakan yaitu albuterol MDI (Metered-dose Inhaler). Sedangkan obat β - agonis

kerja panjang yang sering digunakan yaitu salmeterol dan formoterol (Sharma et al., 2022).

3.1.2. Antagonis muskarinik. Obat antikolinergik juga memiliki 2 kelas obat yaitu obat durasi efek kerja pendek dan kerja panjang. Mekanisme kerjanya dengan mengikat dan memblokir sinyal saraf dari reseptor muskarinik parasimpatis M₁, M₂, dan M₃. Pemblokiran reseptor ini menyebabkan penurunan gangguan bronkokonstriksi, sekresi mukus, dan edema pada lapisan mukosa (Sharma et al., 2022).

3.1.3. Metilxantin. Teofilin merupakan contoh dari obat golongan metilxantin yang bekerja mengurangi produksi dan pelepasan sinyal pro-inflamasi seperti TNS- α dan leukotriene, efektif mengurangi peradangan, dan bertindak sebagai antagonis reseptor adenosin langsung nonspesifik yang mengarah ke terjadinya relaksasi otot polos dan pelebaran bronkiolus sehingga mengurangi obstruksi jalan napas.

3.2. Kortikosteroid. Mekanisme kerja obat-obatan kortikosteroid yaitu mengurangi respon inflamasi dari sistem kekebalan dan mengurangi hiperresponsif jalan napas dengan menghambat produksi dan pelepasan mediator kemotaktik dan molekul adhesi epitel yang diperlukan untuk ekstrasvasasi sel imun ke saluran napas. Obat kortikosteroid memblokir enzim fosfolipase- A₂ sehingga pembentukan mediator peradangan prostaglandin dan leukotrien dari asam arakidonat tidak terjadi. Kortikosteroid juga menghambat mekanisme alergen melalui IgE dan menyebabkan degranulasi sel mast. Selain itu, obat kortikosteroid juga berfungsi mengurangi kelangsungan hidup sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit T, sel mast, dan sel dendritik. Obat yang biasanya digunakan yaitu kortikosteroid inhalasi seperti beclometason, nebula budesonide, flunisolide, fluticasone, dan mometasone.

3.3. Penstabil sel mast. Kromolin merupakan obat antiasma yang memiliki mekanisme sebagai penstabil sel mast. Kromolin dapat menghambat respons sensori C terhadap iritan kapsasin, menghambat refleksi akson pada asma, dan menghambat pelepasan sitokin dan sel T serta mediator asma lainnya. Kromolin juga mampu menghambat kanal ion kalsium, menghambat refleksi neuronal yang timbul karena reseptor iritan pada syaraf sensori. serta menghambat pelepasan sitokin dari beberapa sel inflamasi seperti sel T dan eosinofil (Nugroho, 2009).

3.4. Antagonis reseptor leukotriene & inhibitor sintesis leukotriene. Golongan ini merupakan kelas baru dalam pengobatan asma. Mekanismenya menghasilkan kombinasi dari agen bronkodilator dan efek antiinflamasi. Contoh obat dari kelas ini yaitu montelukast dan zafirlukast, kedua obat ini memiliki mekanisme sebagai antagonis reseptor leukotrien. Montelukast dimetabolisme oleh CYP 3A4 sedangkan zafirlukast dapat menghambat sitokrom P450 isoenzim CYP2C9 dan CYP3A (Dempsey, 2000). Obat yang memiliki mekanisme sebagai inhibitor sintesis leukotriene contohnya zileuton. Mekanismenya dengan menghambat aktivitas 5-lipoksigenase (Thomas Scow et al., 2007).

3.5. Antibodi monoclonal anti IgE. Obat yang memiliki mekanisme sebagai antibody monoclonal anti IgE yaitu omalizumab. Omalizumab merupakan antibody monoclonal anti IgE yang dikembangkan melalui teknologi hybridoma. Selektif berikatan dengan dua domain Cε3 dari IgE manusia membentuk kompleks imun anti-IgE yang nantinya dapat menghambat mekanisme seluler dalam patofisiologi asma (Pelaia *et al.*, 2018).

3.6. Inhibitor Fosfodiesterase-4. Roflumilast merupakan salah satu contoh inhibitor fosfodiesterase-4 oral dimana mekanismenya dapat mengurangi inflamasi dan menghambat pemecahan cAMP. Penggunaannya perlu kombinasi dengan golongan agen bronkodilator kerja lama. Roflumilast memiliki kemampuan melemahkan bronkokonstriksi yang diinduksi alergen FEV1 pada pasien asma (Bardin *et al.*, 2015).

B. Jintan Hitam

1. Klasifikasi Jintan Hitam

Klasifikasi tanaman Jintan Hitam menurut Plantamor, 2023 sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Magnoliidae
Ordo	: Ranunculales
Familia	: Ranunculaceae

Genus : *Nigella*
 Spesies : *Nigella sativa* L.

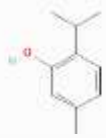
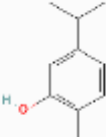
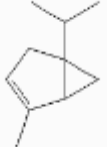
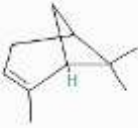


Gambar 1 Biji Jintan Hitam (*Mountainhills*, 2016)


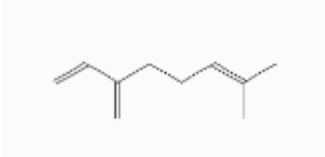
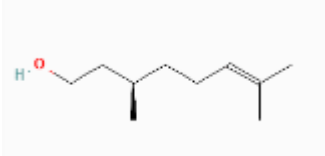
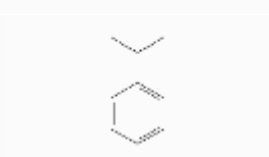
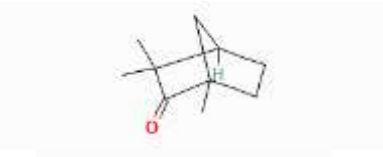
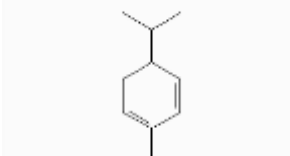
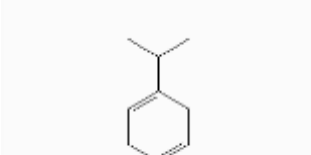
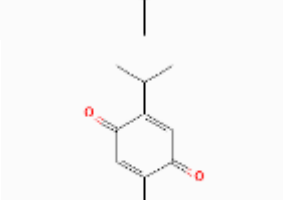
2. Kandungan Kimia

Jintan hitam mengandung berbagai senyawa kimia yang diantaranya sebagai antiasma. Kandungan senyawa kimia pada jintan hitam ditunjukkan pada tabel 1.

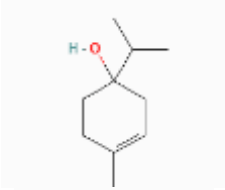
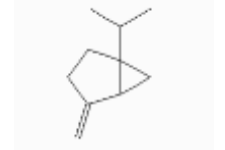

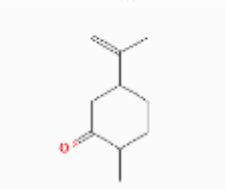

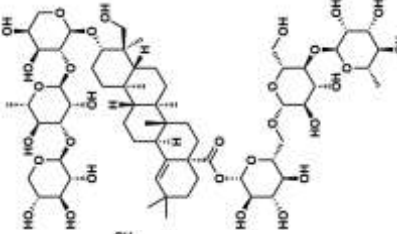
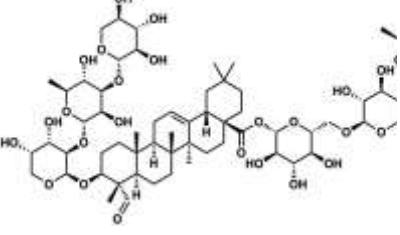
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
A	Golongan Terpenoid	
A1	Monoterpenoid	
1	m-Thymol	
2	Carvacrol	
3	Alpha-Thujene	
4	Alpha-Pinene	

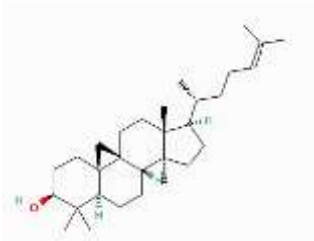
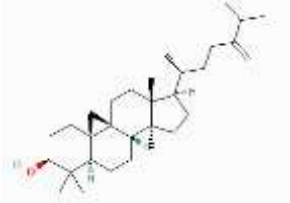


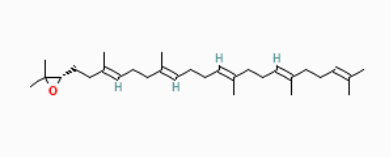
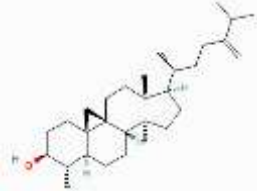
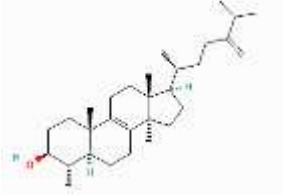
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
5	Beta-Pinene	
6	Beta-Myrcene	
7	(+)-Citronellol	
8	p-Cymene	
9	Fenchone	
10	alpha-Phellandrene	
11	gamma-Terpinene	
12	Thymoquinone	

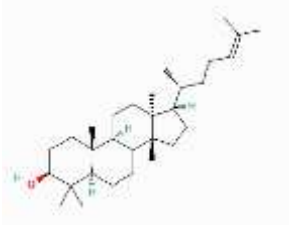
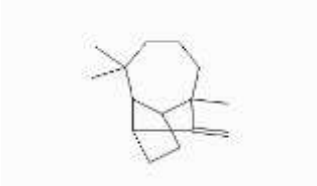

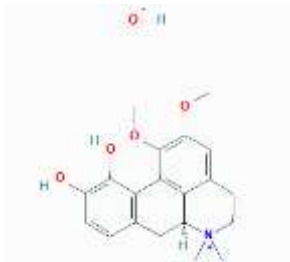

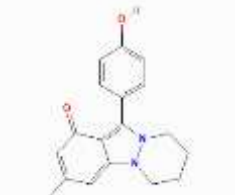
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
13	4-Terpineol	
14	4(10)-Thujene	
15	Carvone	
16	Dihydrocarvone	
17	4-Methoxythujane	
A2	Diterpenoid	
1	Sativoside A	
2	Sativoside B	





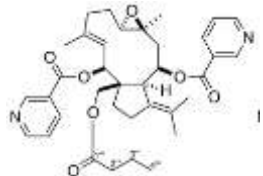
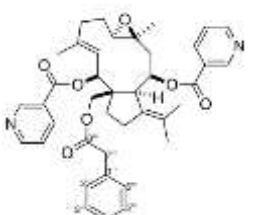

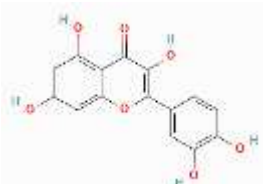
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
A3	Triterpenoid	
1	Cycloartenol	
2	24-Methylenecycloartan-3beta-ol	
3	beta-Amyrin	
4	Taraxerol	
5	(S)-2,3-Epoxysqualene	
6	Cycloeucalenol	
7	Obtusifoliol	

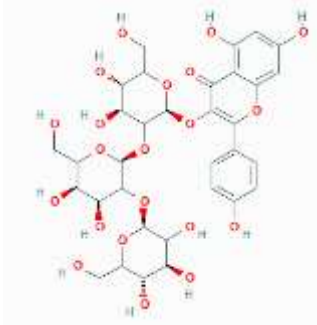

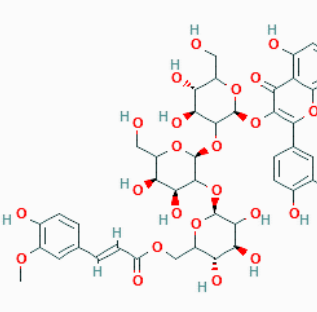
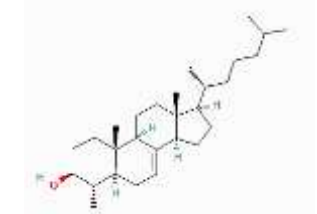
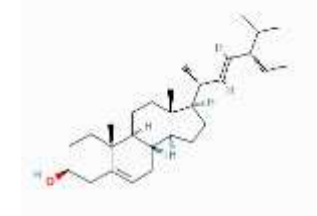
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
8	(-)-Butyrospermol	
A4	Sesquiterpenoid	
1	Longifolene	
A4	Sesquiterpenoid	
2	alpha-Longipinene	
B	Alkaloid	
1	Fuzitine	
2	Nigellicine	
3	Nigellidine	

