

**NETWORK PHARMACOLOGY KEMENYAN INDIA (*Boswellia serrata*)
DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTRITIS**



**Oleh:
Elok Rihadatul Mastuti
27216657A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**NETWORK PHARMACOLOGY KEMENYAN INDIA (*Boswellia serrata*)
DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTRITIS**

SKRIPSI

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

**Oleh:
Elok Rihadatul Mastuti
27216657A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**NETWORK PHARMACOLOGY KEMENYAN INDIA (*Boswellia serrata*)
DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTRITIS**

Oleh :

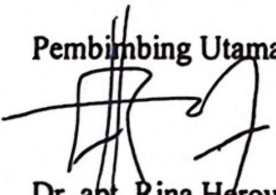
**Elok Rihadatul Mastuti
27216657A**

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal: 8 Januari 2025**

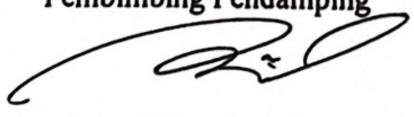
Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan

Dr. apt. Iswandi, M.Farm.

Pembimbing Utama

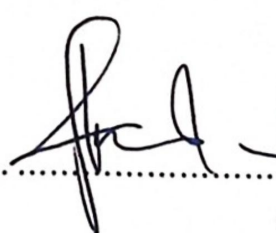
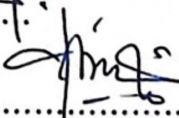

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping


apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

Penguji:

1. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si
2. Dr. apt. Opstaria Saptarini, S.Farm., M.Si
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1. 
2. 
3. 
4. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan segala puji Syukur kepada ALLAH SWT dan atas restu serta dukungan dari orang-orang tercinta, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsinya dengan baik dan tepat waktu. Oleh karena itu, dengan rasa bangga dan Bahagia saya ucapkan rasa Syukur dan terimakasih, skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Masduki dan ibu Lanik yang telah memberikan semangat dan dukungan baik moril maupun materil, serta doa yang tiada henti untuk kesuksesan saya, karena tiada kata seindah lanjutan doa dan tiada doa yang paling khusuk selain doa dari orang tua
2. Kakak Dian dan mas Yayang yang selalu memberikan semangat, memberikan arahan, serta doa yang tiada hentinya
3. Keponakan kecilku, Ragnala. Keponakan tante yang selalu menjadi semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Keluarga besar Toyib, mbah, dan bu Cupik yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta tak henti mendoakan kesuksesan saya.
5. Temanku tersayang, Ulfi, Yesi, Alfi, Erdila, Ghazi yang selalu ada mendampingi, membantu, dan memberikan dukungan dalam penulisan skripsi ini
6. Sahabat sahabatku, Defara, Shafira, Lia yang selalu ada untuk mendengarkan keluh kesah
7. Zhaky dan kak Afi yang sudah menemani jatuh bangun dalam menyelesaikan skripsi ini
8. Skripsi ini juga saya persembahkan kepada pihak-pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang sudah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini

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, 27 Desember 2024

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

Elok Rihadatul Mastuti

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah rabbil ‘alamin, segala puji Syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala Rahmat, ridho, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Network Pharmacology* Kemenyan India (*Boswellia serrata*) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) Sebagai Antiinflamasi pada Osteoarthritis”.

Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi (S.Farm.). Besar harapan penulis, semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pihak lain pada umumnya sekaligus menambah pengetahuan di bidang ilmu farmasi.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi ini penulis mengalami berbagai kendala yang tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningruum, S.Farm., M.Sc., selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si., selaku pembimbing akademik.
5. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku pembimbing utasa atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
8. Kedua orang tua, kakak-kakak, keponakan kecil, dan kucing manisku atas dukungan dan semangatnya.

9. Keluarga besar Himpunan Mahasiswa Jurusan S1 Farmasi Universitas Setia Budi atas dukungan dan semangatnya.
10. Calon Orang Penting dan Demis Bahagia atas dukungan dan semangatnya.
11. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* atas kerja sama dan semangatnya.
12. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca guna menyempurnakan skripsi ini. Akhir kata semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi penulis secara pribadi.

