

**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens* L.)  
DAN TANAMAN LADA HITAM (*Piper nigrum* L.) TERHADAP  
ARTRITIS REUMATOID**



**Oleh :**

**Rama Pratama  
26206099A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**

**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens* L.)  
DAN TANAMAN LADA HITAM (*Piper nigrum* L.) TERHADAP  
ARTRITIS REUMATOID**

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)  
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh :**

**Rama Pratama  
26206099A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2023**

# PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

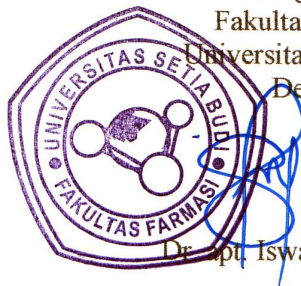
**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens* L.)  
DAN TANAMAN LADA HITAM (*Piper nigrum* L.) TERHADAP  
ARTRITIS REUMATOID**

Oleh :

**Rama Pratama  
26206099A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 14 Desember 2023

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



Dr. apt. Iswandi, M.Farm.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Penguji :

1. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.

1. .....

2. apt. Dwi Ningsih, M.Farm.

2. .....

3. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.

3. .....

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

4. .....

## **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, 22 November 2023



**Rama Pratama**

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*“Barang siapa yang melepaskan satu kesusahan seorang mukmin, pasti Allah akan melepaskan darinya satu kesusahan pada hari kiamat. Barang siapa yang menjadikan mudah urusan orang lain, pasti Allah akan memudahkannya didunia dan akhirat”.*

(HR. Muslim)

Bersyukur kepada Allah SWT dengan mengucapkan Alhamdulillah,  
Bersholawat kepada Rasulullah dengan mengucapkan Allahuma  
Sholliwasallim’alaih.

Teriring atas apa yang telah dilimpahkan kepada  
Saya sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan  
sebaik-baiknya.

Ku persembahkan karya ini  
kepada:

Kedua orang tuaku yang tercinta, yang selalu memberikan doa dalam  
setiap sujudnya dan nasehat-nasehat untukku.

Terima kasih untuk pengorbanan, kasih  
sayang

dan kerja kerasannya hanya untuk keberhasilan dan  
kebahagiaanku. Adikku yang selalu memberi  
semangat agar menjadikan ku sebagai landasan  
untuk kesuksesannya.

Keluarga dan teman-temanku yang telah membantu dan memberi  
semangat. Terima kasih untuk semua yang telah kita lalui bersama  
sama

satu sama lain dan saling menjaga serta tolong menolong.

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan Syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah S.W.T, karena atas karunia dan anugerah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens L.*) DAN TANAMAN LADA HITAM (*Piper nigrum L.*) TERHADAP ARTRITIS REUMATOID**”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulisan Skripsi ini tidak terlepas dari doa dan dukungan yang diberikan orang tua, keluarga dan teman-teman seperjuangan. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan tak terhingga kepada Ibu **Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.** selaku pembimbing utama dan Ibu **apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc.** selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis skripsi ini tidak dapat lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari banyak pihak. Dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak yang terlibat langsung maupun tidak, langsung khususnya kepada:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku Dosen pembimbing utama dan apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc. selaku Dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan nasihat, ilmu dan motivasi selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
4. Tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan untuk menyempurnakan skripsi ini.
5. Segenap Dosen, Karyawan, Staf Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran dan selesainya skripsi ini.
6. Segenap karyawan perpustakaan Universitas Setia Budi yang telah menyediakan fasilitas dan referensi buku-buku untuk

menunjukkan dan membantu kelancaran dan selesainya skripsi ini.

7. Teman seperjuangan Sarjana Farmasi terkhusus minat Network Pharmacology yang telah memotivasi, kompak, bekerja sama dan kebersamaannya yang tak terlupakan.
8. Teman sekaligus keluarga kedua saya “KOS KOSAN WISMA CEMERLANG PUTRA 2” karena telah berani menampung saya dan tidak emosi dalam menanggapi tingkah laku saya selama dikos.
9. Dan untuk manusia yang ada di dalam diriku “*Last but not least I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work I wanna thank me for having no days off, for never quitting, I wanna thank me for just being meat all times.*”
10. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang mempelajarinya.