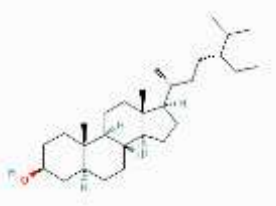
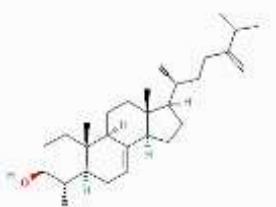
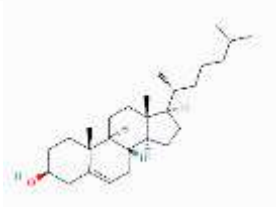

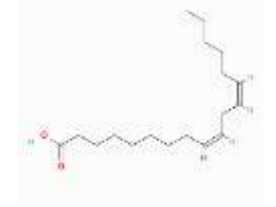
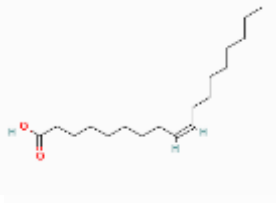
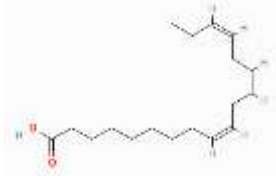
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
4	Nigellimine	
5	Nigeglanine	
6	Nigellidine 4-O-sulfite	
7	14,20-Dimethylheptacosanol	
8	Nigellamine A4	
9	Nigellamine A5	
10	Nigellimine N-oxide	
C	Flavonoid	
1	Quercetin	

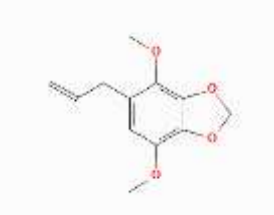
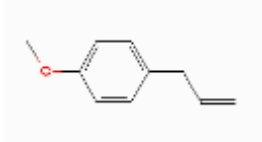
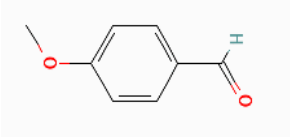
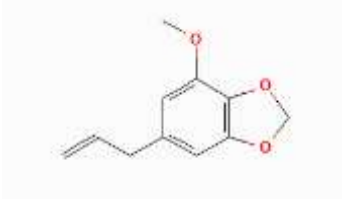
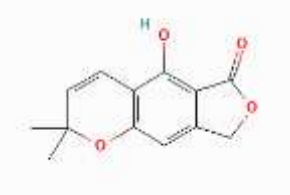
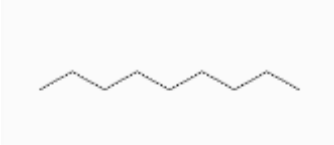
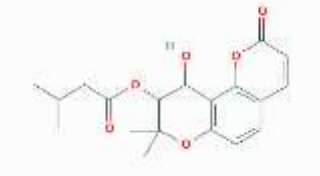
Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

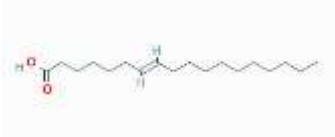
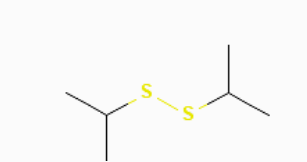
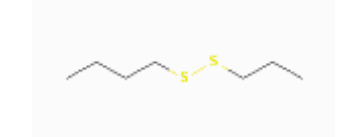
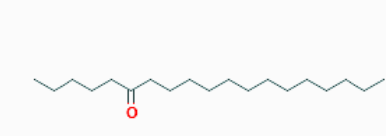
No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
2	Kaempferol 3-glucosyl-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside	
3	Quercetin 3-glucosyl-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside	
4	Quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside	
D Steroid		
1	Lophenol	
2	Stigmasterol	

Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
3	(3beta,5alpha)-Stigmastan-3-ol	
4	Gramisterol	
5	Cholesterol	
E Asam Lemak		
1	Lauric acid	
2	Linoleic acid	
3	Oleic acid	
4	alpha-Linolenic acid	

Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
F Fenilpropanoid		
1	Apiol	
2	Estragol	
G Senyawa Lain		
1	Anisaldehyde	
2	Myristicin	
3	Salfredin B11	
4	Nonane	
5	Junosmarin	

Tabel 1. Kandungan Senyawa Kimia Jintan Hitam (Pubchem, 2023)		
No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
6	7-Octadecenoic acid	
7	Bis(1-methylethyl) disulfide	
8	Butyl propyl disulfide	
9	6-Nonadecanone	

3. Aktivitas Farmakologi

Dalam pengobatan tradisional, minyak dan biji jintan hitam sudah banyak digunakan sebagai obat alami untuk mengatasi berbagai jenis penyakit, salah satunya asma (Junemann, 1998). Banyak aktivitas antiinflamasi pada tanaman *Nigella sativa* dengan komponen utamanya *thymoquinone* seperti efek pada enzim COX, iNOS, dan 5-LPO serta sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 (Kwang *et al*, 2006).

Salah satu komponen dalam mekanisme penyakit asma yaitu kemampuan sel mast untuk melepaskan histamin dalam proses peradangan. *Nigella sativa* efektif menghambat pelepasan histamin oleh sel mast. Salah satu komponen utama *Nigella sativa* yaitu *Thymoquinone*, mekanismenya yaitu mampu melemahkan respons peradangan pada sel mast yang teraktivasi dengan memblokir transkripsi dan produksi TNF- α melalui modulasi faktor transkripsi proinflamatori NF-Kb (El Gazzar *et al.*, 2006). *Thymoquinone* juga dapat menghambat pembentukan leukotrien dalam darah manusia melalui mekanisme penghambatan 5-lipoxygenase dan leukotriene pada aktivitas sintase C4 (Mansour & Tornhamre, 2004).

Penelitian secara *in vivo* dengan mencit model asma yang disensitisasi dengan OVA secara intraperitoneal selama 2 kali dalam 3

minggu dan secara inhalasi selama 3 kali seminggu dalam 6 minggu kemudian diberikan ekstrak jinten hitam. Variasi konsentrasi dosis yaitu 1,2 g; 2,4 g; dan 4,8 g/kgBB/hari diberikan selama 9 minggu diperoleh hasil bahwa pemberian jinten hitam dapat mencegah penebalan epitel bronkus dengan dosis efektif 2,4 g/kgBB/hari dan meningkatkan lingkaran lumen bronkial dengan dosis efektif 4,8 g/kgBB/hari (Sriwahyuni et al., 2010).

Penghambatan penebalan epitel bronkus dan peningkatan ukuran keliling lumen bronkus menunjukkan dampak dari pemberian ekstrak jinten hitam yang diberikan bersamaan dengan sensitisasi alergen ovalbumin. Salah satu kandungan dari jinten hitam yaitu *Thymoquinone* dapat menghambat sitokin pro inflamasi, tromboksan B₂, dan leukotriene B₄ dengan mengalihkan jalur siklooksigenase dan 5-lipooksigenase dari metabolisme asam arakidonat (El Gazzar et al., 2006). Selain itu, juga dapat menurunkan terjadinya hiperreaktivitas bronkus dan *airway remodelling*, serta terjadinya hiperplasia sel goblet (Sriwahyuni et al., 2010).

C. Jahe Merah

1. Klasifikasi Jahe Merah

Klasifikasi tanaman Jahe merah menurut *Integrated Taxonomic Information System*, 2023 sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Familia	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> Rosc. var. rubrum



Gambar 2 Tanaman Jahe Merah (Masita Harun, 2023)

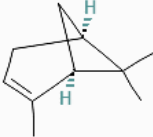
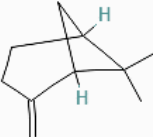
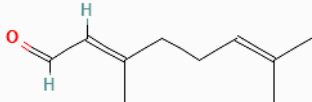



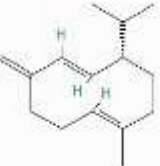
2. Kandungan Kimia

Jahe merah mengandung berbagai senyawa kimia yang diantaranya sebagai antiasma. Kandungan senyawa kimia pada jinten hitam ditunjukkan pada tabel 2.


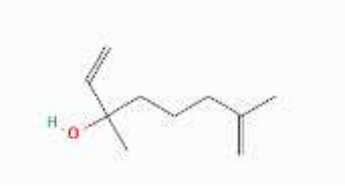
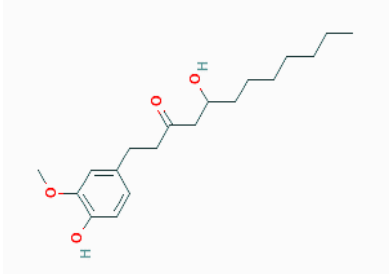
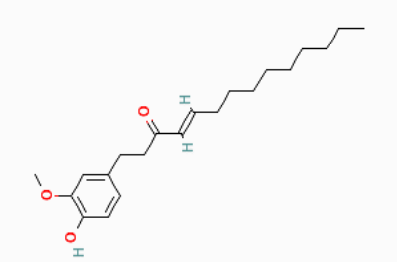
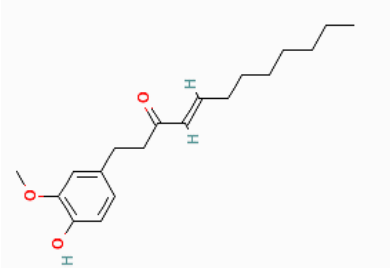
Tabel 2. Kandungan Senyawa Kimia Jahe Merah (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
A	Terpenoid	
A1	Monoterpen	
1	(-)-Camphor	
2	Camphene	
3	alpha-Terpinolene	
4	alpha-Pinene	


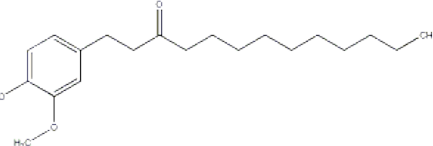
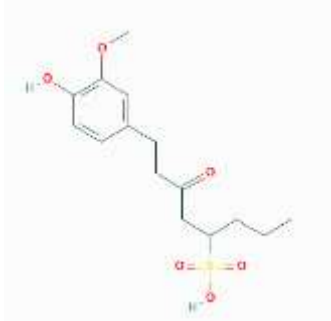
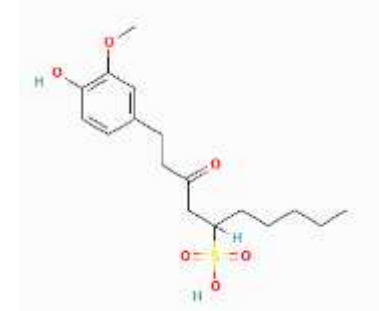
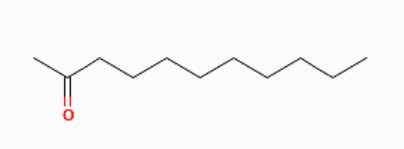
Tabel 2. Kandungan Senyawa Kimia Jahe Merah (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
5	1R,5R-(+)-alpha-Pinene	
6	beta-Pinene	
7	trans-Citral	
8	4(10)-Thujene	
A2	Sesquiterpen	
1	alpha-Cedrene	
2	alpha-Farnesene	
3	(-)-Germacrene D	

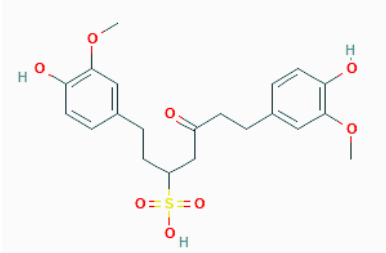
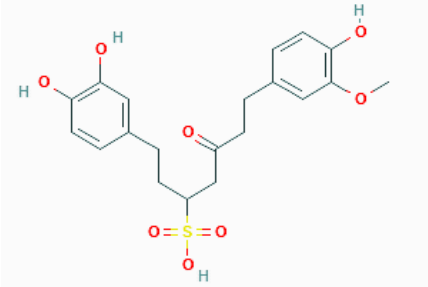
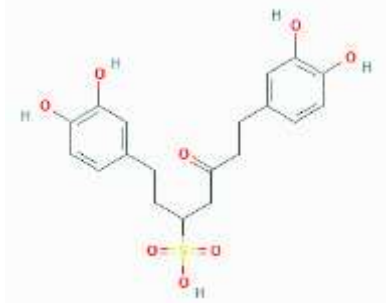
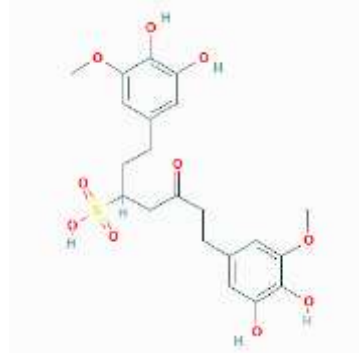
Tabel 2. Kandungan Senyawa Kimia Jahe Merah (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
4	(+)-Cyclosativene	
5	alpha-Linalool	
B Senyawa Fenolik		
1	(S)-8-Gingerol	
2	10-Shogaol	
3	[8]-Shogaol	