Surakarta, 27 Desember 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

Elok Rihadatul Mastuti

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xviii
ABSTRACT	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kemenyan India (<i>Boswellia serrata</i>)	5
1. Klasifikasi kemenyan india.....	5
2. Kandungan kimia kemenyan india	5
2.1 Golongan monoterpen.	6
2.2 Golongan terpenoid.	6
3 Aktivitas sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis	7
B. Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.).....	8
1. Klasifikasi rimpang kunyit.....	8
2. Kandungan kimia rimpang kunyit	8
2.1 Golongan kurkuminoid.....	9
2.2 Golongan poliol.....	9
2.3 Golongan fenolik.....	9
2.4 Golongan terpenoid monoterpene.	10
2.5 Golongan steroid.	10

3.	Aktivitas sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis ..	11
C.	Osteoarthritis	12
1.	Definisi osteoarthritis	12
2.	Obat penyakit osteoarthritis	12
2.1	Obat lini pertama	13
2.2	Obat lini kedua	14
3.	Patofisiologi	15
3.1	Jalur <i>Nuclear faktor kappa B</i> (NF- κ B).....	17
3.2	Jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK).....	18
3.3	Jalur <i>c-Jun N-terminal kinase</i> (JNK).	19
3.4	Jalur Akt. Jalur Akt (<i>protein kinase B</i>)	20
D.	Protein Target.....	21
E.	Identifikasi protein Target Obat Sintesis Osteoarthritis...	23
F.	<i>Network Pharmacology</i>	24
G.	Software dan Web Server	25
1.	Web server	25
1.1	KNAPSAcK.....	25
1.2	Dr. <i>Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database</i>	25
1.3	KEGG pathway.	25
1.4	<i>PubChem</i>	25
1.5	STRING.....	26
1.6	<i>SuperPred</i>	26
1.7	Uniprot.....	26
1.8	<i>Swiss Target Prediction</i>	27
1.9	<i>DrugCentral</i>	27
1.10	<i>GeneCard</i>	27
1.11	<i>Similarity Ensemble Approach</i> (SEA).....	27
2.	Software	28
H.	Landasan Teori.....	28
I.	Keterangan Empiris.....	31
	BAB III METODE PENELITIAN	32
A.	Populasi dan Sampel	32
B.	Variabel Penelitian.....	32
1.	Identifikasi variabel	32
2.	Klasifikasi variabel	32
2.1	Variabel bebas.	32
2.2	Variabel tergantung.	32
2.3	Variabel terikat.	32
3.	Definisi operasional variabel utama	33
C.	Bahan dan Alat.....	33
1.	Bahan	33

2.	Alat.....	33
2.1	Perangkat keras.....	33
2.2	Web server dan perangkat lunak	33
D.	Jalannya Penelitian.....	34
1.	Identifikasi interaksi protein target	34
2.	Validasi nama protein target	34
3.	Skrining zat aktif terhadap protein target	34
4.	Prediksi protein dari senyawa kemenyan india dan rimpang kunyit	35
4.1	<i>Swiss Target Prediction</i>	35
4.2	<i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i>	35
4.3	<i>Super-PRED</i>	35
5.	Visualisasi <i>network pharmacology</i>	36
E.	Skema Jalannya Penelitian.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		38
A.	Hasil Penelitian	38
1.	Identifikasi protein target.....	38
1.1	MMP3 (<i>Stromelysin-1</i>).....	41
1.2	MMP1 (<i>Interstitial collagenase</i>).....	43
1.3	NOS2 (<i>Nitric oxide synthase, inducible</i>).....	44
1.4	MAP2K1 (<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>).....	46
1.5	MAPK1 (<i>Mitogen-activated protein kinase 1</i>).....	47
1.6	MAPK14 (<i>Mitogen-activated protein kinase 1</i>).....	49
1.7	PTEN (<i>Phosphatidylinositol 3,4,5- trisphosphate 3-phosphatase and dual- specificity protein phosphatase PTEN</i>).....	52
1.8	AKT1 (<i>RAC-alpha serine/threonine-protein kinase</i>).	54
1.9	MAP2K2 (<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2</i>).....	56
1.10	NFKBIA (<i>NF-kappa-B inhibitor alpha</i>).	58
1.11	MAP2K4 (<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 4</i>).....	60
1.12	MAPK3 (<i>Mitogen-activated protein kinase 3</i>).....	63
1.13	MAP2K3 (<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 3</i>).....	65
1.14	MAP3K2 (<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2</i>).	68

