

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Kemenyan India (*Boswellia serrata*)

1. Klasifikasi kemenyan india

Kemenyan India (*Boswellia serrata*) dibagi kedalam klasifikasi menurut Al Harashi *et al.*, 2019 sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Sapindales
Famili	: Burseraceae
Genus	: <i>Boswellia</i>
Spesies	: <i>Boswellia serrata</i>

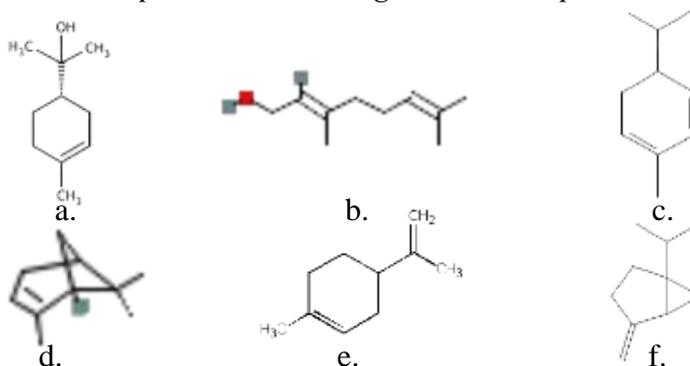


Gambar 1. Kemenyan india (Health Jade, 2017)

2. Kandungan kimia kemenyan india

Tanaman kemenyan india seperti pada gambar 1 memiliki berbagai kandungan senyawa kimia yang berperan sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis. Kandungan senyawa kimia tanaman ini didapatkan melalui *web* KNApSAcK dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* serta beberapa jurnal penelitian. Resin dari kemenyan india mengandung monoterpene, diterpene, triterpene dan terpenoid terutama triterpenoid pentasiklik atau asam boswellik (Alluri *et al.*, 2020).

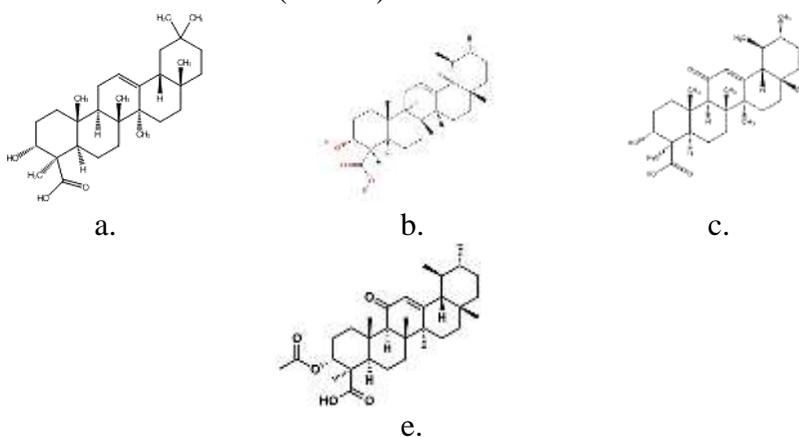
2.1 Golongan monoterpen. Senyawa kimia golongan monoterpen yang terkandung pada kemenyan india adalah *α -phellandrene*, *α -pinene*, *limonene*, *genariol*, *α -terpineol*, *sabinene*.



Gambar 2. Senyawa kimia golongan monoterpen dalam kemenyan india *α -terpineol* (a), *genariol* (b), *α -phellandrene* (c), *α -pinene* (d), *limonene* (e), *sabinene* (f). (PubChem, 2024)

2.2 Golongan terpenoid. Golongan triterpenoid terdiri dari golongan triterpene pentasiklik, dimana senyawa-senyawa diantaranya adalah *α -boswellic acid* (ABA), *β -boswellic acid* (ABA), *11-Keto-beta-boswellic acid* (KBA), dan *3alpha-Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid* (AKBA).

2.2.1 Golongan triterpen pentasiklik. Senyawa kimia golongan triterpene pentasiklik atau asam boswellik yang terkandung dalam kemenyan india adalah *α -boswellic acid* (ABA), *β -boswellic acid* (ABA), *11-Keto-beta-boswellic acid* (KBA), dan *3alpha-Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid* (AKBA).



Gambar 3. Senyawa kimia golongan triterpene pentasiklik dalam kemenyan india *α -boswellic acid* (ABA) (a), *β -boswellic acid* (ABA) (b), *11-Keto-beta-boswellic acid* (KBA) (c), dan *3alpha-Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid* (AKBA) (d). (PubChem, 2024).

3. Aktivitas sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis

Kemenyan india memiliki aktivitas farmakologi yang tinggi sebagai alternatif dalam pengobatan osteoarthritis. Data dari beberapa penelitian ilmiah dengan jelas menunjukkan bahwa kemenyan india memiliki aktivitas antiinflamasi dan antiaterosklerotik yang kuat (Farah, 2017). Salah satu kandungan kimia yang memiliki aktivitas pada tanaman ini adalah asam boswellik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jung *et al.*, 2023 menggunakan model tikus yang telah diinduksi dengan *monosodium iodoasetat* (MIA), diberikan ekstrak kemenyan india yang telah distandarisasi berdasarkan kandungan gabungan *11-Keto-beta-boswellic acid* (KBA) dan *3alpha-Acetoxy-11-keto-beta-boswellic acid* (AKBA) untuk mengetahui efek antiinflamasi terhadap osteoarthritis ekstrak tersebut. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok secara acak dengan kelompok kontrol normal tanpa MIA, kelompok kontrol dengan MIA, dan kelompok kontrol positif dengan dosis ekstrak 300 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 50 mg/kg BB, dan 20 mg/kg BB. Setelah 7 hari pemberian makanan, hewan uji akan diberikan 50 μ L (60 mg/mL) MIA yang disuntikkan pada sendi lutut. Pengamatan dilakukan selama 31 hari diikuti dengan hewan uji yang dikorbakan kemudian jaringan sendi lutut dan serumnya akan dikumpulkan untuk dilakukan analisis. Hasil analisis dalam penelitian menunjukkan bahwa asam boswellik pada ekstrak kemenyan india dapat memperbaiki osteoarthritis degeneratif melalui berbagai mekanisme (Jung *et al.*, 2023).

Kemenyan india juga memiliki beberapa senyawa seperti golongan monoterpena, diterpena, triterpena, dan terpenoid atau biasa dikenal dengan asam boswellic. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Alluri *et al.*, (2020) data *in vitro* menunjukkan bahwa komposisi senyawa pada spektrum ekstrak resin kemenyan india dapat mengurangi rasa sakit melalui penghambatan pada jalur COX dan LOX-5. Dalam penelitian yang sama juga ditunjukkan bahwa senyawa-senyawa kimia ini dapat mengurangi efek berbahaya dari sitokin proinflamasi melalui transkrip COX-9 dengan mempertahankan homeostatis kondrosit.