Surakarta, 22 November 2023



Rama Pratama

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK.....	xvi
<i>ABSTRACT</i> .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Konteks Permasalahan .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
A. Tanaman Seledri ( <i>Apium graveolens L.</i> ) .....	5
1. Sistematika Tanaman .....	5
2. Kandungan Kimia .....	5
2.1. Golongan Flavonoid .....	5
2.2. Golongan Terpenoid.....	6
2.3. Golongan Furanokumarin.....	7
2.4. Golongan Asam Fenolat .....	8
2.5. Golongan Ptalida .....	8
3. Aktivitas Tanaman .....	8
B. Tanaman Lada Hitam ( <i>Piper nigrum L.</i> ) .....	9
1. Sistematika Tanaman .....	9
2. Kandungan Kimia .....	10
2.1 Golongan Alkaloid .....	10
2.2 Golongan Terpenoid.....	10
2.3 Golongan Fenolik .....	11
3. Aktivitas Tanaman .....	11
C. Arthritis Reumatoid .....	12
1. Definisi Arthritis Reumatoid .....	12



2.	Patofisiologi Arthritis Reumatoid .....	12
2.1.	Jalur VEGF <i>signaling</i> .....	13
2.2.	Jalur Th-17 cell differentiation .....	14
2.3.	Jalur Within Cell. ....	15
3.	Obat Arthritis Reumatoid.....	16
3.1.	Obat Antireumatik Pemodifikasi Penyakit Konvensional (csDMARD).....	16
3.2.	Obat Antireumatik Pemodifikasi Penyakit Biologi (bDMARD). ....	17
3.3.	Obat Antireumatik Pemodifikasi Penyakit Target spesifik DMARD (tsDMARD). ....	17
D.	Protein dan Gen Target .....	18
E.	<i>Network Pharmacology</i> .....	22
F.	<i>Software dan Web server</i> .....	23
1.	<i>Software</i> .....	23
1.1.	<i>Cytoscape</i> (v3.10.0).....	23
2.	<i>Web server</i> .....	23
1.1	<i>KNApSAcK</i> . ....	23
1.2	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i> (KEGG) <i>pathway</i> .....	23
1.3	<i>PubChem</i> . ....	24
1.4	<i>Universal Protein Resource</i> (Uniprot). ....	25
1.5	<i>Search Tool for Retrieval of Interacting Genes</i> (STRING).....	25
1.6	<i>Similarity ensemble approach</i> (SEA).....	25
1.7	<i>SwissTargetPrediction</i> .....	26
1.8	<i>SuperPred</i> .....	26
G.	Landasan Teori.....	26
H.	Keterangan Empiris.....	28
BAB III	METODE PENELITIAN.....	29
A.	Populasi dan Sampel .....	29
B.	Variabel Penelitian.....	29
1.	Identifikasi Variabel Utama.....	29
2.	Klasifikasi Variabel Utama.....	29
2.1.	Variabel bebas. ....	29
2.2.	Variabel tergantung. ....	29
2.3.	Variabel terkendali. ....	29
3.	Definisi Operasional Variabel Utama.....	30

C.	Bahan dan Alat.....	30
1.	Alat.....	30
1.1.	Perangkat Keras.....	30
1.2.	<i>Software dan web server.</i> .....	30
2.	Bahan .....	30
D.	Jalannya Penelitian.....	31
1.	Identifikasi Interaksi Protein Target Dan Protein Gen.....	31
2.	Validasi Nama Gen Protein Target.....	31
3.	Skrining Aktivitas Biologi Senyawa.....	31
4.	Prediksi Protein Target Dari Aktivitas Senyawa Biologi .....	31
4.1.	<i>Swiss Target Prediction</i> .....	31
4.2.	<i>SEA.</i> .....	32
4.3.	<i>SuperPred.</i> .....	32
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> .....	32
E.	Skema Jalannya Penelitian.....	33
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
A.	Hasil Penelitian .....	34
1.	Identifikasi Interaksi Protein Target Dan Protein Gen.....	34
2.	Validasi Nama Gen Protein Target.....	75
3.	Skrining Aktivitas Biologi Senyawa.....	75
4.	Prediksi Protein Target Dan Gen Dari Aktivitas Biologi Senyawa .....	78
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> .....	80
5.1.	BTK, LAT, dan LCK. ....	83
5.2.	FOXP3, IL2, IL4, IL17A, IL1B dan IL22.....	83
5.3.	RAF1, STAT3 dan SYK. ....	85
5.4.	JUN.....	86
5.5.	GATA3.....	86
5.6.	TNF. ....	87
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	90
A.	Kesimpulan .....	90
B.	Saran .....	90
DAFTAR PUSTAKA.....		91
LAMPIRAN .....		101