Tabel 2. Kandungan Senyawa Kimia Jahe Merah (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
4	[7]-Paradol	
5	[9]-Paradol	
6	4-Gingesulfonic acid	
7	6-Gingesulfonic acid	
C	Senyawa Lain	

Tabel 2. Kandungan Senyawa Kimia Jahe Merah (Pubchem, 2023)

No	Golongan dan Nama Senyawa	Struktur Senyawa
2	Shogasulfonic acid A	
3	Shogasulfonic acid B	
4	Shogasulfonic acid C	
5	Shogasulfonic acid D	

3. Aktivitas Farmakologi

Jahe banyak digunakan sebagai etnomedisin oleh masyarakat Indonesia. Jahe merah memiliki berbagai senyawa dalam aktivitas antiasma dengan senyawa utama yaitu 6-shogaol, 6-gingerol, dan 8-gingerol yang memiliki mekanisme mengendurkan otot polos pada saluran napas secara akut (Townsend *et al*, 2013). Penelitian Yocum *et*

al (2020) menggunakan tikus yang diberikan ekstrak jahe secara intraperitoneal 2 kali sehari kemudian diamati setelah 10 hari. Hasil penelitian diperoleh bahwa senyawa 6-shogaol pada jahe dapat menghambat aktivitas fosfodiesterase. Secara *in vitro*, 6-shogaol dapat menghambat proinflamasi sitokin yang memproduksi sel CD4. Peradangan paru-paru yang diinduksi sel Th2 ditandai dengan terjadinya penurunan jumlah limfosit dan eosinofil serta konsentrasi IL-4 di paru-paru. Senyawa 6-shogaol juga dapat menekan induksi pensinyalan NF-Kb dan sitokin proinflamasi seperti IL-2, TNF- α , IFN- γ yang dilepaskan sel CD4 (Yocum et al., 2020). Efek ekstrak jahe serupa dengan budesonid, dengan kelebihan jahe sebagai komponen alam yang tidak memiliki efek samping seperti obat kimia (Kardan et al., 2019). Sel inflamasi seperti eosinofil juga berperan penting dalam terjadinya asma kronik. Senyawa shogaol dan gingerol dalam tanaman jahe dapat menghambat sel eosinofil. Sitokin lain yang berperan dalam terjadinya asma dan eosinofilia yaitu IL-4, IL-5, dan IL13, IL-5 berperan dalam menghambat perkembangan sel eosinofil (Kim et al., 2021). Sel mast seperti Ig-E menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, dan β -hexosaminidase yang berperan dalam patofisiologi asma, shogaol dan gingerol dapat mengurangi degranulasi sel tersebut sehingga menghasilkan efek antiasma.

D. Protein Target Obat Terapi Asma

Protein target obat terapi asma dapat dilihat pada *Websserver Drug Central* sebagai berikut:

Tabel 3. Nama-nama protein target obat asma (DrugCentral, 2023)

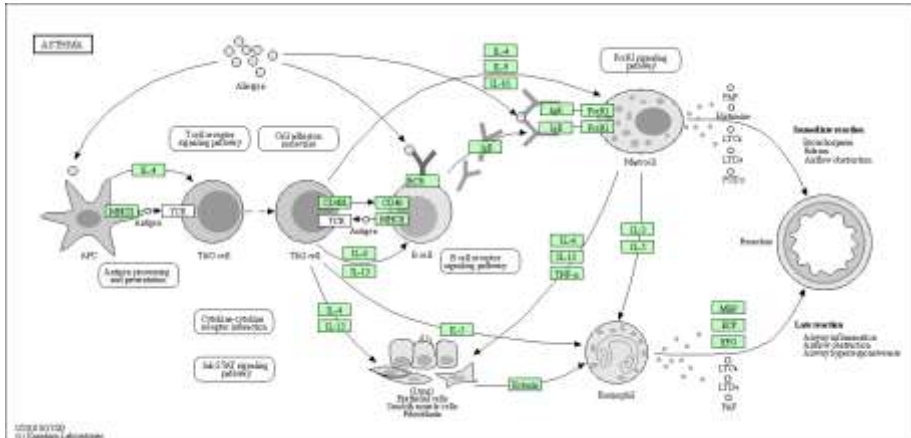
No	Nama Generik	Protein Target
1	Theophylline	<i>cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase 3A (PDE3A), cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A (PDE4A), Adenosine receptor A1 (ADORA1), Adenosine receptor A2b, Adenosine receptor A2a (ADORA2A)</i>
2	Terbutaline, Salmeterol, Levosalbutamol, Indacaterol, Orciprenaline, Bitolterol, Formoterol, Vilanterol, Reproterol, Tulobuterol, Salbutamol, Fenoterol, Olodaterol	<i>Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2)</i>
3	Zileuton	<i>Arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5)</i>
4	Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast	<i>Cysteinyl leukotriene receptor 1 (CYSLTR1)</i>

Tabel 3. Nama-nama protein target obat asma (DrugCentral, 2023)

No	Nama Generik	Protein Target
5	Prednisolon, Prednisone, Ciclesonide, Triamcinolone, Desonide, Dexamethasone, Methylprednisolone, Triamcinolone acetonide, Flunisolide, Mometasone furoate, Fluticasone propionate, Betamethasone, Triamcinolone diacetate, Betamethasone Hydrocortisone succinate, Cortisone acetate, Beclometasone dipropionate, Budesonide, Hydrocortisone, Hydrocortisone acetate, Fluticasone furoate	<i>Glucocorticoid receptor (NR3C1)</i>
6	Norepinephrine	<i>Alpha-2C adrenergic receptor (ADRA2C), Alpha-1A adrenergic receptor (ADRA1A), Alpha-1D adrenergic receptor (ADRA1D), Alpha-1B adrenergic receptor (ADRA1B), Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2), Alpha-2A adrenergic receptor (ADRA2A), Beta-1 adrenergic receptor (ADRB1)</i>
7	Mepolizumab, Reslizumab	<i>Interleukin-5 (IL5)</i>
8	Tiotropium bromide, Umeclidinium, Ipratropium, Pilocarpine, Methacholine, Acridinium bromide	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M3 (CHRM3)</i>
9	Diprophylline	<i>cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase 3A (PDE4A), cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4B (PDE4B)</i>
10	Dupilumab	<i>Interleukin-4 receptor subunit alpha (IL4RA)</i>
11	Diethylcarbamazine	<i>Nematode GABA-A receptor</i>
12	Omalizumab	<i>Immunoglobulin heavy constant epsilon (IGHE)</i>
13	Epinephrine	<i>Alpha-1D adrenergic receptor (ADRA1D), Alpha-1B adrenergic receptor (ADRA1B), Alpha-2A adrenergic receptor (ADRA2A), Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2), Alpha-1A adrenergic receptor (ADRA1A), Alpha-2B adrenergic receptor (ADRA2B), Alpha-2C adrenergic receptor (ADRA2C)</i>
14	Benralizumab	<i>Interleukin-5 receptor subunit alpha (IL5RA)</i>
15	Tezepelumab	<i>Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)</i>
16	Betaxolol	<i>Beta-1 adrenergic receptor (ADRB1)</i>
17	Progesteron	<i>Progesteron receptor (PGR)</i>
18	Chlorphenamine, Bilastine, Olopatadine, Loratadine, Levocetirizine, Azelastine, Fexofenadine, Rupatadine, Mepyramine, Dexchlorpheniramine, Histamine	<i>Histamin H1 receptor (HRH1)</i>
19	Oxymorphone	<i>Mu-type opioid receptor (OPRM1), Kappa-type opioid receptor (OPRK1), Delta-type opioid receptor (OPRD1)</i>

Tabel 3. Nama-nama protein target obat asma (DrugCentral, 2023)

No	Nama Generik	Protein Target
20	Roflumilast	<i>cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A (PDE4A), cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4B (PDE4B), cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4C (PDE4C), cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4D (PDE4D)</i>
21	Glycopyrronium bromide	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M1 (CHRM1), Muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2), Muscarinic acetylcholine receptor M3 (CHRM3), Muscarinic acetylcholine receptor M4 (CHRM4), Muscarinic acetylcholine receptor M5 (CHRM5)</i>
22	Rabeprazole	<i>Potassium-transporting ATPase alpha chain 1 (ATP4A)</i>
23	Nortriptyline	<i>Sodium-dependent serotonin transporter (SLC6A4), Sodium-dependent noradrenaline transporter (SLC6A2)</i>
24	Ketoprofen	<i>Prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), Prostaglandin G/H synthase 1 (PTGS1)</i>
25	Liothyronine	<i>Thyroid hormone receptor alpha (THRA), Thyroid hormone receptor beta (THRB)</i>
26	Cevimeline	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M1 (CHRM1), Muscarinic acetylcholine receptor M3 (CHRM3)</i>
27	Fentanyl, Codeine, Dextropropoxyphene	<i>Mu-type opioid receptor (OPRM1)</i>
28	Naltrexone	<i>Delta-type opioid receptor (OPRD1), Kappa-type opioid receptor (OPRK1), Mu-type opioid receptor (OPRM1)</i>
29	Paclitaxel	<i>Tubulin beta chain (TUBB), Tubulin beta-1 chain (TUBB1), Tubulin beta-2A chain (TUBB2A), Tubulin beta-2B chain (TUBB2B), Tubulin beta-3 chain (TUBB3), Tubulin beta-4A chain (TUBB4A), Tubulin beta-4B chain (TUBB4B), Tubulin beta-6 chain (TUBB6), Tubulin beta-8 chain (TUBB8)</i>
30	Hydrochlortiazid, Chlorothiazide	<i>Solute carrier family 12 member 3 (SLC12A3)</i>
31	Pseudoephedrine	<i>Sodium-dependent noradrenaline transporter (SLC6A2)</i>
32	Doxapram	<i>Potassium channel subfamily K member 3 (KCNK3), Potassium channel subfamily K member 9 (KCNK9)</i>
33	Bupivacaine	<i>Sodium channel protein type 4 subunit alpha (SCN5A)</i>



Gambar 3 Jalur *pathway* Asma (KEGG, 2023)

Asma merupakan penyakit multiseluler yang melibatkan berbagai sel seperti eosinofil, basofil, sel mast, dan sel CD4 T-*helper*. Proses inflamasi pada sel-sel tersebut berkaitan dengan hipersekresi mukus, *airway remodelling*, dan *airway hyper-responsiveness*. Komponen penting pada jalur terjadinya asma yaitu adanya inisiasi sel epitel, sel dendritik, dan makrofag pada saluran napas yang menanggapi substansi dari luar seperti polutan, virus, maupun alergen. Respons awal ini ditransmisikan ke berbagai sel seperti sel T, sel B, dan sel mast dengan mengaktifasi sel struktural saluran napas seperti sel otot polos, sel goblet mukus, dan fibroblast (Yudhawati *et al.*, 2017).