Kemenyan india memiliki beberapa aktivitas farmakologi antara lain sebagai antikanker, antitumor, antiinflamasi, antirematik, antihipolipidemik, imunomodulator, hepatoprotektif, antiasma, antimikroba, analgesic serta neuroprotektif. Sebagai antiinflamasi dan antirematik, kemenyan india menunjukkan hasil sangat baik pada 88% pasien tanpa adanya efek samping yang merugikan. Kemenyan india

terbukti dapat menghambat sintesis leukotriene melalui LOX-5 namun tidak mempengaruhi kinerja enzim LOX-12 dan COX (Iram *et al.*, 2017). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Tošić *et al.*, (2022), secara *in vitro* asam boswellik yang telah diisolasi dari resin kemenyan india dikonfirmasi menghambat 5-LOX termasuk asam 5-*hydroxyiecosatetraenoic* dan *leukotriene* B4 yang dianggap sebagai target utama mekanisme antiinflamasi pada osteoarthritis.

B. Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.)

1. Klasifikasi rimpang kunyit

Klasifikasi rimpang kunyit menurut Chanda & Ramachandra, (2019) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Subkelas	: Zingiberidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma longa</i>



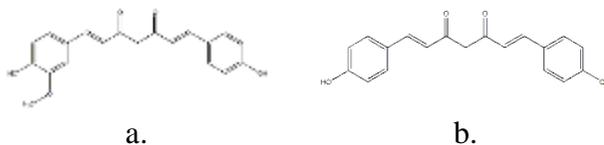
Gambar 4. Rimpang kunyit (Shutterstock, 2024)

2. Kandungan kimia rimpang kunyit

Rimpang kunyit memiliki beberapa senyawa yang diantaranya sebagai antiinflamasi. Kandungan senyawa kimia pada rimpang kunyit dapat diakses melalui KNApSAcK, *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* serta beberapa jurnal penelitian. Senyawa

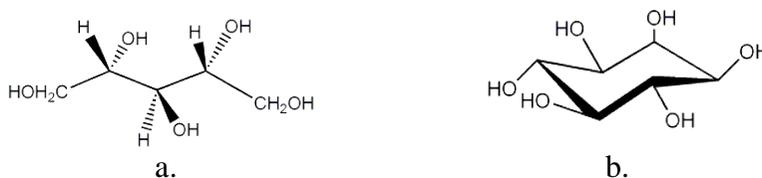
pada rimpang kunyit Sebagian besar adalah kurkuminoid, poliol, fenolik, polifenol, terpenoid, dan steroid.

2.1 Golongan kurkuminoid. Senyawa kimia golongan kurkuminoid yang terkandung dalam rimpang kunyit dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Senyawa kimia golongan kurkuminoid dalam rimpang kunyit *Demethoxycurcumin* (a), *Bisdemethoxycurcumin* (b) (KNApSAcK, 2024).

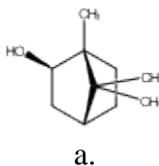
2.2 Golongan poliol. Golongan senyawa yang termasuk dalam golongan terpenoid di antaranya adalah golongan *xylitol* dan *inositol*.



Gambar 6. Senyawa kimia golongan poliol dalam rimpang kunyit *xylitol* (a), *inositol* (b) (KNApSAcK, 2024).

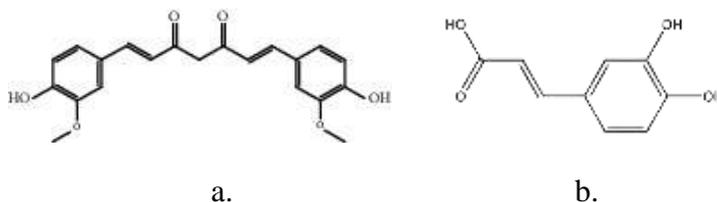
2.3 Golongan fenolik. Golongan senyawa yang termasuk dalam golongan fenolik di antaranya adalah fenol dan polifenol.

2.3.1 Golongan fenol. Senyawa kimia golongan fenol yang terkandung dalam rimpang kunyit dapat dilihat pada gambar 7.



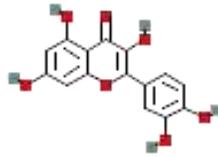
Gambar 7. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit *Guaiacol* (a) (KNApSAcK, 2024)

2.3.2 Golongan polifenol. Di dalam kunyit terdapat golongan senyawa polifenol yang di antaranya dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit *curcumin* (a), *caffeic acid* (b) (KNApSAcK, 2024)

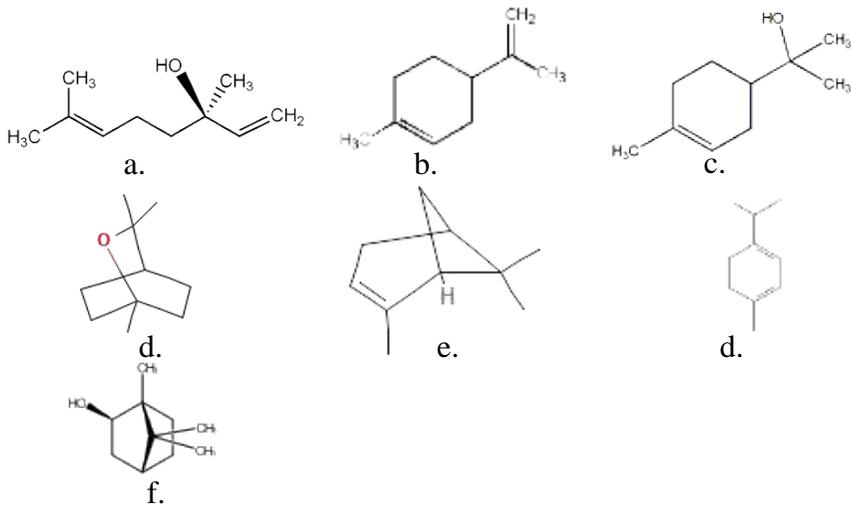
2.3.3 Golongan flavonoid. Senyawa kimia golongan flavonoid yang ada dalam rimpang kunyit adalah *quercetin*, yang bisa dilihat pada gambar 9.



a.

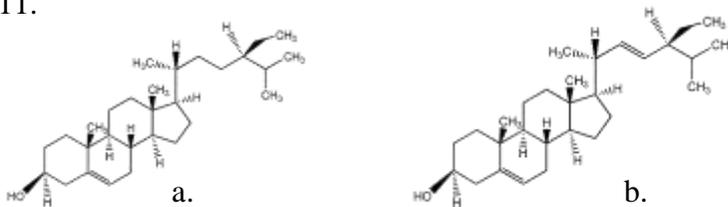
Gambar 9. Senyawa kimia golongan polifenol dalam rimpang kunyit *quercetin* (a) (KNApSAcK, 2024)

2.4 Golongan terpenoid monoterpen. Di dalam rimpang kunyit terdapat golongan senyawa terpenoid monoterpen yang diantaranya dapat dilihat pada gambar 10.