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Interaksi Protein-Protein Target .....	19
2. Hasil skor kepercayaan interaksi protein BTK.....	35
3. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CD4 .....	36
4. Hasil skor kepercayaan interaksi protein FOXP3.....	38
5. Hasil skor kepercayaan interaksi protein GATA3.....	39
6. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL17A .....	40
7. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL17F.....	42
8. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL1B .....	43
9. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL2 .....	45
10. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL21 .....	46
11. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL22 .....	47
12. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL27 .....	48
13. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IL4 .....	49
14. Hasil skor kepercayaan interaksi protein IRF4.....	51
15. Hasil skor kepercayaan interaksi protein JAK1 .....	52
16. Hasil skor kepercayaan interaksi protein JAK2 .....	54
17. Hasil skor kepercayaan interaksi protein JAK3 .....	55
18. Hasil skor kepercayaan interaksi protein JUN .....	56
19. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LAT .....	58
20. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LCK.....	59
21. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MTOR .....	60
22. Hasil skor kepercayaan interaksi protein RAF1 .....	62
23. Hasil skor kepercayaan interaksi protein RUNX1 .....	63
24. Hasil skor kepercayaan interaksi protein STAT1 .....	65
25. Hasil skor kepercayaan interaksi protein STAT3.....	66
26. Hasil skor kepercayaan interaksi protein STAT6.....	68
27. Hasil skor kepercayaan interaksi protein SYK.....	69
28. Hasil skor kepercayaan interaksi protein TNF .....	71
29. Hasil skor kepercayaan interaksi protein TYK2.....	72
30. Hasil Pengumpulan Data Validasi Nama Gen Protein Terhadap Arthritis Reumatoid .....	75
31. Data Hasil Pengumpulan Senyawa Bioaktif Tanaman Seledri .....	76
32. Data Hasil Pengumpulan Senyawa Bioaktif Lada Hitam.....	77
33. Data Hasil Prediksi Senyawa Tanaman Seledri Terhadap Protein Target Arthritis Reumatoid.....	79
34. Data Hasil Prediksi Senyawa Tanaman Lada Hitam Terhadap Protein Target Arthritis Reumatoid .....	80

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Tanaman Seledri .....	5
2. Senyawa kimia tanaman seledri golongan flavonoid .....	6
3. Senyawa kimia tanaman seledri golongan terpenoid .....	7
4. Senyawa kimia tanaman seledri golongan furanokumarin.....	8
5. Senyawa kimia tanaman seledri golongan asam fenolat .....	8
6. Senyawa kimia tanaman seledri golongan ptalida.....	8
7. Tanaman Lada Hitam (Ismah, 2019).....	9
8. Senyawa kimia lada hitam golongan alkaloid .....	10
9. Senyawa kimia lada hitam golongan terpenoid.....	11
10. Senyawa kimia lada hitam golongan fenolik.....	11
11. Jalur patofisiologi melalui persinyalan VEGF (KEGG, 2023).....	13
12. Jalur patofisiologi melalui <i>Th17 cell differentiation</i> (KEGG, 2023)...	15
13. Jalur patofisiologi <i>within cell</i> (KEGG, 2023).....	16
14. Jalur patofisiologi artritis reumatoid (KEGG, 2023).....	18
15. Skema Penelitian .....	33
16. Visualisasi interaksi protein-protein BTK.....	34
17. Visualisasi interaksi protein-protein CD4 .....	36
18. Visualisasi interaksi protein-protein FOXP3.....	37
19. Visualisasi interaksi protein-protein GATA3.....	39
20. Visualisasi interaksi protein-protein IL17A .....	40
21. Visualisasi interaksi protein-protein IL17F.....	42
22. Visualisasi interaksi protein-protein IL1B .....	43
23. Visualisasi interaksi protein-protein IL2 .....	44
24. Visualisasi interaksi protein-protein IL21 .....	46
25. Visualisasi interaksi protein-protein IL22 .....	47
26. Visualisasi interaksi protein-protein IL27 .....	48
27. Visualisasi interaksi protein-protein IL4 .....	49
28. Visualisasi interaksi protein-protein IRF4.....	50
29. Visualisasi interaksi protein-protein JAK1.....	52
30. Visualisasi interaksi protein-protein JAK2.....	53
31. Visualisasi interaksi protein-protein JAK3.....	55
32. Visualisasi interaksi protein-protein JUN.....	56
33. Visualisasi interaksi protein-protein LAT .....	57
34. Visualisasi interaksi protein-protein LCK.....	59
35. Visualisasi interaksi protein-protein MTOR .....	60
36. Visualisasi interaksi protein-protein RAF1 .....	61