1.15	MAP3K1 (<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1</i>).	70
1.16	MAP3K3 (<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3</i>).	72
1.17	MMP13 (<i>Collagenase</i>).	75
2.	Validasi nama protein target	77
2.1	Interaksi semua protein target.	77
3.	Skrining zat aktif terhadap protein target osteoarthritis.....	78
4.	Prediksi protein target dari senyawa tanaman.	79
5.	Visualisasi <i>network pharmacology</i>	81
5.1	NFKB1, RELA.	81
5.2	NOS2.	82
5.3	TP53, JUN, STAT3.	83
5.4	TP53, MAPK1, JUN.	84
5.5	TP53, PIK3R1, PTK2.....	85
5.6	MAPK1, MAPK14, MAPK11.	86
5.7	MMD2, HPS90AA1, HPS90AB1, AKT1.....	87
5.8	MMP9, MMP2, MMP1.	88
BAB V KESIMPULAN		91
A.	Kesimpulan	91
B.	Saran	92
DAFTAR PUSTAKA.....		93
LAMPIRAN		101

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Kemenyan india.....	5
2. Senyawa kimia golongan monoterpen dalam kemenyan india.....	6
3. Senyawa kimia golongan triterpene pentasiklik dalam kemenyan india	6
4. Rimpang kunyit	8
5. Senyawa kimia golongan kurkuminoid dalam rimpang kunyit.....	9
6. Senyawa kimia golongan pooliol dalam rimpang kunyit	9
7. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit.....	9
8. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit	9
9. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit	10
10. Senyawa kimia golongan monoterpen dalam rimpang kunyit	10
11. Senyawa kimia golongan steroid dalam rimpang kunyit	10
12. Jalur patofisiologi osteoarthritis	16
13. Jalur patofisiologi NF- κ B	17
14. Jalur patofisiologi MAPK.....	18
15. Jalur patofisiologi JNK.....	19
16. Jalur patofisiologi Akt	20
17. Skema jalannya penelitian.....	37
18. Visualisasi interaksi antar protein dari MMP3.	41
19. Visualisasi interaksi antar protein dari MMP1.	43
20. Visualisasi interaksi antar protein dari NOS2.	44
21. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP2K1.....	46
22. Visualisasi interaksi antar protein dari MAPK1.....	48
23. Visualisasi interaksi antar protein dari MAPK14.....	50
24. Visualisasi interaksi antar protein dari PTEN.	52
25. Visualisasi interaksi antar protein dari AKT1.	54
26. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP2K2.....	56
27. Visualisasi interaksi antar protein dari NFKBIA.	58
28. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP2K4.....	60
29. Visualisasi interaksi antar protein dari MAPK3.....	63

30. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP2K3.....	65
31. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP3K2.....	68
32. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP3K1.....	70
33. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP3K3.....	73
34. Visualisasi interaksi antar protein dari MAP3K3.....	75
35. Visualisasi interaksi protein-protein secara keseluruhan, protein target utama (merah), protein asosiasi (pink).	78
36. Visualisasi <i>network</i> protein NFKBIA, protein target utama (merah), senyawa kimia kemenyan india hasil prediksi (hijau), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), senyawa kimia rimpang kunyit hasil prediksi (oren), protein asosiasi (pink).	82
37. Visualisasi <i>network</i> protein NOS2, protein target utama (merah), senyawa kimia kemenyan india hasil prediksi (hijau), senyawa kimia rimpang kunyit hasil prediksi (oren), protein asosiasi (pink), obat sintesis osteoarthritis (ungu).	83
38. Visualisasi <i>network</i> protein MAPK1, protein target utama (merah), senyawa kimia kemenyan india hasil prediksi (hijau), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), senyawa kimia rimpang kunyit hasil prediksi (oren), protein asosiasi (pink).	84
39. Visualisasi <i>network</i> protein MAPK14, protein target utama (merah), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), senyawa kimia rimpang kunyit hasil prediksi (oren), protein asosiasi (pink).	85
40. Visualisasi <i>network</i> protein PTEN, protein target utama (merah), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), senyawa kimia rimpang kunyit hasil prediksi (oren), protein asosiasi (pink).	86
41. Visualisasi <i>network</i> protein MAP2K3, protein target utama (merah), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), protein asosiasi (pink).	87
42. Visualisasi <i>network</i> protein AKT1, protein target utama (merah), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), protein asosiasi (pink).	87
43. Visualisasi <i>network</i> protein MMP3 dan MMP13, protein target utama (merah), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), protein asosiasi (pink).	88

44. Visualisasi *network pharmacology* kemenyan india dan rimpang kunyit, protein target utama (merah), senyawa kimia kemenyan india prediksi (hijau), senyawa bioaktif rimpang kunyit (kuning), senyawa rimpang kunyit prediksi (oren), protein asosiasi (pink), obat sintesis osteoarthritis (ungu).....90

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada jalur NF- κ B osteoarthritis.....	21
2. Protein target pada jalur MAPK osteoarthritis	22
3. Protein target pada jalur JNK osteoarthritis	23
4. Protein target pada jalur Akt osteoarthritis.....	23
5. Identifikasi protein target obat sintetis osteoarthritis	23
6. Hasil identifikasi protein utama dan protein asosiasi lebih dari >9,00 dari String.....	38
7. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MMP3.	42
8. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MMP1.	43
9. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari NOS2.	44
10. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP2K1.	46
11. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAPK1.	48
12. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAPK14.	50
13. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari PTEN.	52
14. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari AKT1.	54
15. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP2K2.	57
16. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari NFKBIA.....	58
17. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP2K4.	61
18. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAPK3.	64
19. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP2K3.	66
20. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP3K2.	68
21. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP3K1.	70
22. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAP3K3.	73
23. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MMP13.	75
24. Hasil validasi nama protein target	77
25. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa rimpang kunyit	78
26. Hasil prediksi protein dari senyawa tanaman kemenyan india.	80
27. Hasil prediksi protein dari senyawa rimpang kunyit.	81

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target dari jurnal	102
2. Protein obat sintetis osteoarthritis dari <i>DrugCentral</i>	102
3. Validasi nama gen protein target dari <i>UniProt</i>	103
4. Identifikasi interaksi protein-protein dari <i>String</i>	103
5. Data kandungan senyawa kimia tanaman dari KNApSAcK	104
6. Data kandungan senyawa kimia dari <i>Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database</i>	105
7. Data aktivitas biologi tanaman dari <i>PubChem</i>	106
8. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif pada <i>Swiss Target Prediction</i>	106
9. Visualisasi network pharmacology menggunakan software <i>Cytoscape</i>	107

DAFTAR SINGKATAN

ABA	<i>Acetyl-α-boswellic acid</i>
ADAMTS	<i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs</i>
AKBA	<i>3-O-asetil-11-keto-beta-boswellic</i>
AKT	<i>protein kinase B</i>
AP-1	<i>Activating protein-1</i>
BA	<i>Boswellic acid</i>
BDMC	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>
C	<i>Curcumin</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
CSV	<i>Comma-separated values</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>
DMC	<i>Demethoxycurcumin</i>
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rat</i>
GI	<i>Gastrointertinal</i>
HIF2 α	<i>Hypoxia-inducible faktor-2alpha</i>
HSP90AA1	<i>Heat shock protein HSP 90- alpha</i>
HSP90AB1	<i>Heat shock protein HSP 90- beta</i>
I κ B	<i>IkappaB protein</i>
I κ BKB	<i>IkappaB kinase beta</i>
IKK	<i>IkappaB kinase</i>
IL	<i>Interleukin</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KBA	<i>11-Keto-beta-boswellic acid</i>
LOX	<i>Lypoxigenase</i>
LPS	<i>Lypopolisaccharide</i>
LT β R	<i>Lymphotoxin-β receptor</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MDA	<i>Malondialdehyd</i>
MDM2	<i>E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2</i>
MKK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i>
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>
MTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>