Gambar 10. Senyawa kimia golongan monoterpen dalam rimpang kunyit *Linalool* (a), α -*terpineol* (b), *Linalool* (c), *Cineole* (d) *Alpha-pinene* (e) α -*terpinene* (f) *Isoborneol* (g) (PubChem, 2024).

2.5 Golongan steroid. Di dalam rimpang kunyit terdapat golongan senyawa steroid yang diantaranya dapat dilihat pada gambar 11.



Gambar 11. Senyawa kimia golongan steroid dalam rimpang kunyit *Beta-sitosterol* (a) *Stigmasterol* (b) (KNApSAcK, 2024).

3. Aktivitas sebagai antiinflamasi pada osteoartritis

Senyawa kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit berperan sebagai antiinflamasi pada osteoartritis. Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antiinflamasi serta antiproliferasi. Dalam beberapa tahun terakhir telah dilaporkan bahwa kurkumin memiliki efek sebagai terapi pada osteoartritis dengan mencegah gejalanya dan mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi pada tikus dengan defisiensi estrogen. Penelitian menggunakan tikus *Sprague Dawley* betina yang menjalani *ovieraktomi* (OVR) dibagi ke dalam lima kelompok. Tikus kelompok I diberi injeksi MIA ke lutut dengan 0,4% kurkumin. Tikus kelompok II diberikan injeksi MIA ke lutut dengan 0,4% tetrahidrokurkumin (THC). Tikus kelompok III diberi injeksi MIA pada lutut dan 30 µg/kg berat badan 17β-estradiol + dekstrin 0,4%. Tikus kelompok IV diberi injeksi MIA pada lutut dan 0,4 dekstrin. Kelompok V diberi injeksi saline ke lutut dan 0,4% dekstrin. Setelah 4 minggu pemberian sediaan yang ditentukan, tikus diinjeksi dengan MIA atau saline. Pada hari ke 3, 7, 14, dan 21 setelah penyuntikan MIA, diameter lutut diukur. Setelah 21 hari injeksi MIA, tikus dikorbankan dan diperiksa secara histologi untuk melihat ada atau tidaknya perubahan morfologi kronis tulang artikular lutut. Injeksi MIA mengakibatkan kerusakan pada tulang rawan artikular dan tulang subkondria lutut pada hewan uji. Pewarnaan hijau cepat Safranin-O menunjukkan bahwa kehilangan proteoglikan meningkat pada tikus kontrol sedangkan hilangnya tulang rawan artikular berkurang secara signifikan dalam urutan perlakuan kontrol positif, kurkumin, dan THC. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pengobatan kurkumin dan THC mencegah kerusakan permukaan artikular pada tikus OVX dengan suntikan MIA ke lutut kanan (Park *et al.*, 2016)

Berdasarkan beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kurkumin dapat memberikan efek kondroprotektif yang sangat penting untuk mengurangi pathogenesis dan gejala penyakit osteoartritis. Penelitian dengan menggunakan kondrosit primer manusia yang menjalani operasi pergantian sendi. Sel dikultur dalam DMEM/F12 dengan 10% serum janin sapi selama semalam sebelum dilakukan pengobatan kurkumin. Dalam beberapa percobaan, kondrosit diinkubasi dengan IL-1β (10 ng/ml, Sigma) 30 menit sebelum inkubasi dengan kurkumin (100 µM, Sigma) atau kurkumin (100 µM) yang dienkapsulasi dalam nanopartikel selama 6 jam. Kondrosit yang diobati dengan

kurkumin menunjukkan profil ekspresi gen yang mendukung kondroproteksi. Nanopartikel kurkumin secara signifikan mengurangi kadar mRNA MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS5, IL-1 β dan TNF- α , dan meningkatkan kadar kondrosit CITED2 dibandingkan dengan kelompok kontrol (Deng *et al.*, 2024).

C. Osteoarthritis

1. Definisi osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan penyakit yang melibatkan perubahan anatomi dan fisiologi jaringan sendi, termasuk degradasi tulang rawan, remodeling tulang dan pembentukan osteofit yang menyebabkan manifestasi klinis seperti nyeri, kaku, bengkak dan keterbatasan fungsi sendi (Allen *et al.*, 2021). Menurut OARSI Osteoarthritis adalah kelainan yang melibatkan sendi bergerak yang ditandai dengan stres sel dan degradasi matriks ekstraseluler yang diawali oleh cedera mikro dan makro yang mengaktifkan respons perbaikan maladaptif termasuk jalur pro-inflamasi pada imunitas bawaan. Penyakit ini bermanifestasi pertama kali sebagai gangguan molekuler (metabolisme jaringan sendi yang tidak normal) diikuti oleh gangguan anatomis dan/atau fisiologis (ditandai dengan degradasi tulang rawan, remodeling tulang, pembentukan osteofit, peradangan sendi, dan hilangnya fungsi sendi normal), yang dapat berujung pada penyakit.

Osteoarthritis adalah penyakit kompleks yang sulit didiagnosis dan didefinisikan. Subkomite Osteoarthritis dari Komite Kriteria Diagnostik dan Terapi *American College of Rheumatology* mendefinisikan osteoarthritis sebagai “Sekelompok kondisi heterogen yang menyebabkan gejala dan tanda sendi yang berhubungan dengan kerusakan integritas tulang rawan artikular, selain perubahan terkait pada tulang yang mendasarinya. Osteoarthritis adalah penyakit yang ditandai dengan degenerasi tulang rawan dan tulang di bawahnya di dalam sendi serta pertumbuhan tulang yang berlebihan. Rusaknya jaringan-jaringan ini pada akhirnya menyebabkan nyeri dan kekakuan sendi. Sendi yang paling sering terkena adalah lutut, pinggul, tangan, dan tulang belakang. Timbulnya penyakit terjadi secara bertahap dan biasanya dimulai setelah usia 40 tahun (Kraus *et al.*, 2015)

2. Obat penyakit osteoarthritis

Terapi farmakologi dimulai ketika pasien mengalami gangguan fungsional. Pengobatan yang dilakukan tergantung dengan gejala dan usia yang dimiliki oleh pasien. Rekomendasi terapi obat spesifik

bergantung pada sendi mana yang terkena dampak, respon terhadap uji coba yang telah dilakukan sebelumnya dan riwayat penyakit yang dimiliki oleh pasien. Berdasarkan Dipiro, (2020) penggolongan obat untuk osteoarthritis dibagi menjadi 2 lini, untuk lini pertama dibagi kedalam 5 golongan dan untuk lini kedua dibagi menjadi 3 golongan.

2.1 Obat lini pertama. Obat-obat lini pertama dari pengobatan osteoarthritis antara lain adalah paracetamol, *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) topikal, kortikosteroid intra-artikular, tramadol.