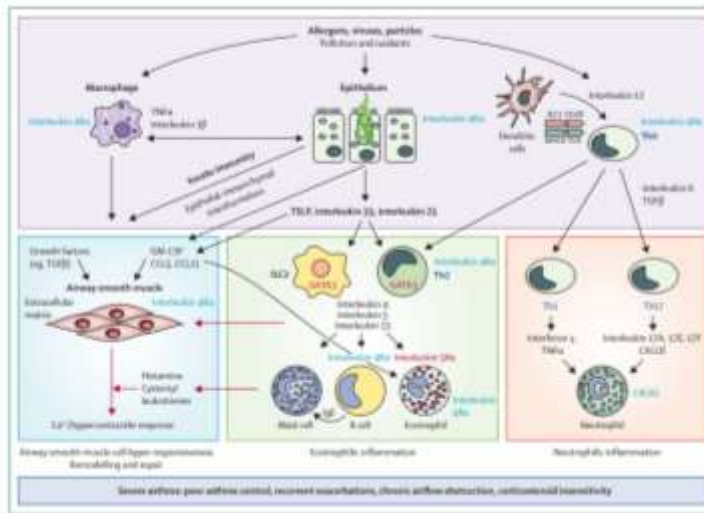
Jalur *pathway* asma seperti ditunjukkan gambar 3 pada KEGG melibatkan beberapa protein target yang diprediksi memiliki target kerja pada senyawa tanaman jantan hitam maupun jahe. Adanya stimulus lingkungan atau alergen dapat mengaktifasi sel epitel yang memicu pelepasan berbagai sitokin. Mediator inflamasi ini yang menyebabkan hipersekresi mukus, *airway remodelling*, dan *airway hyper-responsiveness*. Alergen akan dikenali oleh APC terutama sel dendritik. Sel dendritik menggunakan MHC II untuk memediasi respons sel T *helper* terhadap protein asing. Sel dendritik ini diperlukan untuk diferensiasi sel T *helper* termasuk sel Th2. Aktivasi sel Th2 oleh TSLP, IL-25, dan IL-33 di epitelium yang diinduksi substansi dari luar seperti lipopolisakarida, polutan, dan virus. Kemudian sel Th2 mengeluarkan IL-4, IL-5, dan IL-13 di submukus bronkus pada penderita asma. IL-4 dan IL-13 bermigrasi ke sel B dan memediasi terbentuknya IgE. IL-4 juga mengatur peningkatan dan penurunan tingkat afinitas IgE. IgE mempunyai 2 reseptor yaitu FcεRI yang merupakan reseptor afinitas

tinggi biasanya ditemukan pada sel mast dan basofil, serta FcεRII yang merupakan reseptor afinitas rendah, biasanya terdapat pada sel epitel, sel B, dan sel myeloid. Antigen yang terikat pada IgE dan FcεRI akan merangsang sel mast untuk membantu dalam memproduksi berbagai mediator inflamasi seperti histamin, leukotrien (LTC₄ dan LTD₄), PAF, dan PGD₂. Mediator ini dikeluarkan dalam waktu beberapa menit setelah paparan antigen setelah interaksi antara degranulasi sel mast dan antigen sehingga menyebabkan reaksi langsung (*early phase reaction / immediate reaction*) dari penyakit asma seperti bronkospasme, edema, dan *airflow obstruction*.

Reseptor IL-4 dan IL-13 juga mengatur molekul adesi sel vaskular pada sel endotel sehingga dapat memfasilitasi transmigrasi sel eosinofil, sel limfosit T, monosit, dan basophil. Efek IL-13 pada asma yaitu meningkatkan diferensiasi sel goblet, aktivasi fibroblast, hiperresponsif bronkus, dan sintesis pada sel B menjadi IgE. Reseptor IL-5 diproduksi oleh sel Th2 dan ILC2s, merupakan sitokin yang secara khusus ditargetkan pada sel eosinofil. Bersama dengan eotaxin, IL-5 meningkatkan sitotoksitas pada eosinofil untuk melepaskan produk sitotoksik seperti protein MBP, ECP, EPO, LTC₄, LTD₄, dan PAF yang berkontribusi pada kerusakan epitel saluran napas, hipersekresi lendir dari sel goblet, hiperresponsivitas bronkial, dan *airway hyperresponsiveness*. Reaksi ini terjadi 2 – 6 jam setelah adanya paparan dan bisa berlangsung sampai 48 jam (*late phase reaction*) (Yudhawati *et al.*, 2017).

Jalur *pathway* asma dari KEGG dapat dijabarkan melalui jalur persinyalan Interleukin, jalur persinyalan 5-Lipoxygenase, jalur Prostaglandin D₂, jalur *Cyclic 3'5'-Adenosine Monophosphate* (cAMP), dan jalur Glukokortikoid. Protein-protein yang ada pada jalur tersebut saling berinteraksi seperti ditunjukkan pada Tabel 4.

1. Interleukin Pathway



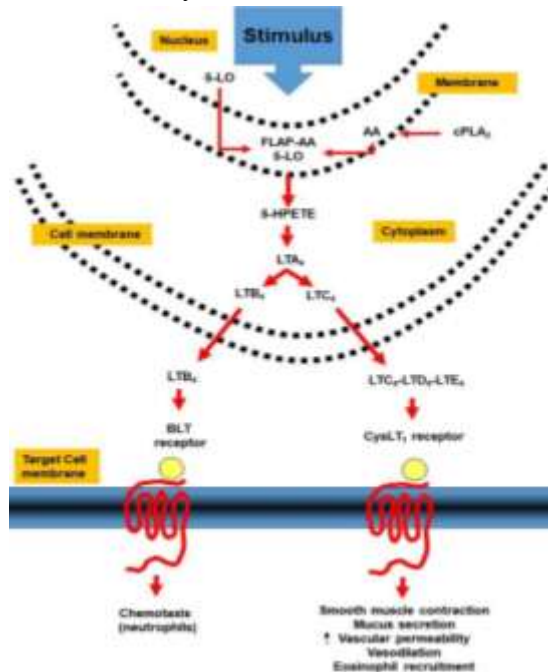
Gambar 4 Interleukin pathway (Chung, 2015)

Interleukin (ILs) berperan penting dalam tingkat keparahan asma terutama IL-4, IL-5, dan IL-13 (Parulekar et al., 2018). Interaksi faktor lingkungan dan respons imun inflamasi terjadi di sel epitel, sel makrofag, dan sel dendritik. Kemudian terjadi pelepasan TSLP, IL-33, dan IL-25. STAT6 kemudian menginduksi GATA3 untuk memediasi banyak sitokin proinflamasi asma seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 yang dapat mengubah isotipe sel B sehingga IgE dapat masuk ke sel mast dan terjadi peningkatan afinitas pada reseptor IgE. Interleukin-4R α dapat memblokir jalur interleukin-4 dan interleukin-13 pada sel eosinofil dengan menekan interleukin-4 dan interleukin-13 untuk menginduksi ekspresi kemokin seperti CXCL1, CXCL3, CCL2, dan CCL11 (eotaxin-1) sedangkan interleukin-5 bersama dengan CCL11 (eotaxin-1) memobilisasi eosinofil untuk melepaskan produk sitotoksik yang berperan dalam kerusakan epitel saluran napas, hipersekresi di sel goblet, hiperresponsivitas bronkial, serta gangguan silia. Eosinofil juga mengeluarkan berbagai leukotrien seperti LTC₄, LTD₄, dan LTE₄ (Chung, 2015).

Aktivasi sel Th1 dan Th17 juga menjadi ciri asma yang berkontribusi pada peradangan neutrofilik. Sel Th1 menghasilkan interferon- γ (INF- γ) dan TNF α sedangkan sel Th17 menghasilkan IL-17A, IL-17E, IL-17F, dan CXCL8. Kemudian menghasilkan target molekuler pada sel neutrofil yaitu CXCR2. Sehingga terapi pengobatan asma dapat menargetkan pensinyalan sel mediator ini (Athari, 2019). Pada sel otot polos, TNF α berperan dalam aktivasi makrofag dibantu *innate immune*

cytokines yaitu interleukin-1 menghasilkan berbagai mediator yang berkontribusi terhadap hiperresponsivitas bronkus dan obstruksi udara (Chung, 2015).

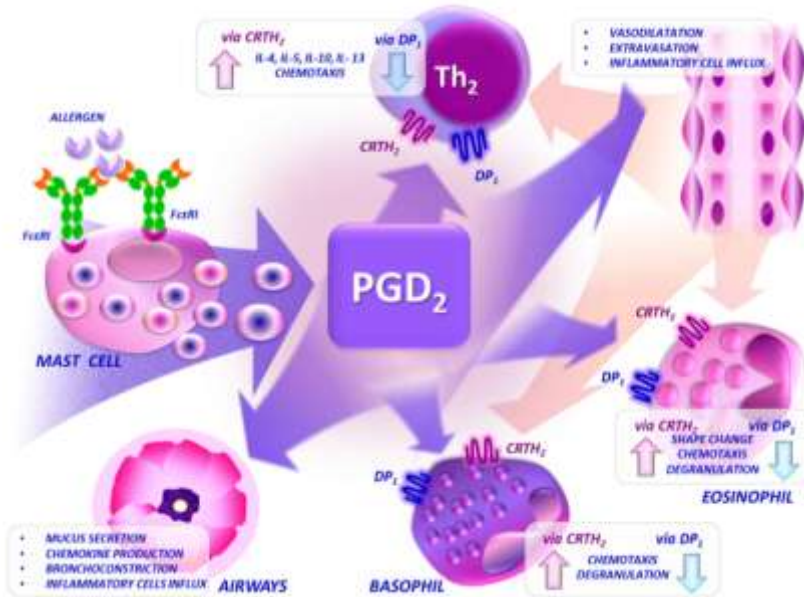
2. 5-Lipoxygenase Pathway



Gambar 5. 5-Lipoxygenase Pathway (Bruno et al., 2017)

5-lipoksigenase disintesis dan dilepaskan pada saluran napas saat terjadinya reaksi asma. 5-lipoksigenase dimetabolisme asam arakidonat menghasilkan leukotrien yang memediasi bronkokonstriksi dan inflamasi dalam patofisiologi penyakit asma (Bruno et al., 2017). 5-lipoksigenase (5-LO) merupakan enzim esensial yang dihasilkan asam arakidonat untuk menghasilkan leukotrien (LTs) bersama dengan pengaktifan protein 5-LO yaitu FLAP. Enzim 5-LO mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi 5(S) asam hidroperoksieikosatetraenoat (5-HPETE) dan leukotriene A₄ (LTA₄). Selain itu, LTA₄ bisa diubah menjadi LTB₄ melalui katalisis hidrolase LTA₄ atau diubah menjadi LTC₄ melalui sintesis LTC₄ (Sanak, 2016). LTB₄ merupakan kemokin kuat untuk neutrofil, monosit, dan eosinofil. Sedangkan LTC₄ dan turunannya LTD₄ merupakan bronkokonstriktor kuat yang dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menginduksi sekresi lendir pada saluran napas. (Bruno *et al.*, 2017; Zaman *et al.*, 2006).

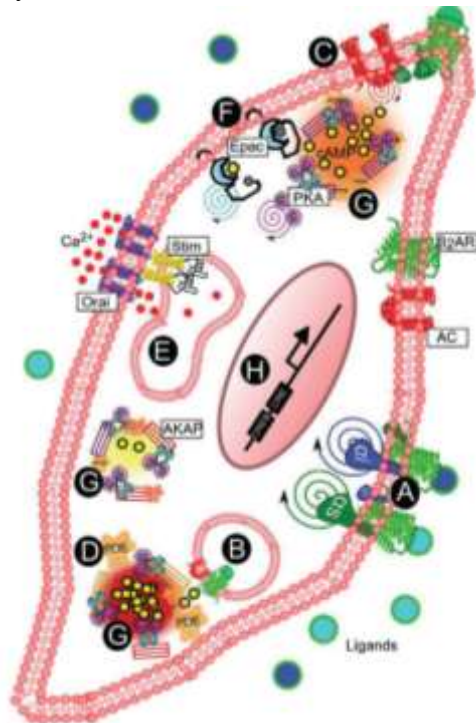
3. Prostaglandin D₂ Pathway



Gambar 6. Prostaglandin D₂ Pathway (Kupczyk & Kuna, 2017)

Prostaglandin D₂ (PGD₂) merupakan salah satu mediator inflamasi yang berasal dari asam arakidonat dan jalur COX-2. Mediator ini dihasilkan sel mast selama terjadinya reaksi inflamasi (Athari, 2019). PGD₂ melalui reseptor D-prostanoid (DP) dapat menghambat kemotaksis eosinofil, basofil, dan sel Th₂, mengurangi degranulasi basofil dan sel mast, serta menurunkan migrasi sel dendritik dan produksi sitokin inflamasi (IL-4, IL-5, dan IL-13). Jalur PGD₂ dimediasi oleh reseptor D-prostanoid (DP), CRTH₂ (DP₂), dan prostanoid tromboksan (TP). CRTH₂ berfungsi memediasi efek proinflamasi dan prostimulasi sedangkan DP berfungsi membatasi efek dari aktivitas CRTH₂ setelah terpapar PGD₂) (Kostenis E & Ulven T, 2006 dalam Kupczyk & Kuna, 2017). Jalur PGD₂ pada stimulasi alergen dapat menginduksi terjadinya vasodilatasi melalui DP dengan meningkatkan migrasi leukosit, eosinofil, dan basofil. Sedangkan via CRTH₂, PGD₂ dominan terlibat dalam aktivasi dan migrasi sel Th₂ yang nantinya akan memproduksi berbagai sitokin dan kemokin (Gyles *et al.*, 2006 dalam Kupczyk & Kuna, 2017).