NFKBIA	<i>Nuclear factor kappa B inhibitor alpha</i>
NI	<i>Nitric</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
NP	<i>Network pharmacology</i>
NSAID	<i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs</i>
OA	<i>Osteoarthritis</i>
P13K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PIK3R1	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha</i>
PIP	<i>Prolactin-inducible protein</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
PTK	<i>Protein tyrosine kinase</i>
RELA	<i>Transcription factor p65</i>
RUNX	<i>Runt-related transcription factor</i>
SNRI	<i>Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor</i>
SRC	<i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor-alpha</i>
TNFR	<i>Tumour necrosis factor receptor</i>
TP53	<i>Cellular tumor antigen p53</i>
TSC	<i>Tuberous sclerosis complex</i>
TSV	<i>Tab Separated Values</i>

ABSTRAK

ELOK RIHADATUL MASTUTI, 2024, NETWORK PHAMACOLOGY KEMENYAN INDIA (*Boswellia serrata*) DAN RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTRITIS, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, S.Farm., M.Farm.

Osteoarthritis adalah jenis arthritis yang terjadi akibat kerusakan tulang rawan yang menyebabkan gesekan antar tulang dengan ciri khas salah satunya adalah degradasi tulang rawan. Kemenyan india dan rimpang kunyit diprediksi memiliki khasiat sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui protein-protein target yang terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis, mengetahui senyawa-senyawa kemenyan india dan rimpang kunyit yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi osteoarthritis, dan untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia kemenyan india dan rimpang kunyit terhadap protein target osteoarthritis.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan data kandungan senyawa-senyawa kimia kemenyan india dan rimpang kunyit menggunakan KNApSACk, dan jurnal-jurnal penelitian. Protein target yang terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis diidentifikasi menggunakan jurnal penelitian. Protein target dilakukan validasi menggunakan *UniProt*. Interaksi protein-protein menggunakan *String*. Skrining zat aktif terhadap protein target dengan *Pubchem*. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif menggunakan *Swiss Target Prediction*, *SEA*, dan *SuperPred*. Visualisasi *network pharmacology* dari interaksi protein-protein dan interaksi senyawa-protein menggunakan *Cytoscape*.

Visualisasi protein *network pharmacology* protein target yang terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis dengan senyawa kemenyan india dan rimpang kunyit yakni NFKBIA, NOS2, MAPK1, MAPK3, MAPK14, PTEN, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MMP1, MMP3, MMP13, dan AKT1. Kandungan senyawa *geraniol*, *α -pinene*, *limonene*, *α -boswellic acid* (ABA), *β -boswellic acid* (ABA), *11-Keto-beta-boswellic acid* (KBA), *3 α -Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid* (AKBA), *3-Acetyl-beta-boswellic acid*, *β -caryophyllene*, dan *sabinene* pada kemenyan india serta *guaiacol*, *curcumin*, *caffeic acid*, *quercetin*, *demetoxycurcumin*, *xylitol*, *cineol*, *isoborneol*, *β -sitosterol*,

stigmasterol, dan *quercetin* pada rimpang kunyit dapat membentuk profil *network pharmacology* dengan protein target utama osteoarthritis.