2.1.1 Paracetamol. Paracetamol adalah analgesik yang bekerja secara terpusat menghambat produksi prostaglandin di otak dan sumsum tulang belakang. Paracetamol umumnya memiliki khasiat yang sama efektifnya dengan NSAID untuk nyeri sendi ringan hingga sedang, namun harus dicoba terlebih dahulu dengan dosis dan durasi yang memadai sebelum mempertimbangkan NSAID. Paracetamol harus diberikan pada awalnya sesuai kebutuhan. Dosis yang maksimal yang dapat diberikan adalah 4 gram/hari dengan dosis tunggal tidak boleh melebihi 1 gram/hari (Dipiro, 2020).

2.1.2 *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID). NSAID adalah terapi lini pertama yang digunakan pada pasien osteoarthritis sedang hingga berat. NSAID diberikan apabila terapi dengan paracetamol tidak dapat memberikan respon analgesik yang diinginkan. Secara signifikan, NSAID mengurangi rasa sakit dan meningkatkan terapi pada pasien osteoarthritis dan direkomendasikan untuk pengobatan awal nyeri parah atau apabila ditemukan tanda gejala peradangan. NSAID nonselektif dan selektif COX-2 menimbulkan risiko efek samping GI, ginjal, dan CV yang lebih tinggi dibandingkan dengan asetaminofen. Inhibitor COX-2 memiliki risiko lebih kecil untuk efek samping GI ringan dan serius dibandingkan dengan NSAID nonselektif (dengan pengecualian diklofenak) (Dipiro, 2020).

2.1.3 *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) topikal. NSAID topikal merupakan pereda nyeri pada pasien osteoarthritis serupa dengan NSAID oral, namun memberikan efek gastrointestinal (GI) yang lebih sedikit (Dipiro, 2020). NSAID topikal hanya sesuai untuk pasien dengan osteoarthritis pada sendi superfisial, yakni tangan, pergelangan, siku, lutut, pergelangan kaki, dan kaki.

2.1.4 Kortikosteroid intra-artikular. Injeksi kortikosteroid intra-artikular direkomendasikan sebagai pengobatan alternatif lini pertama untuk osteoarthritis lutut dan pinggul ketika pengendalian nyeri

dengan asetaminofen atau NSAID tidak optimal. Injeksi ini juga dapat diberikan bersamaan dengan terapi analgesik oral sesuai kebutuhan untuk pengendalian nyeri tambahan. Kortikosteroid intra-artikular umumnya aman dengan toleransi baik, namun tidak boleh diberikan lebih dari sekali setiap 3 bulan karena adanya risiko efek samping sistemik (Dipiro, 2020).

2.1.5 Tramadol. Tramadol adalah analgesik opioid sintetik oral yang bekerja secara sentral dan juga menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin dengan lemah. Tramadol efektif mengobati nyeri sedang tetapi tidak memiliki aktivitas anti-inflamasi. Tramadol direkomendasikan sebagai alternatif pengobatan lini pertama nyeri lutut dan pinggul akibat osteoarthritis pada pasien yang gagal dalam pengobatan dengan menggunakan parasetamol, NSAID topical serta tidak dapat menerima kortikosteroid intra-artikular (Dipiro, 2020).

2.2 Obat lini kedua. Obat-obat lini kedua dalam pengobatan osteoarthritis adalah analgesik opioid, duloxetine, dan asam hialuronik intra-artikular.

2.2.1 Analgesik opioid. Opioid mengurangi nyeri, memperbaiki pola tidur, dan meningkatkan fungsi pada pasien osteoarthritis yang tidak responsif terhadap terapi nonfarmakologis dan analgesik nonopioid. Opioid direkomendasikan dan dapat dipertimbangkan untuk pasien yang belum memiliki respon maksimal dalam pengobatan menggunakan obat lini pertama. Opioid juga mungkin cocok untuk pasien dengan osteoarthritis berat dan kondisi yang menghalangi penggunaan NSAID, seperti gagal ginjal, gagal jantung, atau antikoagulasi. Opioid yang sering digunakan adalah *Oxycodone*, morfin, hidromorfin, metadon, dan fentanil transdermal (Dipiro, 2020).

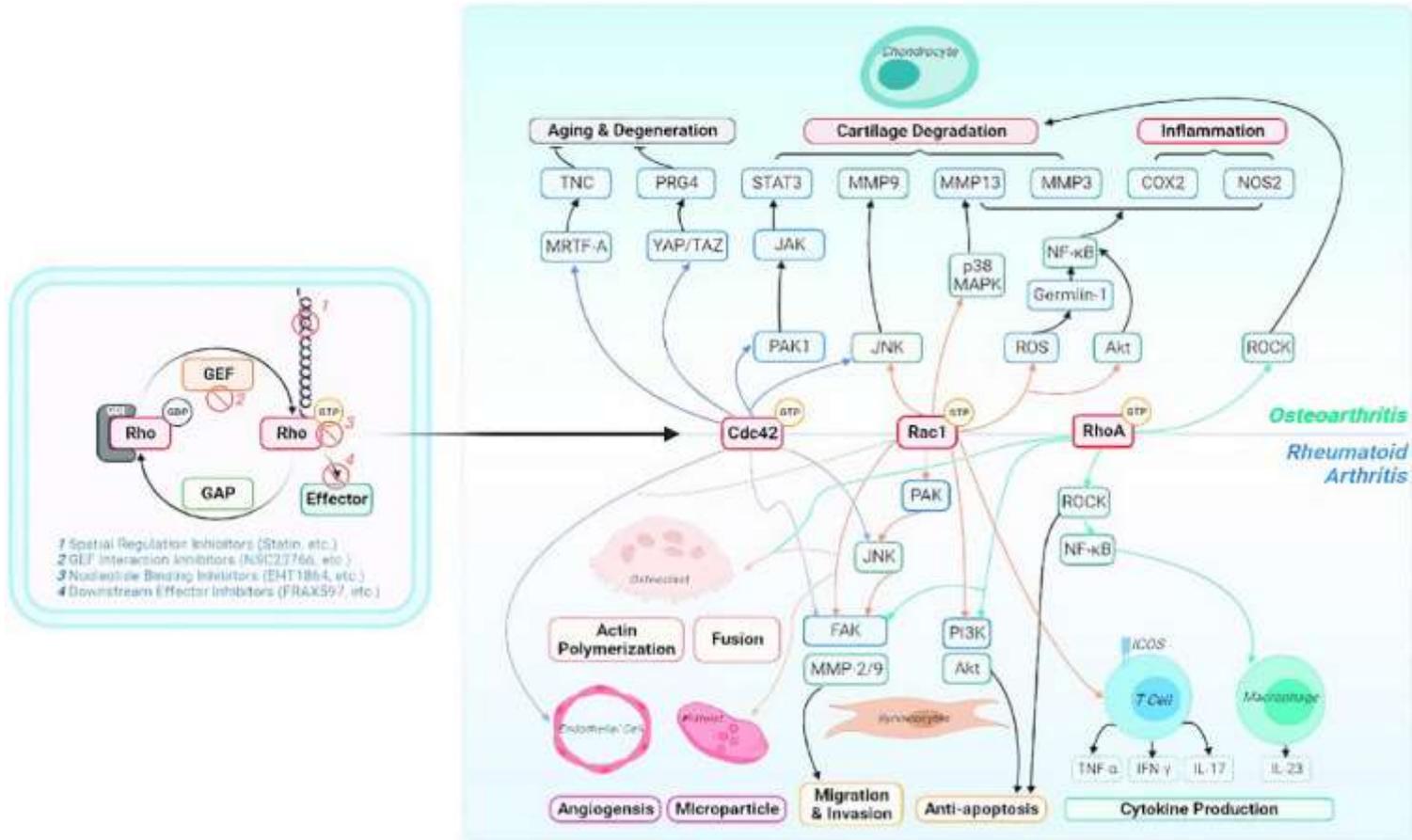
2.2.2 Duloxetine. Duloxetine, suatu *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), yakni penghambat reuptake serotonin yang efektif sebagai terapi tambahan untuk osteoarthritis lutut pada pasien yang mencapai respons suboptimal terhadap parasetamol atau NSAID oral saja. Duloxetine dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan pada pasien osteoarthritis lutut yang mempunyai respon parsial terhadap analgesik lini pertama. Dosis yang dianjurkan adalah 60 mg sekali sehari dengan dosis maksimum 120 mg setiap hari. Efek samping yang berhubungan dengan duloxetine dalam pengobatan osteoarthritis lutut