4. *cAMP Pathway*

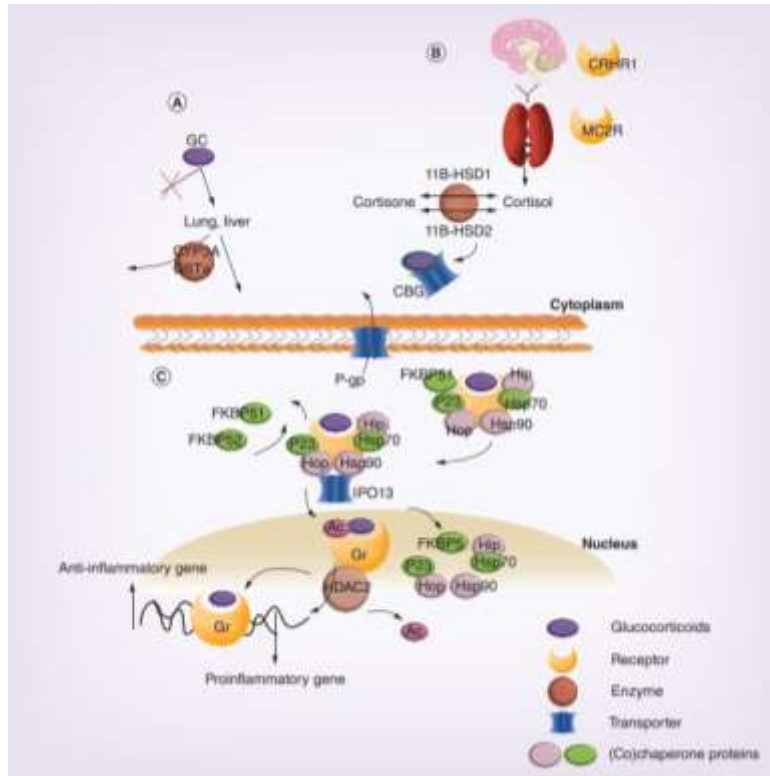


Gambar 7. cAMP Pathway (Billington & Hall, 2011)

Cyclic 3'5'-Adenosine Monophosphate (cAMP) dan *Cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP)* merupakan 2 regulator utama dalam inflamasi. cAMP merupakan regulator negatif pada sel T. Enzim fosfodiesterase (PDE) berperan dalam hidrolisis 2 regulator ini. Subtipe enzim PDE yaitu enzim PDE4 dapat menekan produksi sitokin oleh sel T pada asma. Aktivasi CD28 menginduksi reseptor *co-stimulatory* PDE4 sehingga dapat menghidrolisis cAMP, menginduksi NF- κ B, dan sebagai aktivator protein-1 (AP-1) dan NFAT, serta proliferasi dan aktivasi sel T. Obat yang biasa digunakan untuk asma yaitu golongan β 2-agonis yang bekerja dengan mengikat β 2-adrenoreseptor kemudian mengaktifasi protein G pada cAMP sehingga dapat menimbulkan efek relaksasi pada otot polos dan bronkodilatasi pada saluran napas. Reseptor β 2-adrenoreseptor berpasangan dengan Gs sebagai stimulator protein-G kemudian menginduksi enzim *adenylate cyclase (AC)* sehingga AC dapat mengkatalisis ATP menjadi cAMP. cAMP akan memfosforilasi protein kinase A (PKA) sehingga dapat mengatur protein lain yang terlibat dalam bronkodilatasi (Athari, 2019). Protein yang terlibat dalam

jalur cAMP ini yaitu ADRB2, PDE4, AKAP, Orai, Stim, dan Epac (Billington & Hall, 2011).

5. *Glucocorticoid pathway*

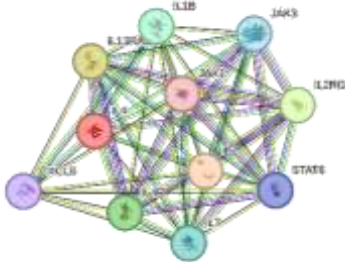
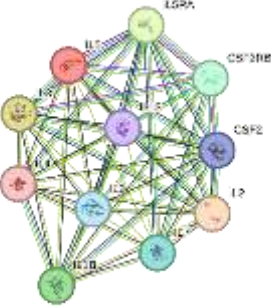
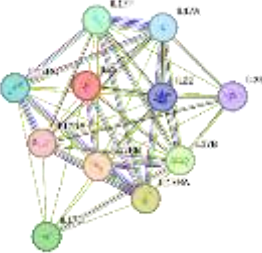


Gambar 8 *Glucocorticoid pathway* (Song *et al.*, 2017).

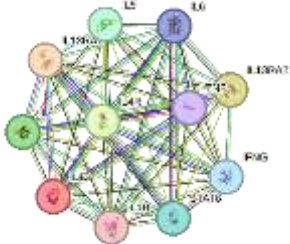
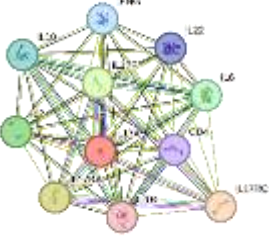
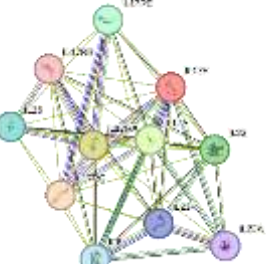
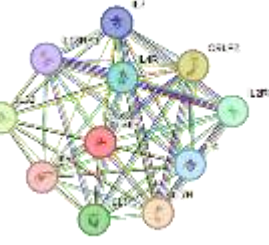
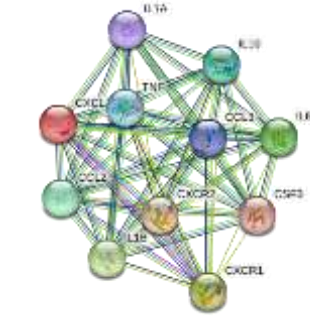
Glukokortikoid (steroid atau kortikosteroid) merupakan obat antiinflamasi yang sangat efektif terutama untuk penyakit asma. Glukokortikoid memiliki efek supresif atau menekan pada sel sehingga efeknya dapat menurunkan aktivitas reseptor inflamasi seperti eosinofil, limfosit T, makrofag, basofil, sel mast, dan sel dendritik (Adcock & Mumby, 2016). Glukokortikoid dimetabolisme pada paru-paru dan hati melalui enzim CYP3A dan GSTs. Glukokortikoid juga berperan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Respons stress masuk ke hipotalamus kemudian melepaskan CRH yang akan diikat reseptor CRH 1 sehingga dapat mensekresi reseptor ACTH untuk mengikat reseptor MC2R. Reseptor ini dapat mengatur kadar kortisol, kortisol masuk ke dalam darah dan terikat pada transporter CBG. Akan tetapi, kortisol yang tidak terikat akan berdifusi melalui membran sel dan berikatan dengan glukokortikoid. Glukokortikoid akan menargetkan hipotalamus dan hipofisis anterior untuk menghambat produksi dan pelepasan CRH.

Glukokortikoid dapat berdifusi melalui membran sel dengan transporter P-gp dan berinteraksi pada reseptornya. Protein yang terlibat dalam jalur ini antara lain *Co-chaperone proteins*. Setelah reseptor glukokortikoid mengikat glukokortikoid pada inti sel akan menekan transkripsi gen pro inflamasi dan meningkatkan transkripsi gen antiinflamasi. Pada proses ini reseptor glukokortikoid juga dimediasi oleh HDAC2 (Song *et al.*, 2017).

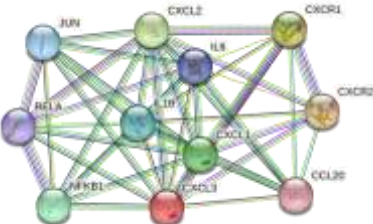
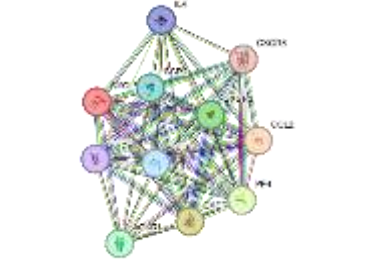
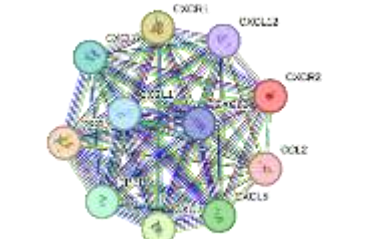
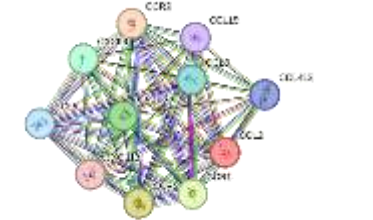
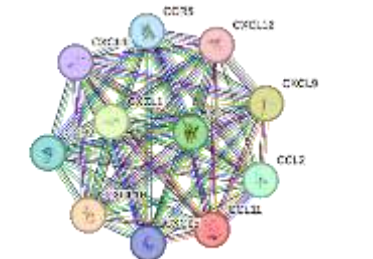
Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
A	Interleukin.	
1	<p>IL-4</p> <p>IL-4 atau Interleukin 4 berpartisipasi dalam aktivasi sel B dan mampu menginduksi MHCII pada sel B sehingga meningkatkan sekresi dan ekspresi permukaan sel IgE dan IgG1. IL-4 juga mengatur ekspresi afinitas reseptor FcεRI dan FcεRII pada IgE Di limfosit dan monosit (String, 2023)</p>	
2	<p>IL-5</p> <p>IL-5 atau interleukin 5 merupakan faktor yang menginduksi diferensiasi sel B untuk sekresi immunoglobulin (String, 2023). IL-5 merupakan target terapi asma yang bekerja pada sel eosinofil (Wu <i>et al.</i>, 2019). Interleukin-5 bersama eotaxin-1 memobilisasi eosinofil untuk melepaskan produk sitotoksik yang berperan dalam patofisiologi asma (Chung, 2015).</p>	
3	<p>IL-25</p> <p>IL-25 atau interleukin 25 berfungsi menginduksi aktivasi NF-kappa-B dan merangsang produksi kemokin proinflamasi IL-8. Sitokin proinflamasi ini merupakan respons dari sel Th2. Merupakan satu famili dengan IL-17 karena juga disebut dengan IL-17E (String, 2023; NCBI, 2023).</p>	

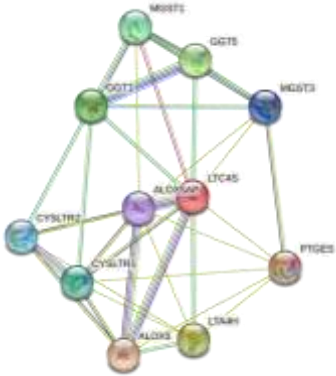

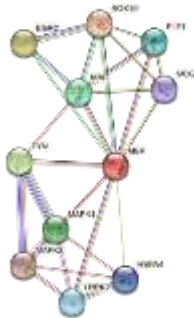

Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
4	<p>IL-13 IL-13 atau interleukin-13 merupakan salah satu protein dari reseptor sitokin. Bersinergi dengan IL-2 dalam mengatur INF-γ. Mungkin penting dalam mengatur respons inflamasi dan imun. Secara positif, mengatur ekspresi IL31RA dalam makrofag (String, 2023).</p>	
5	<p>IL-17A IL-17A atau interleukin 17A terlibat dalam menginduksi sel stroma untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dan hematopoietik (String, 2023).</p>	
6	<p>IL-17F IL-17F atau interleukin 17F merupakan gen yang berkontribusi dalam produksi sitokin. Berperan dalam induksi neutrofilia di paru-paru dan eksaserbasi peradangan alergi paru yang diinduksi antigen (Pubchem, 2023; String, 2023).</p>	
7	<p>TSLP TSLP atau <i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i> merupakan sitokin yang menginduksi pelepasan kemokin pada sel T dari monosit dan meningkatkan pematangan sel dendritik CD11c(+). Dapat menginduksi peradangan alergi dengan langsung mengaktifkan sel mast (String, 2023).</p>	
8	<p>CXCL1 CXCL1 atau <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i> merupakan protein pertumbuhan alfa yang memiliki aktivitas kemotaksis untuk neutrofil. Mungkin berperan dalam peradangan dan memberikan efek pada sel endotel secara autokrin (String, 2023).</p>	






Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
9	<p>CXCL3 CXCL3 atau <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 3</i> memiliki aktivitas kemotaksis untuk neutrofil. Mungkin berperan dalam peradangan dan memberikan efek pada sel endotel secara autokrin (String, 2023).</p>	
10	<p>CXCL8 CXCL8 atau <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 8</i> disebut juga interleukin 8 merupakan faktor kemotaktik bekerja pada neutrofil, basofil, dan sel T. Terlibat dalam aktivasi neutrofil. IL-8 dilepaskan dari berbagai jenis sel sebagai respons terhadap adanya peradangan (String, 2023).</p>	
11	<p>CXCR2 CXCR2 atau <i>C-X-C Motif Chemokine Receptor 8</i> merupakan protein reseptor untuk interleukin 8 dengan mengikat IL-8 pada afinitas tinggi juga berikatan dengan CXCL1. Reseptor ini berfungsi memediasi migrasi neutrofil ke tempat inflamasi (NCBI, 2023).</p>	
12	<p>CCL2 CCL2 atau <i>C-C Motif Chemokine Ligand 2</i> merupakan faktor kemotaktik yang bekerja pada monosit dan basofil. Merupakan salah satu dari berbagai gen sitokin dan terlibat dalam proses imunoregulasi dan inflamasi (NCBI, 2023; String, 2023).</p>	
13	<p>CCL11 CCL11 atau <i>C-C Motif Chemokine Ligand 11</i> merupakan salah satu dari berbagai gen sitokin dan terlibat dalam proses imunoregulasi dan inflamasi. Bekerja secara kemotaktik untuk eosinofil dan spesifik dalam penyakit radang eosinofilik seperti dermatitis atopik, rhinitis alergi, asma, dan infeksi parasit (NCBI, 2023; Pubchem, 2023; String, 2023).</p>	



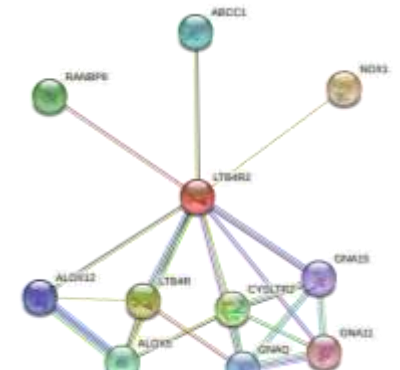
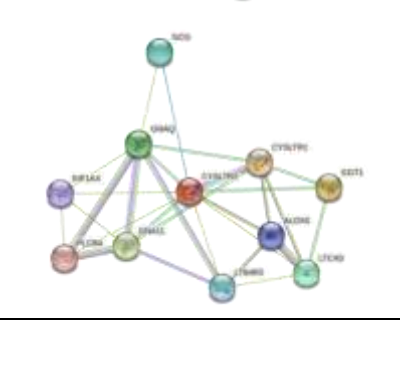
Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
14	<p>LTC4</p> <p>LTC4 atau Leukotrien C4 merupakan leukotrien yang dihasilkan oleh asam arakidonat dan memiliki peran sebagai bronkokonstriktor (Pubchem, 2023). LTC4 mengkode enzim yang mengkatalisis dalam proses biosintesis leukotrien cysteinyl yang berasal dari asam arakidonat. Leukotrien telah terlibat sebagai mediator anafilaksis dan inflamasi seperti asma bronkial pada manusia (NCBI, 2023).</p>	
15	<p>LTD4</p> <p>CYSLTR1 atau <i>Cysteinyl Leukotriene Receptor 1</i> merupakan reseptor yang distimulasi oleh LTD4. LTD4 atau leukotrien D4 merupakan reseptor yang mengakibatkan bronkokonstriksi dengan dan tanpa asma. Stimulasi oleh LTD4 mengakibatkan kontraksi dan proliferasi otot polos, edema, migrasi eosinofil, dan kerusakan lapisan mukus di paru. Respons ini dimediasi oleh G-protein. LTD4 merupakan leukotrien dengan afinitas tinggi (String, 2023).</p>	
16	<p>MBP</p> <p>MBP atau <i>Myelin Basic Protein</i> merupakan granula protein yang dihasilkan eosinofil pada saluran napas. Protein ini dapat merusak struktur jaringan pada paru-paru. Selain itu, juga menginisiasi <i>nerve - mediated bronchoconstriction</i> dan mengaktifkan sel epitel (Yudhawati et al., 2017).</p>	
17	<p>EPO</p> <p>EPO atau <i>Erythropoietin</i> dapat mengaktifkan sitokin. Selain itu, terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi eritrosit. Dapat mengaktifkan jalur STAT 1 dan STAT 3 (String, 2023).</p>	

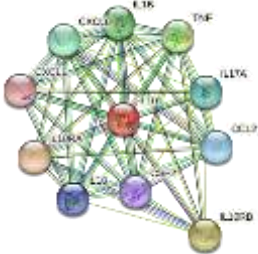
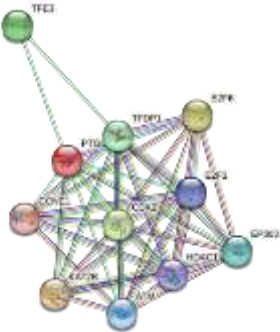
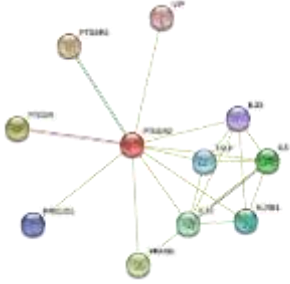

Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
18	ECP ECP atau <i>eosinophilic cationic protein</i> . RNASE3 atau ribonuklease famili 3 merupakan protein bagian dari ECP (<i>String</i> , 2023).	
19	PAF PAF atau <i>Platelet Activating Factor</i> merupakan mediator yang dihasilkan sel mast. Mediator yang memiliki aktivitas inflamasi dan menyebabkan kontraksi pada otot polos. Memediasi kerja inflamasi melalui protein G (<i>String</i> , 2023).	
B	5-Lipoxygenase	
1	5-LO 5-LO atau <i>5-Lipoksigenase</i> merupakan salah satu protein dari famili lipoksigenase yang apat mengkatalisis sintesa leukotrien sehingga dapat berperan dalam terjadinya inflamasi. Sinonim: ALOX5 (<i>Arachidonate 5 - lipoxygenase</i>), LOG5, OTTHUMT00000047780, NP_001307790.1 (<i>String</i> , 2023).	
2	FLAP FLAP atau <i>5-Lipoxygenase-activating protein</i> inhibitor merupakan molekuler target inflamasi pada sel neutrofil. Mengikat asam arakidonat dan berperan dalam transfer asam arakidonat ke ALOX5 serta mengikat MK-886 yaitu senyawa yang menghambat biosintesis leukotrien. Sinonim: ALOX5AP (<i>Arachidonate 5 - lipoxygenase-activating protein</i>), Q5VV04, AY619687 (Thomson NC, 2016; <i>String</i> , 2023).	




Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
3	<p>5-HPETE 5-HPETE atau 5(S) <i>hydroperoxyeicosatetraenoic acid</i> merupakan reseptor untuk <i>eicosanoids</i> dan asam lemak tak jenuh ganda seperti 5-OXO-6E,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoic acid (5-OXO-ETE), 5(S)-hydroperoxy-6E,8Z,11Z,14Z icosatetraenoic acid (5 (S)-HPETE serta asam arakidonat (String, 2023).</p>	
4	<p>LTA4 LTA4 atau <i>Leukotriene A-4</i> merupakan mediator yang mengkatalisis langkah terakhir pada biosintesis mediator proinflamasi leukotrien B4. Sinonim: LTA4H (<i>Leukotriene A-4 Hydrolase</i>), 4L2L, LOC101928830 (String, 2023).</p>	
5	<p>LTB4R2 LTB4R2 atau <i>Leukotriene B4 Receptor 2</i> merupakan reseptor afinitas rendah pada leukotriene dan mampu memediasi kemotaksis granulosit dan makrofag. Respons dimediasi oleh protein G. Urutan peringkat afinitas untuk leukotrien LTB4 > 12-epi-LTB4 > LTB5 > LTB3 (String, 2023).</p>	
6	<p>LTE4 CYSLTR2 atau <i>Cysteinyl Leukotriene Receptor 2</i> merupakan reseptor yang dimediasi melalui protein G (String, 2023). LTE4 atau leukotriene E4 merupakan produk akhir dari jalur 5-LPO dimana asam arakidonat diubah menjadi leukotriene sisteinil dengan aktivitas inflamasi (Pubchem, 2023).</p>	

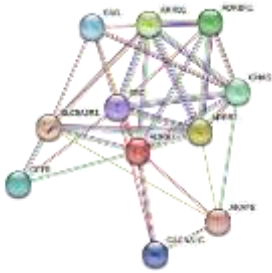
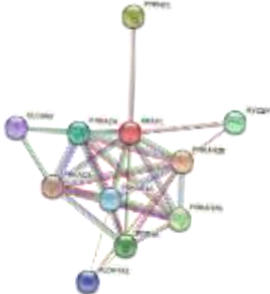
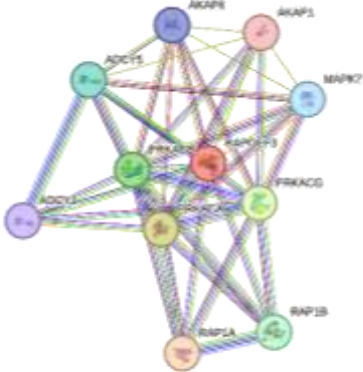
Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
C	Prostaglandin D2	
1	<p>IL-10 IL-10 atau <i>Interleukin</i> 10 merupakan mediator yang menghambat sintesis sejumlah sitokin termasuk IFN-γ, IL-2, IL-3, TNF, dan GM-CSF yang dihasilkan oleh makrofag aktif dan sel T <i>helper</i> (String, 2023).</p>	
2	<p>DP DP merupakan reseptor PGD2 atau Prostaglandin D2, salah satu mediator inflamasi yang berasal dari asam arakidonat dan jalur COX-2. Mediator ini dihasilkan sel mast selama terjadinya reaksi inflamasi (Athari, 2019). Reseptor yang memiliki aktivitas menghasilkan cAMP intraseluler dan menstimulasi adenilat siklase dengan dimediasi protein G. Sinonim: PTGDR (<i>Prostaglandin D2 Receptor</i>), Hs.206831, XM_005267891.3, UPI000000D994 (String, 2023).</p>	
3	<p>CRTH2 Reseptor untuk prostaglandin D2 yang ketika berinteraksi dengan protein-G dapat mengakibatkan penurunan sensitif toksin pertusis pada kadar cAMP dan mobilisasi Ca²⁺. Internalisasi CRTH2 dapat diatur oleh beragam kinase seperti PKC, PKA, GRK2, GRK5, GRK6. Aktivasi reseptor ini bertanggung jawab dalam Sebagian regulasi imun dan respons alergi/peradangan (String, 2023).</p>	
4	<p>PGD2 Prostaglandin D sintase hematopoietik, enzim bifungsional yang mengkatalisasi PGH2 menjadi PGD2, terlibat dalam kontraksi / relaksasi otot polos dan penghambat kuat agregasi platelet dan konjugasi glutathione dengan berbagai aril halide dan isotiosianat organik. Sinonim: HPGDS, PTGDS2, GSTS, PGDS (String, 2023).</p>	

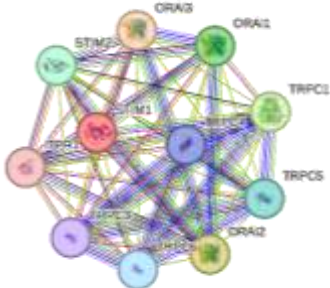


Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
5	<p>TP</p> <p>TP atau <i>thromboxane prostanoid</i> memiliki reseptor TBXA2R (<i>Thromboxane A2 Receptor</i>) yang berfungsi sebagai stimulator agregasi trombosit. Aktivasi reseptor ini dimediasi oleh protein G yang mengaktifkan <i>phosphatidylinositol - calcium second messenger system</i>. Pengikatan TXA2 ke reseptor TP di glomerulus ginjal menyebabkan vasokonstriksi, mengaktifkan fosfolipase C. Sinonim: BDPLT13, TXA2-R, <i>prostanoid TP receptor</i> (String, 2023).</p>	
1	<p>D cAMP pathway</p> <p>PDE4 atau cAMP-spesifik 3',5'-siklik fosfodiesterase 4A yang berfungsi menghidrolisis cAMP sebagai pembawa pesan dan pengatur proses fisiologi. PDE4A merupakan subfamily PDE4. Sinonim: DPDE2, EAW84108.1, uc002moj.2, PDE4 (String, 2023).</p>	
2	<p>CD28</p> <p>CD28 merupakan glikoprotein spesifik pada permukaan sel T dan terlibat dalam aktivasi sel T, induksi proliferasi sel, serta produksi sitokin dan promosi kelangsungan hidup sel T. Meningkatkan produksi IL-4 dan IL-10 dalam sel T bersamaan dengan ligasi TCR/CD3 dan kostimulasi CD40L. Isoform 3 meningkatkan aktivasi NF-kappa-B dan kinase MAPK8 dan PAK2 yang dimediasi CD40L dalam sel-T (String, 2023).</p>	