Kata kunci: antiinflamasi, osteoarthritis, kemenyan india, rimpang kunyit, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

ELOK RIHADATUL MASTUTI, 2024, NETWORK PHAMACOLOGY OF INDIAN FRANCHISE (*Boswellia serrata*) AND TURMERIC RHIZOME (*Curcuma longa* L.) AS ANTIINFLAMMATORY IN OSTEOARTHRITIS, THESIS PROPOSAL, S1 PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Sc. and apt. Ismi Puspitasari, S.Farm., M.Farm.

Osteoarthritis is a type of arthritis that occurs due to cartilage damage that causes friction between bones with one of the characteristics being cartilage degradation. Indian frankincense and turmeric rhizomes are predicted to have anti-inflammatory properties in osteoarthritis. The purpose of this study is to determine the target proteins involved in osteoarthritis pathophysiology, to determine the compounds of Indian frankincense and turmeric rhizomes that are predicted to be the target of action of target proteins in osteoarthritis pathophysiology, and to determine the network pharmacology profile of the chemical compounds content of Indian frankincense and turmeric rhizomes on the target protein of osteoarthritis.

This study uses the network pharmacology method. Data collection on the content of chemical compounds of Indian frankincense and turmeric rhizomes using KNApSAcK, and research journals. The target proteins involved in osteoarthritis pathophysiology were identified using research journals. The target protein was validated using UniProt. Protein-protein interactions using Strings. Screening of active substances against target proteins with Pubchem. Target protein prediction of bioactive compounds using Swiss Target Prediction, SEA, and SuperPred. Visualization of network pharmacology of protein-protein interactions and protein-compound interactions using Cytoscape.

Visuaization of protein network pharmacology target proteins involved in osteoarthritis pathophysiology with Indian frankincense compounds and turmeric rhizomes, namely NFKBIA, NOS2, MAPK1, MAPK3, MAPK14, PTEN, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MMP1, MMP3, MMP13, and AKT1. The content of geraniol, α -pinene, limonene, α -boswellic acid (ABA), β -boswellic acid (ABA), 11-Keto-beta-boswellic acid (KBA), 3 alpha-Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA), 3-Acetyl-beta-boswellic acid, β -caryophyllene, and sabinene in Indian frankincense as well as guaiacol, curcumin, caffeic acid, quercetin, demetoxycurcumin, xylitol, cineol, isoborneol,

β -sitosterol, stigmasterol, and quercetin in turmeric rhizomes can form a pharmacology network profile with key target proteins Osteoarthritis.

Keywords: anti-inflammatory, osteoarthritis, indian frankincense, turmeric rhizome, network pharmacology, cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah jenis arthritis yang paling umum terjadi. Penyakit ini terjadi ketika tulang rawan yang melapisi ujung tulang di sendi mengalami kerusakan dan aus, menyebabkan gesekan tulang-tulang tersebut. Kondisi ini umumnya mempengaruhi sendi-sendi seperti lutut, pinggul, tangan, dan tulang belakang (Khoiruroch *et al.*, 2023.). Osteoarthritis adalah penyakit kompleks yang ditandai dengan perubahan patologis pada seluruh jaringan sendi, termasuk tulang rawan, tulang subkondral, ligamen, meniskus, kapsul sendi, dan membran sinovial (Sanchez *et al.*, 2022). Menurut data *World Health Organization* (2023) menyatakan bahwa umumnya osteoarthritis terjadi pada akhir usia 40-an hingga pertengahan 50-an, orang-orang yang lebih muda, termasuk atlet dan orang-orang yang mengalami cedera atau trauma sendi. *The USA Bureau of Census* menyatakan bahwa kemungkinan jumlah lansia di Indonesia akan mengalami peningkatan yang signifikan yakni sebesar 283,3% sejak 1994. Prevalensi osteoarthritis di Indonesia adalah 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan pada usia 40-60 tahun. Data klinik reumatologi RS Hasan Sadikin Bandung tahun 2007 hingga 2010 menunjukkan bahwa 73-74,48% pasien reumatologi terdiagnosis osteoarthritis, dan 69% di antaranya adalah perempuan, dengan osteoarthritis lutut (87%) sebagai tipe dominan.