yang paling sering terjadi adalah pada GI, dengan mual, muntah, dan konstipasi (Dipiro, 2020).

2.2.3 Asam hialuronik intra-artikular. Asam hialuronat merupakan suatu zat kental yang diyakini berperan dalam pelumasan dan penyerapan guncangan dalam berbagai kondisi menahan beban. Injeksi asam hialuronat tidak memberikan perbaikan yang signifikan secara klinis pada skor nyeri, meskipun beberapa penelitian mungkin melaporkan perbedaan skor secara statistik. Dalam penggunaan jangka panjang, obat ini memiliki efektivitas yang terbatas dengan resiko efek samping tinggi (Dipiro, 2020).

3. Patofisiologi

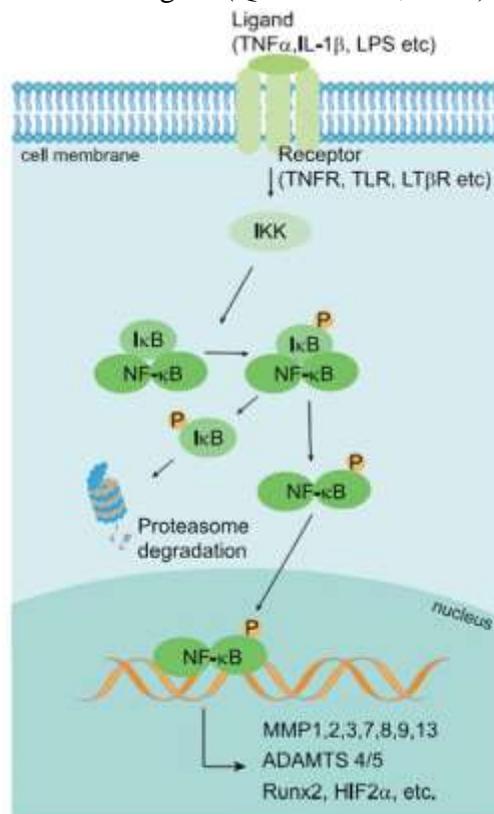
Patofisiologi awal osteoarthritis disebabkan oleh ketidakseimbangan antara proses anabolik dan katabolik yang dapat merusak integritas struktural tulang rawan sendi dan mengakibatkan kekakuan, nyeri, serta keterbatasan rentang gerak pada tahap osteoarthritis selanjutnya. Pola mediator seluler ini berkembang dari jalur pensinyalan sel dan ekspresi gen, yang memperkuat transduksi seluler yang telah diubah, melepaskan senyawa dan enzim inflamasi tambahan (Zeng *et al.*, 2022). Terdapat beberapa jalur persinyalan yang melibatkan protein-protein target yang mempengaruhi patofisiologi osteoarthritis terutama pada inflamasi, beberapa diantaranya jalur NF- κ B, jalur p38 MAPK, jalur JNK dan jalur Akt (de Sire *et al.*, 2021).



Gambar 12. Jalur patofisiologi osteoarthritis (de Sire *et al.*, 2021)

3.1 Jalur Nuclear faktor kappa B (NF- κ B). *Nuclear faktor kappa B* atau bisa disebut NF- κ B adalah sekelompok faktor transkrip yang jalurnya dapat diaktifkan oleh berbagai sitokin proinflamasi. NF- κ B memiliki peran penting dalam peradangan, diferensiasi, proliferasi dan regenerasi sel mamalia. Jalur pensinyalan pada NF- κ B secara luas terlibat dalam patologi osteoarthritis dalam berbagai pola, seperti pada gambar.

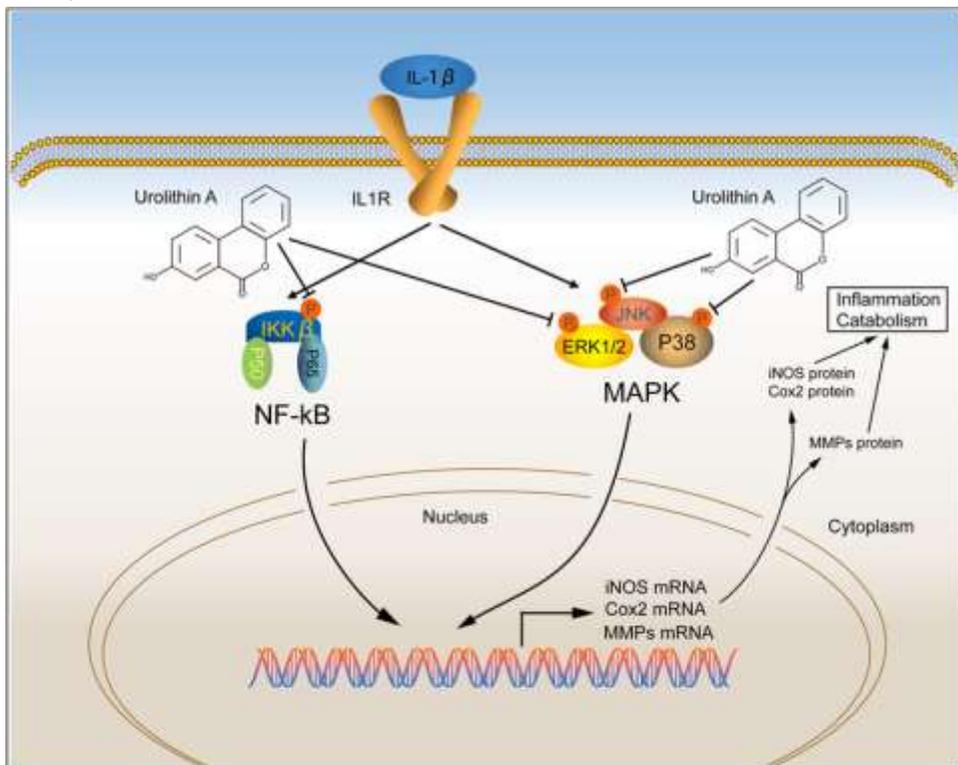
Pensinyalan NF- κ B diaktifkan oleh berbagai ligan, seperti TNF α , IL-1 β , dan LPS, yang menyebabkan fosforilasi (P) dan degradasi proteasome *I Kappa B Protein* (I κ B). Reseptor pensinyalan NF- κ B termasuk TNFR, TLR, LT β R dan lain-lain. IKK yang teraktivasi menyebabkan degradasi I κ B dengan mengatur fosforilasinya. Dengan demikian, translokasi NF- κ B ke nukleus dapat menghasilkan transkripsi gen target hilir yang mengkode RUNX2, MMPs, ADAMTS, dan HIF2 α . NF- κ B dapat meningkatkan cedera sendi dengan menginduksi PGE, NOS, NI, dan COX sehingga peradangan jaringan, apoptosis sendi, dan faktor katabolik akan meningkat (Q. Yao *et al.*, 2023).