37. Visualisasi interaksi protein-protein RUNX1.....	63
38. Visualisasi interaksi protein-protein STAT1 .....	64
39. Visualisasi interaksi protein-protein STAT3 .....	66
40. Visualisasi interaksi protein-protein STAT6.....	67
41. Visualisasi interaksi protein-protein SYK.....	69
42. Visualisasi interaksi protein-protein TNF .....	70
43. Visualisasi interaksi protein-protein TYK2.....	72
44. Visualisasi interaksi protein target utama dan protein gen lain.....	74
45. Profil <i>network pharmacology</i> protein target BTK (1), FOXP3 (2), RAF1 (3), IL18 (4), IL2 (5), IL4 (6), IL17A (7), IL22 (8), JUN (9), LAT (10), LCK (11), GATA3 (12), STAT3 (13), SYK (14), TNF (15) terhadap senyawa tanaman seledri dan tanaman lada hitam.....	82
46. Visualisasi <i>network pharmacology</i> interaksi protein target dan protein gen, interaksi aktivitas biologi senyawa dan senyawa prediksi .....	88

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Identifikasi protein target dari <i>KEGG Pathway</i> .....	101
2. Data kandungan senyawa kimia dari <i>KNAPSAcK</i> .....	101
3. Proten target obat sintesis artritis reumatoid dari <i>DrugCentral</i> ...	102
4. Validasi nama gen protein target dari <i>UniProt</i> .....	102
5. Identifikasi interaksi protein-protein dari <i>String</i> .....	103
6. Data aktivitas biologi tanaman dari <i>PubChem</i> .....	103
7. Prediksi protein target dari <i>Swiss Target Prediction</i> .....	105
8. Prediksi protein target dari <i>SEA</i> .....	106
9. Prediksi protein target dari <i>SuperPred</i> .....	107
10. Visualisasi <i>network pharmacology</i> menggunakan <i>Cytoscape</i> ....	108

## DAFTAR SINGKATAN

APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
IL	<i>Interleukin</i>
GATA	<i>Trans-acting t-cell transcription factor</i>
I $\kappa$ B	<i>I-kappa-B</i>
IKK $\beta$	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa kinase-beta</i>
CD274	<i>Programmed cell death 1 ligand 1</i>
RELA	<i>Rela proto-oncogene</i>
MCL1	<i>Myloid induced leukemia 1</i>
MAPK8	<i>Mitogen-activated protein kinase 8</i>
CXCL8	<i>C-X-C motif chemokine ligand 8</i>
STAT1	<i>Signal transducer activator transcription 1</i>
STAT3	<i>Signal transducer activator transcription 3</i>
JUN	<i>Transcription factor AP-1</i>
JNK	<i>Janus kinase</i>
NF- $\kappa$ B	<i>Nuclear factor NF-kappa-B</i>
MDA	<i>Maleat dialdehida</i>
LPF	<i>Lipofuksan</i>
SOD	<i>Superoksida dismutase</i>
GSH-Px	<i>Glutation peroksidase</i>
CAT	<i>Katalase</i>
RF	<i>Rheumatoid factor</i>
Anti-CCP	<i>Antibodi-cyclic citrullinated peptide</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
HIF	<i>Hypoxia</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinases</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
CTGF	<i>Connective tissue growth factor</i>
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
ROR $\gamma$ t	<i>RAR-related orphan receptor gamma t</i>
IRF	<i>Interferon regulatory factor</i>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor <math>\kappa</math> B ligand</i>
SYK	<i>Tyrosine-kinase</i>