Osteoarthritis dapat menyerang seluruh sendi seperti kapsul sendi, tulang rawan, tulang subkondral, jaringan sinovial, bahkan ligamen, dan otot partikular. Ciri khas dari osteoarthritis salah satunya adalah degradasi tulang rawan. Pada osteoarthritis terjadi apoptosis kondrosit yang mengakibatkan ketidakseimbangan sintesis dan katabolisme kolagen pada tulang rawan sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel, perubahan molekuler dan produksi enzim pendegradasi ECM yang berakibat pada kerusakan tulang rawan. Menurut Thomson & Hilkens, (2021) pasien osteoarthritis secara khusus mengalami peningkatan kadar IL-1 β , TNF- α , dan IL-6. Peningkatan kadar pada IL-1 β dapat menginduksi sekresinya sendiri serta merangsang mediator inflamasi seperti TNF- α , dan IL-6.

Terapi farmakologi osteoarthritis yang umum digunakan adalah golongan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) oral dan

topikal, *acetaminophen*, COX-2 inhibitor, *duloxetine*, *intra-articular corticosteroids*, *intra-articular hyaluronic acid*, tramadol dan *capsaicin*. NSAID konvensional dan inhibitor *cyclooxygenase-2* (COX-2) merupakan pilihan utama untuk meredakan gejala inflamasi dan nyeri pada osteoarthritis. NSAID menghambat kerja isoenzim *cyclooxygenase*, COX-1 dan COX-2 secara reversibel, mengakibatkan penurunan prostanoide (misalnya prostaglandin) dan efek anti-inflamasi dan analgesik. COX-2 inhibitor merupakan golongan obat kelas NSAID yang secara selektif memblokir enzim COX-2, bukan isoform COX-1. Penghambatan COX-2 mengurangi produksi prostaglandin, yang mengurangi peradangan dan nyeri (Richard *et al.*, 2023). Menurut Dipiro (2023), terapi pada osteoarthritis dibagi menjadi 2, yakni terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi lini pertama yang digunakan untuk pengobatan osteoarthritis meliputi parasetamol, NSAID oral, NSAID topikal, kortikosteroid intra-artikular dan tramadol. Sedangkan untuk pengobatan lini kedua *American College of Rheumatology* merekomendasikan analgesik opioid, Asam hialuronik intra-artikular dan tramadol.

Penggunaan obat untuk osteoarthritis memiliki efek samping terapi, terutama pada penggunaan NSAID dapat menimbulkan efek meliputi mual dan dispepsia serta efek yang lebih serius seperti maag dan pendarahan terutama pada individu yang sudah memiliki riwayat penyakit gastrointestinal (Dipiro, 2023). Dalam jurnal *Pharmaceutical Treatment of Osteoarthritis* disebutkan bahwa efek samping penggunaan NSAID berhubungan dengan toksisitas yang melibatkan sistem gastrointestinal, kardiovaskular dan ginjal. Risiko infark miokard meningkat dengan dosis yang lebih tinggi dan selama bulan pertama penggunaan NSAID. Sedangkan untuk penggunaan COX-2 inhibitor akan menimbulkan efek samping terkait gastrointestinal yang jauh lebih sedikit dibandingkan NSAID nonselektif, namun golongan ini juga meningkatkan toksisitas kardiovaskular, yang bermanifestasi sebagai edema, trombotik, destabilisasi tekanan darah, dan infark miokard pada penggunaan jangka panjang. Dari beberapa efek yang ditimbulkan perlu adanya alternatif lain dalam pengobatan osteoarthritis yakni dengan bahan alam, salah satunya adalah kemenyan india dan rimpang kunyit.