Gambar 13. Jalur patofisiologi NF- κ B (Yao *et al.*, 2023)

3.2 Jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK).

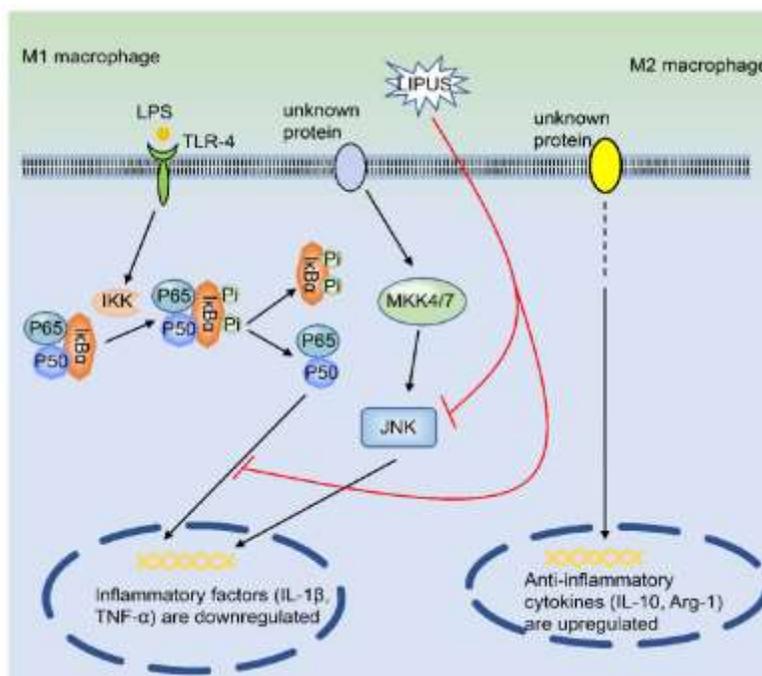
MAPK, protein kinase teraktivasi mitogen, adalah protein serin/treonin kinase dalam sel yang mentransmisikan sinyal rangsangan ekstraseluler ke dalam sel sehingga menyebabkan respon seluler seperti proliferasi sel, diferensiasi, transformasi, dan apoptosis. Pada jalur ini terdapat tiga anggota utama yaitu *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan p38. Jalur persinyalan MAPK memiliki peran penting terhadap regulasi mediator inflamasi dan katabolik seperti COX-2 dan MMP-13. Pada osteoarthritis, COX-2 dan MMP-13 berfungsi dalam menjaga homeostatis tulang rawan. COX-2 bertanggung jawab dalam meningkatkan prostaglandin E2 (PGE2), yang memiliki peran penting dalam pengaturan nyeri osteoarthritis, sedangkan MMP-13 terlibat dalam pembelahan kolagen tipe II, yang berkontribusi terhadap degradasi tulang rawan sendi. Ketiga anggota utama jalur MAPK, yakni ERK, JNK, dan p38 akan mengalami aktivasi dan regulasi fosforilasi sehingga jalur transduksi dan faktor transkripsi akan ikut aktif kemudian akan melepaskan faktor proinflamasi dan respon inflamasi (Ding *et al.*, 2020).



Gambar 14. Jalur patofisiologi MAPK (Yao *et al.*, 2023)

3.3 Jalur *c-Jun* N-terminal kinase (JNK). Jalur JNK merupakan jalur sinyal intraseluler yang terlibat dalam berbagai proses seluler, termasuk stres, peradangan, dan kematian sel. JNK merupakan jalur pensinyalan yang sangat kompleks. Banyak penelitian menunjukkan bahwa aktivasi jalur tersebut memiliki hubungan terhadap patogenesis serta perkembangan osteoarthritis pada manusia. Pada osteoarthritis, jalur JNK diaktifkan oleh berbagai faktor, termasuk stres mekanis, sitokin inflamasi, dan radikal bebas. JNK telah terbukti terfosforilasi pada osteoarthritis yang berperan penting dalam kerusakan tulang rawan. Aktivasi JNK bersama dengan jalur ERK mengaktifkan *c-Jun*, komponen kunci AP-1 yang menyebabkan penurunan sintesis proteoglikan dan peningkatan produksi enzim pendegradasi tulang rawan yakni MMP-13, dengan mengatur ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1.

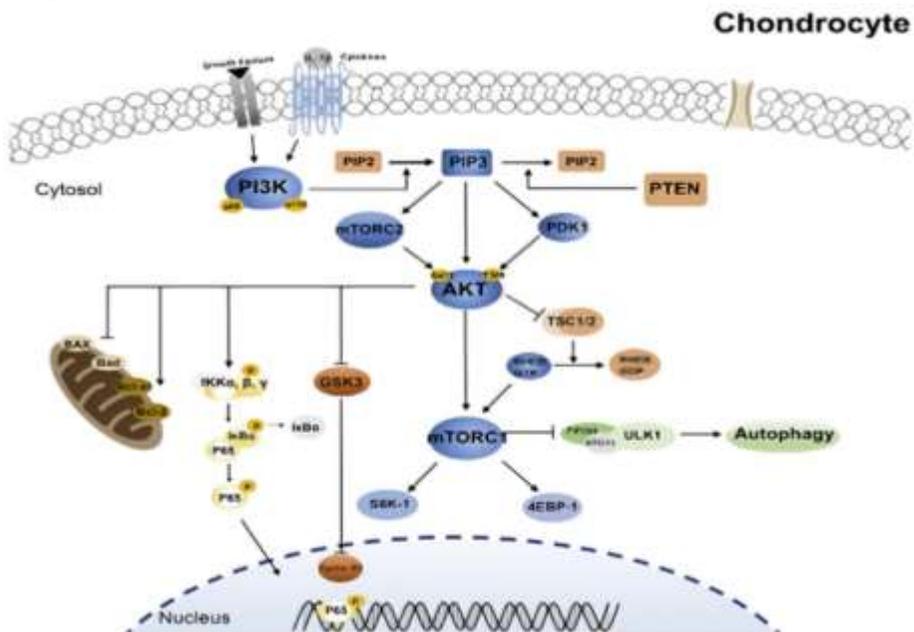
Mekanisme dasar jalur JNK terdiri dari tiga komponen MAP3K yang diaktifkan oleh faktor pertumbuhan dan sitokin proinflamasi, setelah aktivasi, MAP3K memfosforilasi dan mengaktifkan MKK4 dan MKK7 yang kemudian akan memfosforilasi dan mengaktifkan JNK. Setelah itu, JNK akan teraktivasi dan memfosforilasi sejumlah komponen aktivator protein-1 serta mengatur proses biologis (Ge *et al.*, 2017).