DMARD	<i>Disease modifying anti-reumatic drugs</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
RA-FLS	<i>Rheumatoid Arthritis-Functionsl Loss of Synoviocytes</i>
SRC	<i>Sarcoma</i>
FOS	<i>FBJ Murine Osteosarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
ERK	<i>Extreceluller Signal-Regulated Kinase</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CA2+	<i>Calsium Ion Dua Positif</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
MHC	<i>Major Histocompatibillity Complex</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
AKT1	<i>Protein Kinase B Alpha</i>
AREG	<i>Amphiregulin</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
MTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
IFN	<i>Interferon</i>
AR	<i>Artritis Reumatoid</i>
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>



## ABSTRAK

RAMA PRATAMA, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens* L.) DAN TANAMAN LADA HITAM (*Piper nigrum* L.) TERHADAP ARTRITIS REUMATOID*, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc.

Artritis reumatoid adalah penyakit autoimun menyerang persendian, menimbulkan inflamasi kronik, dan bisa berkembang menjadi penyakit autoimun sistemis. Pada tingkat sel, respons imun yang tidak tepat menyebabkan serangan pada sinovium dan tulang. Seledri dan lada hitam diyakini memiliki potensi mengurangi gejala inflamasi. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi dan memprediksi protein target terlibat dalam patofisiologi artritis reumatoid.

Metode penelitian menggunakan *network pharmacology*. Data senyawa tanaman seledri dan lada hitam dikumpulkan melalui *KNAPSAcK* dan literatur. senyawa aktivitas biologi di skrining terhadap protein target menggunakan *PubChem*. Protein target dalam patofisiologi artritis reumatoid diidentifikasi melalui *KEGG pathway* dan literatur. Validasi nama gen dilakukan dengan *Uniprot*. Identifikasi interaksi protein target dan protein gen menggunakan *String*. Prediksi protein target dari aktivitas biologi senyawa menggunakan *Swiss Target Prediction*, *SuperPred*, dan *SEA*. Visualisasi *network pharmacology* interaksi senyawa-protein dan protein-protein dilakukan menggunakan *Cytoscape*.

Visualisasi *network pharmacology* menunjukkan bahwa protein target BTK, FOXP3, IL1B, IL2, IL4, IL17A, JUN, LAT, LCK, GATA3, SYK, dan TNF di diprediksi menjadi target kerja dari senyawa seledri seperti *apiin*, *apigenin*, *kaempferol*, *ferulic acid*, *isoquercetin*, *luteolin*, *p-coummaric acid*, dan *quercetin*; sedangkan senyawa lada hitam seperti *beta-sitosterol*, *caryophyllene*, *chavicine*, *gallic acid*, *piperine*, dan *tyramine* berinteraksi membentuk profil *network pharmacology* dengan protein target prediksi yang terlibat dalam jalur patofisiologi artritis reumatoid.

Kata kunci : artritis reumatoid, seledri, lada hitam, *network pharmacology*, *cytoscape*

## ***ABSTRACT***

RAMA PRATAMA, 2023, NETWORK PHARMACOLOGY OF CELERY (*Apium graveolens* L.) AND BLACK PEPPER (*Piper nigrum* L.) AGAINST RHEUMATOID ARTHRITIS, THESIS PROPOSAL, PHARMACY UNDERGRADUATE PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc..

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that attacks the joints, causing chronic inflammation, and can progress to a systemic autoimmune disease. At the cellular level, an inappropriate immune response leads to attacks on the synovium and bone. Celery and black pepper are believed to have the potential to reduce inflammatory symptoms. This study aims to identify and predict target proteins involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis.

The research method uses network pharmacology. Data on celery and black pepper plant compounds were collected through KNApSAcK and literature. biological activity compounds are screened against target proteins using PubChem. Target proteins in the pathophysiology of rheumatoid arthritis were identified through KEGG pathway and literature. Validation of gene names was done with Uniprot. Identification of target protein and gene protein interactions using String. Prediction of target proteins from compound biological activity using Swiss Target Prediction, SuperPred, and SEA. Visualization of network pharmacology of compound-protein and protein-protein interactions was performed using Cytoscape.