Kemenyan india (*Boswellia serrata*) dikenal dalam pengobatan tradisional selama berabad-abad karena khasiatnya dalam melawan penyakit inflamasi kronis misalnya penyakit radang usus, asma, alergi,

radang sendi, termasuk osteoarthritis, dan nyeri. Tanaman ini memiliki kandungan terpenoid dan asam boswellik yang merupakan agen antiinflamasi yang kuat dan merupakan inhibitor nonredoks spesifik dari 5-LOX (Alluri *et al.*, 2020). Dilaporkan bahwa ekstrak etanol resin gum kemenyan india dapat menekan kematian sel dan respon inflamasi kondrosit yang diinduksi oleh hidrogen peroksida atau lipopolisakarida serta meringankan osteoarthritis yang disebabkan oleh *monosodium iodoacetate* (MIA) (Lee *et al.*, 2021). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Iram *et al.*, (2017) juga disebutkan bahwa kemenyan india telah menunjukkan hasil sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis yang cukup hingga sangat baik pada 88% pasien tanpa adanya efek samping yang merugikan. Begitu pula dengan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) yang memiliki kandungan senyawa kurkuminoid 80-95%, yang meliputi kurkumin (C), *demethoxycurcumin* (DMC) dan *bisdemethoxycurcumin* (BDMC). Kurkumin adalah bahan yang paling aktif dalam kunyit dan memiliki sifat antiinflamasi yang mirip dengan NSAID. Rimpang kunyit telah terbukti dapat berpengaruh terhadap transduksi sinyal sitoksi proinflamasi dengan mempengaruhi aktivitas NF- κ B, antara lain interleukin, fosfolipase A2, 5-LOX dan COX-2 (Chen *et al.*, 2022). Ekstrak kurkumin dan rimpang kunyit dengan dosis 120 mg hingga 1500 mg dengan durasi 4-36 minggu terhadap pasien osteoarthritis dapat menurunkan kadar *erythrocyte sedimentation rat* (ESR) dan *malondialdehid* (MDA). Ekstrak kurkumin dan rimpang kunyit dalam penelitian ini juga menunjukkan perbaikan gejala dan tingkat peradangan terhadap penderita arthritis dengan profil keamanan yang lebih baik jika dibandingkan dengan NSAID (Zeng *et al.*, 2022). Penelitian juga dilakukan pada pasien osteoarthritis yang secara acak diberikan kapsul yang mengandung 46,67 mg ekstrak rimpang kunyit selama 3 bulan. Dilaporkan hasil pemberian ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 186,6 mg/hari dapat mengurangi nyeri pada pasien dengan gejala osteoarthritis dengan profil keamanan yang baik meskipun bersamaan dengan penggunaan parasetamol dan/atau NSAID (Henrotin *et al.*, 2019).

Network pharmacology adalah sebuah metodologi analisis yang digunakan untuk mempelajari mekanisme target multi-komponen yang rumit dari obat-obatan herbal dengan mengintegrasikan informasi farmakologi skala besar yang berkaitan (Lee *et al.*, 2022). *Network pharmacology* menggunakan teori reseptor dan teknologi jaringan

biologis untuk menganalisis hubungan sinergis multikomponen dan multitarget antara obat, protein target, dan penyakit, kemudian menjelaskan aksi obat tersebut (Zhu & Hou, 2020). Dengan metode *network pharmacology*, penelitian ini dilakukan untuk memprediksi serta membuktikan adanya kandungan senyawa aktif dari kemenyan india dan rimpang kunyit yang terlibat dalam pengobatan inflamasi pada osteoarthritis sehingga dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan selanjutnya.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, apa saja protein-protein target yang terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis?

Kedua, apa saja senyawa dalam kemenyan india dan rimpang kunyit yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target osteoarthritis?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia kemenyan india dan rimpang kunyit terhadap protein target osteoarthritis?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan yang akan dicapai pada penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui protein yang dapat terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis.

Kedua, untuk mengetahui senyawa yang dapat diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi osteoarthritis.

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa-senyawa kemenyan india dan rimpang kunyit terhadap protein target osteoarthritis.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat penelitian ini untuk memberikan informasi sekaligus ilmu pengetahuan mengenai pengembangan obat osteoarthritis menggunakan kemenyan india dan rimpang kunyit berdasarkan *network pharmacology* dan dapat dijadikan sebagai landasan keilmuan dalam penelitian berikutnya mengenai kajian farmakologi.