Gambar 15. Jalur patofisiologi JNK (Yao *et al.*, 2023)

3.4 Jalur Akt. Jalur Akt (*protein kinase B*) merupakan jalur persinyalan intraseluler yang terlibat pada proses seluler, seperti pertumbuhan sel, proliferasi, dan kelangsungan hidup. Jalur persinyalan Akt berhubungan erat dengan *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan *Mammalian target of rapamycin* (mTOR). PI3K/AKT/mTOR adalah jalur pensinyalan yang penting dan cukup kompleks di mana jalur ini memegang kendali dalam berbagai proses seluler homeostatis, termasuk siklus sel, kelangsungan hidup sel, inflamasi, metabolisme, dan apoptosis. Selain itu, jalur PI3K/AKT/mTOR mengatur peradangan sinovial, sklerosis tulang subkondral, homeostasis *Extracellular matrix* (ECM), proliferasi kondrosit, apoptosis, autofagi, dan peradangan yang berkontribusi erat terhadap osteoarthritis (Sun et al., 2020)

Jalur ini memicu peradangan sinovial dengan dengan dipicu oleh pelepasan sitokin dan produk katabolik sel sinovial seperti sinoviosit, fibroblast dan makrofag. Sitokin yang berperan antara lain adalah IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , berdifusi ke dalam tulang rawan dan merangsang sekresi pada kondrosit yang memperkuat peradangan sinovial dan degradasi tulang rawan. IL-1 β mengekspresikan P13K yang kemudian mengaktifasi Akt melalui PIP3 dan mTORC2.



Gambar 16. Jalur patofisiologi Akt (Sun et al, 2020)

D. Protein Target

Senyawa-senyawa pada kemenyan india dan rimpang kunyit memiliki target kerja sebagai antiinflamasi pada osteoarthritis. Protein target yang terlibat terbagi ke dalam 4 jalur. Jalur NF- κ B melibatkan protein-protein target yakni NFKBIA, I κ BKB, IL-1, IL-6, MMP1, MMP3, COX-2 dan NOS2 ditunjukkan pada Tabel 1. Jalur metabolisme MAPK melibatkan beberapa protein target seperti MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAPK1, MAPK3, dan MAPK14 ditunjukkan pada Tabel 2. Pada jalur JNK, protein-protein yang terlibat adalah MKK4 yang ditunjukkan pada Tabel 3. Pada jalur Akt beberapa protein target yang terlibat adalah AKT1, PTEN, mTOR, TSC1 dan TSC2 yang ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 1. Protein target pada jalur NF- κ B osteoarthritis (String, 2024)

Simbol protein	Nama Protein	Deskripsi Singkat
NFKBIA	<i>NF-kappa-B inhibitor alpha</i>	Menghambat aktivitas kompleks dimer NF-kappa-B/REL dengan menjebak dimer REL di sitoplasma melalui penyamaran sinyal.
I κ BKB	<i>I-kappa kinase beta</i>	Serine kinase yang memainkan peran penting dalam jalur pensinyalan NF-kappa-B yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan seperti sitokin inflamasi, produk bakteri atau virus, kerusakan DNA, atau tekanan seluler lainnya.
IL-1 β	<i>Interleukin-1 beta</i>	Pirogen endogen utama, menginduksi sintesis prostaglandin, masuknya dan aktivasi neutrofil, aktivasi sel T dan produksi sitokin, aktivasi sel B dan produksi antibodi, serta proliferasi fibroblas dan produksi kolagen.
IL-6	<i>Interleukin-6</i>	Penginduksi kuat respon fase akut yang berperan penting dalam diferensiasi akhir sel B menjadi sel yang mensekresi Ig serta terlibat dalam diferensiasi limfosit dan monosit.
MMP1	<i>Matrix metalloproteinase-1 or 22 kDa interstitial collagenase</i>	Mendegradasi kolagen tipe I, II, dan III di satu tempat di domain heliks. Juga membelah kolagen tipe VII dan X.
MMP3	<i>Matrix metalloproteinase-3 or stromelysin-1</i>	Mendegradasi fibronectin, laminin, gelatin tipe I, III, IV, dan V; kolagen III, IV, X, dan IX, dan proteoglikan tulang rawan.
COX-2	<i>Subunit II of cytochrome c oxidase</i>	Kompleks IV adalah anggota terminal rantai transpor elektron membran dalam mitokondria
NOS2	<i>Nitric oxide synthase</i>	Penghasilkan nitric oxide (NO) yang merupakan molekul pembawa pesan dengan beragam fungsi ke seluruh tubuh. Juga memiliki aktivitas nitrosilase dan memediasi sistein S-nitrosilasi protein target sitoplasma seperti PTG S2/COX2.

Tabel 2. Protein target pada jalur MAPK osteoarthritis (String, 2024)