The network pharmacology visualization showed that the target proteins BTK, FOXP3, IL1B, IL2, IL4, IL17A, JUN, LAT, LCK, GATA3, SYK, and TNF were predicted to be the target of action of celery compounds such as apiin, apigenin, kaempferol, ferulic acid, isoquercetin, luteolin, p-coummaric acid, and quercetin; whereas black pepper compounds such as beta-sitosterol, caryophyllene, chavicine, gallic acid, piperine, and tyramine interact to form network pharmacology profiles with predicted target proteins involved in the pathophysiological pathway of rheumatoid arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, celery, black pepper, network pharmacology, cytoscape.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang menyerang persendian dan menimbulkan inflamasi kronik. AR merupakan suatu penyakit autoimun sistemis di mana aktivasi yang tidak tepat dari penyebab respons imun bawaan dan adaptif peradangan yang menyebabkan sinovium dan erosi tulang (Dipiro *et al.*, 2020). Menurut data *World Health Organization* (2016) menyatakan bahwa penderita AR di dunia mencapai 355 juta penduduk dan di prediksi akan selalu mengalami peningkatan. Berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2019) menunjukkan bahwa AR merupakan penyakit yang berada di urutan ke 3 dari 10 penyakit terbesar di Indonesia, angka kejadian AR di Indonesia setiap tahunnya mengalami peningkatan yaitu pada tahun 2015 sebanyak 76.675 orang, pada tahun 2016 sebanyak 84.665 orang, pada tahun 2017 sebanyak 91.098 orang, pada tahun 2018 sebanyak 98.679 orang (Susarti dan Muhammad, 2019). Menurut Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI, (2018) data pengidap AR di Indonesia berdasarkan jenis kelamin sering terjadi pada perempuan dengan prevalensi mencapai 34%.

Terapi obat di Indonesia AR pada umumnya meliputi pemodifikasi penyakit non biologis dan biologis. Rekomendasi terapi AR menggunakan obat antirematik pemodifikasi penyakit sintetik konvensional (csDMARD), biologi DMARD (bsDMARD), dan target sintetik DMARDs (tsDMARD), serta kombinasi glukokortikoid. Obat yang biasa digunakan pada terapi AR yaitu metotreksat, sulfasalazine, hidroksiklorokuin, siklosporin, azatioprin dan leflunomide (Fraenkel *et al.*, 2021). Kombinasi terapi tersebut sering digunakan saat ini untuk menargetkan elemen tertentu dalam imun seperti sitokin, sel B, senyawa yang menyebabkan aktivitas antara sel penyaji antigen (APC) dan sel T. Terapi pada AR terus berkembang, baik pada kelompok DMARD maupun biologi, dengan berbagai hasil riset yang dapat menjadi acuan para klinisi untuk menentukan terapi terbaik pada pasien AR dengan mempertimbangkan respons terapi, ketersediaan dan efek samping (Littlejohn dan Monrad, 2018).

Efek samping yang mungkin terjadi pada terapi farmakologi adalah masalah pada jantung, iritasi pada abdomen, serta kerusakan ginjal dan hati. Pada kombinasi obat kortikosteroid dengan NSAID tidak disarankan karena ditakutkan menimbulkan efek toksik pada saluran pencernaan (Khanna *et al.*, 2012). Efek jangka panjang dari AR adalah terjadinya kerusakan sendi dan disabilitas yang banyak terhadap penduduk pada usia produktif sehingga menimbulkan dampak sosial dan ekonomi yang besar. Hal tersebut pada akhirnya menurunkan kualitas hidup pasien dan harapan hidup pasien serta mengakibatkan biaya sosial ekonomi yang tinggi (Hidayat *et al.*, 2021). Pengobatan alternatif AR yaitu ramuan dari bahan alam masih sering digunakan pada masyarakat Indonesia secara turun-menurun. Ramuan bahan alam mudah didapatkan dan biaya yang murah seperti tanaman seledri dan tanaman lada hitam yang dipercaya berkhasiat sebagai antiinflamasi.

Tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) banyak memiliki aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba. *A. graveolens* di laporkan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi yang diujikan pada kaki tikus Albino Wistar jantan dan betina dengan menekan ekspresi protein TNF $\alpha$ , GATA3, IL4, IL6, IL1 $\beta$  dan IL17A. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu karafsin (Mostafa *et al.*, 2020). Tanaman ini juga dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang diujikan pada tikus Wistar jantan. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu luteolin dan apigenin (Jittiwat *et al.*, 2020). Percobaan juga dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi menggunakan tikus Wistar jantan. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman seledri yaitu tripsin dan phthalide (Foudah *et al.*, 2021).