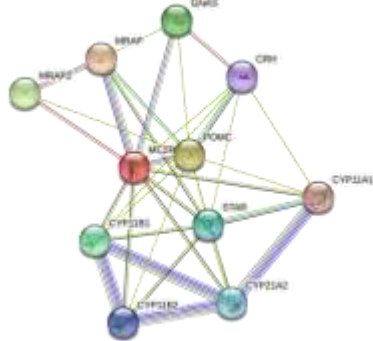
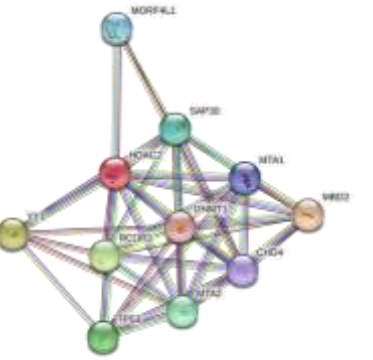
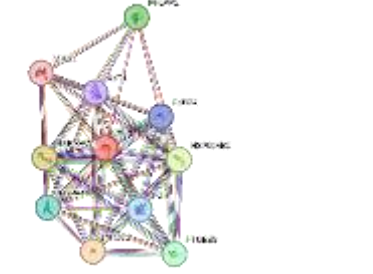
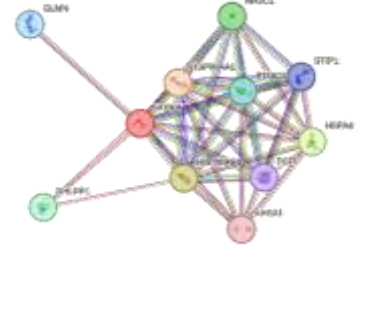
Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
3	<p>ADRB2 ADRB2 atau β_2-adrenergic receptor merupakan reseptor yang memediasi aktivasi adenilat siklase yang diinduksi katekolamin melalui aksi protein G (String, 2023).</p>	
4	<p>AKAP AKAP atau <i>A-kinase anchor protein</i> merupakan protein yang mengikat ke subunit I dan II dari protein kinase dan menetap pada permukaan membrane sitoplasma di luar mitokondria. Sinonim: ENSP00000478212, AKAP1 (String, 2023).</p>	
5	<p>Epac Epac atau <i>Exchange Protein directly Activated by cAMP</i>. Memiliki protein yaitu RAPGEF3 (<i>Rap guanine nucleotide exchange factor 3</i>) yang diaktifkan dengan mengikat cAMP. Melalui pengikatan simultan PDE3B ke RAPGEF3 dan PIK3R6 dirakit dalam kompleks pensinyalan yang mengaktifkan kompleks gamma PI3K dan yang terlibat dalam angiogenesis. Berperan dalam modulasi kontrol dinamis yang diinduksi cAMP dari fungsi penghalang endotel melalui jalur yang independen pada pensinyalan yang dimediasi Rho. Diperlukan untuk penataan ulang aktin di persimpangan sel-sel (String, 2023).</p>	


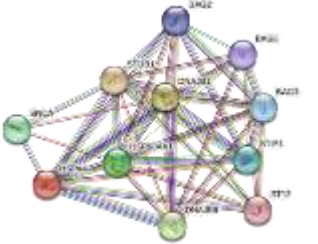

Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
6	<p>STIM-1 STIM-1 atau <i>Stimulating Intercation Molecule 1</i> Berperan dalam memediasi masuknya Ca^{2+} setelah disimpan pada intraseluler. Bekerja sebagai sensor Ca^{2+} pada retikulum endoplasma kemudian mentranslokasikan ke membrane plasma dan mengaktifkan subunit Ca^{2+} (String, 2023).</p>	 <p>A network diagram showing interactions between several proteins. The nodes are colored circles representing different proteins: STIM1 (green), ORAI1 (orange), ORAI2 (green), TRPC1 (green), TRPC5 (blue), and CRAC2 (green). Numerous lines connect these nodes, representing protein-protein interactions.</p>
7	<p>ORAI-1 ORAI-1 berperan dalam pelepasan kalsium 1, subunit saluran Ca^{2+} yang diaktifkan pelepasan Ca^{2+} memediasi masuknya Ca^{2+} setelah penipisan penyimpanan Ca^{2+} intraseluler dan aktivasi saluran oleh sensor Ca^{2+}, STIM1. Saluran CRAC adalah jalur utama masuknya Ca^{2+} dalam sel-T dan meningkatkan respons imun terhadap patogen dengan mengaktifkan faktor transkripsi NFAT (String, 2023).</p>	 <p>A network diagram showing interactions between several proteins. The nodes are colored circles representing different proteins: ORAI1 (orange), ORAI2 (green), TRPC1 (green), TRPC5 (blue), CRAC1 (green), CRAC2 (green), and CRAC3 (blue). Numerous lines connect these nodes, representing protein-protein interactions.</p>
E	Glucocorticoid Pathway	
1	<p>CRHR1 CRHR1 atau <i>Corticotropin-releasing factor receptor 1</i> merupakan reseptor yang berpasangan dengan protein G untuk CRH dan UCN. Memiliki afinitas tinggi untuk CRH dan UCN. Pengikatan ligan menyebabkan perubahan konformasi yang memicu pensinyalan melalui protein pengikat nukleotida guanin (protein G) dan efektor aliran bawah, seperti adenilat siklase. Mempromosikan aktivasi adenilat siklase, yang menyebabkan peningkatan kadar cAMP intraseluler (String, 2023).</p>	 <p>A network diagram showing interactions between several proteins. The nodes are colored circles representing different proteins: CRHR1 (orange), CRH (green), UCN1 (green), UCN2 (green), UCN3 (green), POMC (blue), CRHR2 (green), CRHR3 (blue), CRHR4 (green), CRHR5 (blue), CRHR6 (green), CRHR7 (blue), CRHR8 (green), CRHR9 (blue), CRHR10 (green), CRHR11 (blue), CRHR12 (green), CRHR13 (blue), CRHR14 (green), CRHR15 (blue), CRHR16 (green), CRHR17 (blue), CRHR18 (green), CRHR19 (blue), CRHR20 (green), CRHR21 (blue), CRHR22 (green), CRHR23 (blue), CRHR24 (green), CRHR25 (blue), CRHR26 (green), CRHR27 (blue), CRHR28 (green), CRHR29 (blue), CRHR30 (green), CRHR31 (blue), CRHR32 (green), CRHR33 (blue), CRHR34 (green), CRHR35 (blue), CRHR36 (green), CRHR37 (blue), CRHR38 (green), CRHR39 (blue), CRHR40 (green), CRHR41 (blue), CRHR42 (green), CRHR43 (blue), CRHR44 (green), CRHR45 (blue), CRHR46 (green), CRHR47 (blue), CRHR48 (green), CRHR49 (blue), CRHR50 (green), CRHR51 (blue), CRHR52 (green), CRHR53 (blue), CRHR54 (green), CRHR55 (blue), CRHR56 (green), CRHR57 (blue), CRHR58 (green), CRHR59 (blue), CRHR60 (green), CRHR61 (blue), CRHR62 (green), CRHR63 (blue), CRHR64 (green), CRHR65 (blue), CRHR66 (green), CRHR67 (blue), CRHR68 (green), CRHR69 (blue), CRHR70 (green), CRHR71 (blue), CRHR72 (green), CRHR73 (blue), CRHR74 (green), CRHR75 (blue), CRHR76 (green), CRHR77 (blue), CRHR78 (green), CRHR79 (blue), CRHR80 (green), CRHR81 (blue), CRHR82 (green), CRHR83 (blue), CRHR84 (green), CRHR85 (blue), CRHR86 (green), CRHR87 (blue), CRHR88 (green), CRHR89 (blue), CRHR90 (green), CRHR91 (blue), CRHR92 (green), CRHR93 (blue), CRHR94 (green), CRHR95 (blue), CRHR96 (green), CRHR97 (blue), CRHR98 (green), CRHR99 (blue), CRHR100 (green).</p>

Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
2	<p>MC2R MC2R atau Adrenocorticotrophic hormone receptor (ACTH) merupakan reseptor yang dimediasi oleh protein G yang mengaktifkan adenilat siklase (cAMP) (String, 2023).</p>	
3	<p>HDAC2 HDAC2 atau <i>Histone deacetylase 2</i> merupakan reseptor yang bertanggung jawab dalam represi gen inflamasi oleh kortikosteroid. Aktivitas HDAC2 berkurang pada pasien yang memiliki respons buruk terhadap glukokortikoid. Mutasi HDAC1 juga ditemukan untuk memediasi resistensi glukokortikoid pada asma (String, 2023).</p>	
4	<p>FKBP5 FKBP5 atau <i>Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase</i> merupakan protein immunofilin dengan aktivitas PPIase dan co-chaperone. Komponen heterokompleks reseptor steroid tanpa ikatan melalui interaksi dengan heat-shock protein 90 (HSP90). Sinonim: FKBP51, AIG6, 4JFL (String, 2023).</p>	
5	<p>FKBP4 FKBP4 atau <i>Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase</i> merupakan protein immunofilin dengan aktivitas PPIase dan co-chaperone. Komponen heterokompleks reseptor steroid tanpa ikatan melalui interaksi dengan heat-shock protein 90 (HSP90). Mungkin berperan dalam heterooligomer reseptor hormon steroid. Sinonim: FKB52, HBI, FKBP51, OTTHUMP00000237937 (String, 2023).</p>	

Tabel 4. Interaksi Protein-protein Target (String, 2023)

No	Sistem Patofisiologi Molekuler Asma dan Target Molekuler	Interaksi Protein-Protein Target
6	<p>HIP</p> <p>HIP merupakan protein yang berinteraksi dengan HSC70. Satu oligomer HIP mengikat domain ATPase dari setidaknya dua molekul HSC70. Sinonim: ST13, AAG2, FAM10A1, HOP (<i>String</i>, 2023).</p>	
7	<p>HSP70</p> <p>HSP70 merupakan <i>heat shock protein family A member 4</i> termasuk bagian 4 dari <i>heat shock protein 70 family</i>. Sinonim: APG2, HS24/P52, OTTHUMT00000370173, HSPA4 (<i>String</i>, 2023).</p>	
8	<p>HSP90</p> <p>HSP90 merupakan molekul pendamping yang mengenalkan pematangan, pemeliharaan, dan regulasi yang tepat dari protein target spesifik yang terlibat dalam siklus sel. Berinteraksi secara dinamis dengan berbagai co-chaperone yang memodulasi pengenalan substrat, siklus ATPase, dan fungsi pendamping. Sinonim: HSP90AA1, HSPCA, HSP90A, HSPC1 (<i>String</i>, 2023).</p>	

E. Interaksi Protein

Interaksi adalah suatu aksi hubungan satu sama lain yang dapat mempengaruhi kerja sehingga menimbulkan efek (Inaha, 2015). Protein adalah senyawa organik kompleks yang memiliki bobot molekul tinggi yang terdiri dari monomer-monomer asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida (Sawitri, 2014). Protein target (gen) adalah fungsi biologi yang dapat dikendalikan oleh senyawa aktif biologi. Protein dalam menjalankan fungsinya perlu berikatan dengan protein lain untuk membentuk jejaring PPI (protein-protein interaksi). Protein-protein interaksi merupakan hubungan molekuler antar protein yang satu dengan lainnya di sebuah sel pada organisme hidup (Abdullah et al., 2022 dalam de Las Rivas & Fontanillo, 2010). Protein-protein interaksi melibatkan dua protein yang saling berikatan sehingga dengan adanya interaksi

tersebut menimbulkan fungsi biologis tertentu (Abdullah et al., 2022 dalam Jones & Thornton, 1996). Fungsi biologis tersebut dapat mengendalikan proses biologi yang terjadi di dalam sel seperti terjadinya respons imun dan organisasi seluler. Himpunan PPI biasanya divisualisasikan dalam bentuk graf yang disebut jejaring PPI (*PPIs network*) (Abdullah et al., 2022). Bentuk dari struktur PPI hampir sama seperti graf atau jaringan yang memiliki simpul dan tepi. Simpul yang terdapat pada graf mempresentasikan protein itu sendiri sedangkan tepi yang menghubungkan antar simpul tersebut merupakan bentuk relasi fungsional dari protein (Faroby et al, 2022).