Tanaman lada hitam (*Piper nigrum* L.) memiliki mekanisme kerja yang sama seperti tanaman seledri, di mana senyawa piperin memiliki efek antiinflamasi dengan menekan ekspresi protein TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , dan IL6 (Duan *et al.*, 2022). Lada hitam dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang diujikan pada mencit Balb-C betina. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu caryophyllene dan limonene (Jeena *et al.*, 2014). Penelitian juga dilakukan pada edema kaki tikus ICR jantan yang diinduksi karagenan yang menunjukkan antiinflamasi dengan menekan degradasi IKB dan menghambat translokasi sitosol-nukleus dari subunit p65 dengan target IKK $\beta$ . Kandungan kimia yang diisolasi pada *P. nigrum* yaitu nigramide

E, nigramide F dan nigramide G (Pei *et al.*, 2020). Penelitian pada lada hitam terhadap antiinflamasi juga dilakukan dengan diinduksi karagenan pada edema kaki tikus. Parameter pengukuran edema menggunakan pletismometer. Efek antiinflamasi ekstrak lada hitam pada dosis 100 mg/kg BB tikus dengan hasil parameter 76,66%. Kandungan kimia yang berperan pada penelitian ini yaitu piperin (Bawazeer *et al.*, 2022).

Walaupun kandungan kimia pada seledri dan lada hitam diketahui, tetapi mekanisme kerja kandungan kimia pada protein target agar mendapatkan efek farmakologis antiinflamasi masih belum jelas. Saat ini, banyak peneliti menggunakan *Network Pharmacology* atau farmakologi jejaring untuk mempelajari mekanisme dan khasiat dari kandungan kimia suatu tanaman secara mendalam dengan memprediksi protein target potensial dan kandungan aktif utama sehingga penyakit dapat diobati dengan tepat (Zhu dan Hou, 2020). Metode farmakologi jejaring digunakan untuk mengidentifikasi dan memprediksi beberapa target obat dan interaksi pada penyakit AR. Penelitian farmakologi jejaring dilakukan dengan menyelidiki mekanisme kerja yang di prediksi menjadi target triptolide terhadap AR. Protein yang ditemukan terkait AR dan target triptolide yaitu *programmed cell death 1 ligand 1* (CD274), *rela proto-oncogene* (RELA), *induced myeloid leukimia 1* (MCL1), *Mitogen-actived protein kinase 8* (MAPK8), *C-X-C motif chemokine lignand 8* (CXCL8), *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1), *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), *transcription factor AP-1* (JUN), *n-terminal kinase* (JNK), *nuclear factor NF-kappa-B* (NF-kB) dan *TNF- $\alpha$*  (Song *et al.*, 2020). Dalam riset ini menggunakan metode farmakologi jejaring untuk memprediksi target potensial dan komponen efektif pada seledri dan lada hitam yang berperan dalam terapi AR.

## **B. Konteks Permasalahan**

Dari latar belakang dapat ditarik rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apa saja protein target yang di prediksi dalam target kerja senyawa tanaman seledri dan lada hitam terhadap patofisiologi artritis reumatoid?
2. Apa saja senyawa tanaman seledri dan lada hitam yang di prediksi terlibat terhadap patofisiologi artritis reumatoid?

3. Bagaimana profil *network pharmacology* senyawa tanaman seledri dan lada hitam terhadap protein target artritis reumatoid?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah :

1. Mengetahui protein target yang di prediksi dalam target kerja senyawa tanaman seledri dan lada hitam terhadap patofisiologi artritis reumatoid.
2. Mengetahui senyawa tanaman seledri dan lada hitam yang di prediksi terlibat terhadap patofisiologi artritis reumatoid.
3. Mengetahui profil *network pharmacology* senyawa tanaman seledri dan lada hitam terhadap protein target artritis reumatoid.

### **D. Kegunaan Penelitian**

Kegunaan yang diharapkan dari penelitian ini ialah memperoleh senyawa tanaman seledri dan lada hitam yang digunakan sebagai kandidat obat alami pada artritis reumatoid. Melalui penelitian ini diharapkan dapat mendeteksi suatu senyawa tanaman seledri dan lada hitam yang mampu berikatan dengan protein target artritis reumatoid sehingga membentuk profil *network pharmacology*. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dan hasil dalam *network pharmacology*.