F. Network Pharmacology

Farmakologi merupakan ilmu yang mempelajari suatu interaksi antara obat dengan sistem biologis khususnya mempelajari aksi obat di dalam tubuh. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan *Network Pharmacology* atau jejaring farmakologi memberikan metode dan konsep baru untuk mempelajari mekanisme tanaman herbal dengan farmakologi komputasi dari hasil penelitian yang ada. Jejaring farmakologi mengasumsikan bahwa efek farmakologis obat dihasilkan karena adanya interaksi jaringan makromolekul biologis dalam organisme (Bi et al., 2021). Jejaring farmakologi memiliki paradigma “*multi-compound, multi-target, and multi-pathway*” melalui pendekatan dan penggabungan antara sistem biologi, bionformatika, dan farmakologi (Huang et al., 2020). Kemajuan pesat dalam bidang bioinformatika, sistem biologi, dan polifarmakologi dalam penemuan obat berbasis jejaring farmakologi merupakan pendekatan yang efektif dan efisien biaya penelitian. Dengan jejaring farmakologi, peneliti dapat menganalisis hubungan dari “herbal – senyawa – protein – penyakit” dari perspektif sistem biologi yang dapat memberikan pemahaman tentang efek dari tanaman herbal terhadap penyakit (Zhang et al., 2019).

G. Software dan Webservice

1. Software

Cytoscape merupakan *platform* jaringan perangkat lunak yang berfungsi untuk analisis data integrasi jaringan biologis dan visualisasi molekuler. *Cytoscape* menyediakan analisis interaksi protein dengan protein, pengaturan gen, dan jaringan co-ekspresi gen, metabolisme, pensinyalan saraf dan lain-lain (Mustafin et al, 2017). Fitur yang ada di

cytoscape antara lain memungkinkan peneliti memetakan grafis gambar ke node sehingga dapat memvisualisasi data yang terintegrasi (Smoot *et al.*, 2011). Fitur *Style Manager (VizMapper)* memungkinkan peneliti untuk menerjemahkan berbagai data seperti profil ekspresi gen, jalur fungsional gen, dan jenis interaksi protein-protein ke dalam representasi grafis intuitif (Su *et al.*, 2014). *Cytoscape* merupakan *software* jaringan umum bukan *database* sehingga perlu *impor* jaringan dari webserver lain misalnya STRING (Rosyadi, 2023). Pada *cytoscape*, molekul-molekul biologi seperti protein dan senyawa yang berinteraksi divisualisasi dalam simbol *nodes* sedangkan interaksi antar molekul divisualisasi dalam simbol *edges* yaitu garis penghubung *nodes* sebagai tanda adanya interaksi (Hasanah, 2018).

2. Web Server

2.1. IJAH Analytics. Indonesia Jamu Herbs (IJAH) Analytics merupakan website yang menyediakan informasi tentang konektivitas antara senyawa dengan protein target dari suatu penyakit (*drug-target connectivity*). IJAH Analytics juga dapat memprediksi efikasi dari beberapa tanaman obat yang dapat berpengaruh pada suatu penyakit. IJAH Analytics menggunakan grafik konektivitas khususnya untuk visualisasi modul target obat. Grafik konektivitas ini divisualisasikan dengan grafik multipart yang ditampilkan dalam bentuk diagram Sankey (Ginoga *et al.*, 2020).

2.2. KNApSAcK. KNApSAcK *family* merupakan suatu database yang dikembangkan untuk menyusun sistem obat dengan memberikan informasi tentang hubungan spesies – metabolit serta penggunaan obat dari tanaman tradisional. Database KNApSAcK (Wijaya *et al.*, 2016). KNApSAcK memuat informasi tentang 101.500 pasangan spesies – metabolit yang mencakup 20.741 spesies dan 50.048 metabolit. Semua database yang ada pada KNApSAcK dapat diakses dan digunakan (Afendi *et al.*, 2012).

2.3. PubChem. Pubchem merupakan database kimia di NIH (*National Institutes of Health*) yang dapat diakses bebas di dunia. Pubchem berisi informasi yang memuat nama kimia suatu senyawa, rumus molekul, struktur kimia, dan identifikasi lain seperti aktivitas biologis, toksisitas, dan lainnya. Selain itu, *pubchem* juga menjelaskan tentang molekul kecil dan molekul besar seperti nukleotida, karbohidrat, lipid, dan makromolekul yang dimodifikasi secara kimia (Savitri *et al.*, 2020).

2.4. DrugCentral. *Drugcentral* merupakan situs webserver yang menyediakan informasi tentang komponen kimia, produk farmasetik, indikasi, dan aktivitas farmakologi. Database *drugcentral* memuat 4927 zat aktif yang terdiri dari molekul kecil dan molekul biologi sedangkan obat yang sudah disetujui oleh FDA (*Food Drug Association*) sebanyak 112.359 obat (Drugcentral, 2022).

2.5. KEGG Pathway. KEGG merupakan sumber database yang terintegrasi, terdiri dari 16 database utama yang dikategorikan dalam beberapa sistem, informasi genomik, kimia, dan kesehatan. KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) adalah proyek database dari *Japanese Human Genome Program* yang memenuhi kebutuhan referensi pengetahuan terkait interpretasi biologis data sekuens genom. Perbedaan KEGG (*KEGG Orthology*) dengan database lain yaitu fungsi molekuler disimpan pada database KO. Pengembangan KEGG ke dalam KO sangat penting kaitannya dengan pengembangan jaringan molekuler seperti *pathway* suatu penyakit (Kanehisa *et al*, 2015).

2.6. Uniprot. Uniprot merupakan kepanjangan dari *Universal Protein Resource*, yang berisi basis data terkait informasi sejumlah besar protein. Fungsi utama dari Uniprot yaitu mengumpulkan, mengintegrasikan, dan menyajikan data terkait protein dalam suatu format yang mudah diakses. Uniprot merupakan webserver yang berisi pengetahuan tentang sumber protein sekuens dan anotasi protein. Uniprot berisi lebih dari 550.000 sekuens yang telah terverifikasi untuk kepentingan informasi penelitian (Rolf Apweiler *et al.*, 2018).

2.7. String. *String* merupakan database yang mempelajari interaksi antar protein. Pada webserver *String* setiap interaksi protein memiliki skor antara 0 – 1. Menurut sumber *PathGuide*, *String* memiliki hampir 300 database interaksi protein-protein yang sudah dikembangkan sejak tahun 2000. Perbedaan *String* dengan database lain yaitu, *String* mencakup banyak organisme dan menggunakan banyak sumber atau penelitian disertai prediksi secara komputasi (Crosara *et al*, 2017).

2.8. Swiss Target Prediction. *Swiss Target Prediction* merupakan webserver yang ada sejak tahun 2014, dibuat dengan tujuan untuk memprediksi protein target berbasis ligan pada semua molekul kecil. Prediksi didasarkan pada prinsip kesamaan melalui skrining. Data bioaktivitas yang sudah diperbarui memberikan prediksi dengan mencari molekul yang serupa baik dalam bentuk 2D dan 3D. Terdapat 376.342 senyawa aktif yang sudah diteliti secara eksperimental dari 3068

target makromolekul. *Swiss Target Prediction* memungkinkan untuk memproses hasil molekul mirip obat pada protein manusia dalam waktu 15 – 20 detik (Daina *et al*, 2019).

2.9. SEA (*Similarity Ensemble Approach*). *SEA* merupakan webserver pertama berbasis ligan yang memprediksi sistem farmakologi secara komputasional yang mengeskpresikan kesamaan ligan untuk memprediksi target obat tertentu dari jamu. *SEA* biasa digunakan untuk membandingkan data dengan senyawa yang sudah diketahui, membandingkan hingga 3665 obat yang disetujui atau sedang diteliti *FDA* dari 246 ligan yang ada pada *SEA*. *SEA* dapat membangun asosiasi antara target dan penyakit terkait (Gu, *et al* 2020).

H. Landasan Teori

Obat oral antiasma memiliki beberapa golongan antara lain golongan agen bronkodilator yang dibagi menjadi agonis β_2 -adrenergik, antagonis muskarinik misalnya atropin, ipratropium bromide, dan metilxantin misalnya aminofilin, salbutamol; golongan kortikosteroid misalnya beclometason, fluticasone, mometasone, flunisolide; golongan penstabil sel mast misalnya natrium kromolin; golongan antagonis reseptor leukotriene & inhibitor sintesis leukotriene; golongan antibodi monoklonal anti IgE misalnya omalizumab; dan golongan inhibitor fosfodiesterase-4. Akan tetapi, pengobatan dengan obat sintesis biasanya menimbulkan efek samping sesaat maupun berkala. Efek samping yang sering muncul misalnya jantung berdebar, gastritis atau gangguan pencernaan (Lutfiyati *et al.*, 2015).

Pengobatan herbal dari tanaman dapat menjadi salah satu alternatif untuk meminimalkan efek samping yang ditimbulkan dari obat sintesis. Tanaman yang memiliki kandungan untuk mengobati asma misalnya jinten hitam dan jahe. Jinten hitam memiliki kandungan senyawa yaitu *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*, *nigellicine*, *nigellimine-x-oxide*, *nigellidine* dan *alpha-hedrin* yang berfungsi sebagai anti alergi, antiinflamasi, dan immunomodulator dengan menghambat pelepasan histamin dalam sel mast, menurunkan kadar IgE, dan meningkatkan interferon- γ sehingga terjadi perbaikan fungsi paru dan kondisi penderita asma (Amanulloh, 2019). Penelitian Sriwahyuni *et al* (2010) menggunakan ekstrak jinten hitam pada mencit yang disensitisasi OVA dengan tiga dosis berbeda yaitu 1,2 g/kgBB/hari; 2,4 g/kgBB/hari; dan 4,8 g/kgBB/hari. Hasil

penelitian ini yaitu dosis optimal untuk mencegah peningkatan lumen bronkus yaitu pada dosis 2,4 g/kgBB/hari. Penghambatan lumen bronkus dapat menjadi indikasi adanya efek jinten hitam dalam mengatasi asma.

Tanaman jahe memiliki berbagai kandungan senyawa kimia seperti zingiberene, camfena, lemonine, borneol, shogaol, sineol, felandrene, zingiberol, dan gingerol. Komponen aktif jahe gingerol pada jahe merah dapat melemahkan saluran napas yang hiperresponsif, dengan mengubah iregulasi kalsium, senyawa yang dimurnikan dapat memberikan efek terapeutik pada beta agonis, penyakit saluran napas seperti asma (Townsend *et al.*, 2013). Penelitian Palupi *et al* (2021) menggunakan ekstrak jahe merah pada mencit betina model asma dengan dosis ekstrak jahe merah 3,9 mg/hari dapat mengurangi jumlah eosinofil dan mencegah degranulasi sel mast karena hasilnya tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif yaitu deksametason.

Berdasarkan prinsip pendekatan farmakologi jaringan dimana farmakologi jaringan menargetkan beberapa node pada sistem molekul yang saling berhubungan (bukan molekul individu) dan menimbulkan suatu keberhasilan efek yang lebih baik. Selain itu, jejaring farmakologi fokus terhadap interaksi kompleks beberapa senyawa aktif dengan beberapa reseptor (multitarget) dalam sistem biologis diharapkan menjadi pendekatan yang dapat mengatasi kelemahan paradigma penemuan obat kimia sintetis (Ochieng *et al.* 2017). Peneliti akan menguji dan menganalisis berbagai interaksi protein target pada tanaman jinten hitam dan jahe terhadap penyakit asma dengan metode jejaring farmakologi.

I. Keterangan Empiris

Pada penelitian ini keterangan empiris meliputi:

Pertama, dapat diidentifikasi protein molekuler yang diprediksi memiliki target kerja pada senyawa biji jintan hitam dan rimpang jahe merah sebagai terapi pengobatan asma.

Kedua, dapat dibangun profil *network pharmacology* kandungan senyawa biji jinten hitam dan rimpang jahe merah terhadap protein target asma.