Simbol gen	Nama Protein/Gen	Deskripsi Singkat
MAP3K1	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1</i>	Komponen kaskade transduksi sinyal protein kinase. Mengaktifkan jalur ERK dan JNK kinase melalui fosforilasi MAP2K1 dan MAP2K4.
MAP3K2	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2</i>	Mengatur jalur JNK dan ERK5 dengan memfosforilasi dan mengaktifkan MAP2K5 dan MAP2K7
MAP3K3	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3</i>	Memediasi aktivasi regulator transkripsional NF-kappa-B, AP1 dan DDIT3.
MAP2K2	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2</i>	Mengkatalisis fosforilasi bersamaan dari residu treonin dan tirosin dalam urutan Thr-Glu-Tyr yang terletak di MAP kinase.
MAP2K3	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 3</i>	Kinase spesifisitas ganda. Diaktifkan oleh sitokin dan tekanan lingkungan in vivo. Mengkatalisis fosforilasi bersamaan dari residu treonin dan tirosin dalam MAP kinase p38.
MAP2K4	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 4</i>	Protein kinase spesifisitas ganda yang bertindak sebagai komponen penting dari jalur transduksi sinyal MAP kinase. Komponen penting dari jalur pensinyalan protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAP/JNK) yang diaktifkan oleh stres.
MAPK1	<i>Mitogen-activated protein kinase 1</i>	Serin/treonin kinase yang bertindak sebagai komponen penting dari jalur transduksi sinyal MAP kinase. MAPK1/ERK2 dan MAPK3/ERK1 merupakan 2 MAPK yang berperan penting dalam kaskade MAPK/ERK.
MAPK3	<i>Mitogen-activated protein kinase 3</i>	Serin/treonin kinase yang bertindak sebagai komponen penting dari jalur transduksi sinyal MAP kinase. MAPK1/ERK2 dan MAPK3/ERK1 merupakan 2 MAPK yang berperan penting dalam kaskade MAPK/ERK.
MAPK14	<i>Mitogen-activated protein kinase 14</i>	MAPK14 adalah salah satu dari empat MAPK p38 yang memainkan peran penting dalam rangkaian respons seluler yang ditimbulkan oleh rangsangan ekstraseluler seperti sitokin proinflamasi atau stres fisik yang mengarah pada aktivasi langsung faktor transkripsi.
MAP2K1	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>	Protein kinase spesifisitas ganda yang bertindak sebagai komponen penting dari jalur transduksi sinyal MAP kinase

Tabel 3. Protein target pada jalur JNK osteoarthritis (String, 2024)

Simbol gen	Nama Protein/Gen	Deskripsi Singkat
MKK4	<i>MAP kinase kinase 4</i>	mengkodekan protein kinase kinase teraktivasi mitogen (MAPKK) yang terlibat dalam jalur Jun kinase (JNK). Ini langsung diaktifkan oleh MAPKKK yang dikodekan oleh Tak1

Tabel 4. Protein target pada jalur Akt osteoarthritis (String, 2024)

Simbol gen	Nama Protein/Gen	Deskripsi Singkat
AKT1	<i>RAC-alpha serine/threonine-protein kinase</i>	AKT1 adalah salah satu dari 3 serin/treonin-protein kinase (AKT1, AKT2, dan AKT3) yang berkerabat dekat yang disebut AKT kinase, dan mengatur banyak proses termasuk metabolisme, proliferasi, kelangsungan hidup sel, pertumbuhan, dan angiogenesis.
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>	Bertindak sebagai protein fosfatase dengan spesifisitas ganda, yang mendefosforilasi protein tirosin, serin, dan treonin terfosforilasi.
mTOR	<i>Serine/threonine-protein kinase</i>	protein kinase erine/treonin yang merupakan pengatur utama metabolisme sel, pertumbuhan dan kelangsungan hidup sebagai respons terhadap hormon, faktor pertumbuhan, nutrisi, energi, dan sinyal stres.
TSC1	<i>Hamartin</i>	Dalam kompleks dengan TSC2, menghambat fosforilasi S6K1 dan EIF4EBP1 yang dimediasi nutrisi atau dirangsang oleh faktor pertumbuhan dengan mengatur sinyal mTORC1 secara negatif
TSC2	<i>Turberine</i>	Dalam kompleks dengan TSC1, penekan tumor ini menghambat fosforilasi S6K1 dan EIF4EBP1 yang dimediasi nutrisi atau distimulasi faktor pertumbuhan dengan mengatur sinyal mTORC1 secara negatif.

E. Identifikasi protein Target Obat Sintesis Osteoarthritis

Protein target obat sintesis osteoarthritis diidentifikasi menggunakan *web server DrugCentral*. Ditemukan tiga obat sintesis osteoarthritis, yakni *celecoxib*, *hydrocortisone*, dan *indomethacin* yang dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Identifikasi protein target obat sintesis osteoarthritis (DrugCentral, 2024)

No.	Protein target	Nama obat
1.	<i>Nitric oxide synthase</i>	<i>Hydrocortisone, Indomethacin</i>
2.	<i>Mitogen-activated protein kinase 14</i>	<i>Celecoxib</i>

F. *Network Pharmacology*

Network pharmacology merupakan pendekatan ilmiah yang digunakan untuk mengungkap mekanisme penyakit yang kompleks dan dapat digunakan untuk merumuskan strategi pengobatan yang menjanjikan berdasarkan perspektif sistem. Metodologi ini mengintegrasikan beragam bidang ilmu, seperti kedokteran, farmakologi, biologi jaringan, biologi sistem, dan ilmu komputer. *Network pharmacology* telah terbukti menjadi alat yang efisien untuk memperoleh wawasan yang komprehensif dan sistematis mengenai sifat polifarmakologis “multisenyawa, multitarget, multijalur” obat-obatan herbal, dan banyak digunakan untuk mengeksplorasi senyawa kimia aktif obat-obatan herbal dan terapinya (Lee *et al.*, 2022).

Network pharmacology merupakan suatu konsep yang digunakan untuk menyelidiki efek sinergis dan mekanisme potensial berbagai senyawa melalui analisis jaringan yang kompleks dan berlapis-lapis, yang merupakan bidang penelitian baru berdasarkan farmakologi dan farmakodinamik. *Network pharmacology* menguraikan peran target dalam jaringan biologis manusia dari perspektif keseluruhan melalui pengintegrasian farmakologi, *omics*, biologi sistem, dan biologi komputasi. Berdasarkan dari database biologis serta hasil uji klinis dapat dilakukan analisa jaringan interaksi herbal-senyawa-protein/genpenyakit dari perspektif sistem biologi, yang dimana akan memberikan penjelasan mengenai efek herbal pada suatu penyakit (Zhao *et al.*, 2019).

Network pharmacology adalah bidang baru yang menggunakan eksperimen dan komputasi untuk mengembangkan pemahaman tentang kerja obat di berbagai skala kompleksitas mulai dari tingkat molekuler dan seluler hingga tingkat jaringan dan organisme. Dengan mengintegrasikan pendekatan multi-segi, sistem farmakologi dapat memberikan pemahaman mekanistik mengenai efek terapeutik dan efek samping obat. Hal ini mencakup pemahaman tentang bagaimana obat bekerja pada jaringan dan tipe sel yang berbeda, serta masalah tindakan ganda dalam satu tipe sel karena adanya beberapa jalur yang saling berinteraksi. Studi semacam ini penting dari perspektif translasi karena membantu mengidentifikasi target obat baru, memprediksi efek samping dan dapat meningkatkan keamanan dan kemanjuran obat yang sudah ada (Berger & Iyengar, 2009).

G. Software dan Web Server

1. Web server

1.1 KNApSAcK. KNApSAcK merupakan suatu pangkalan data yang berisikan daftar metabolit dari suatu spesies tumbuhan untuk memudahkan penelitian terkait metabolomi. KNApSAcK memiliki 50.048 data metabolit dan menghasilkan sebanyak 101.500 hubungan spesies-metabolit (Hasanah, 2018). Database ini dapat diakses melalui <https://www.knapsackfamily.com/KNApSAcK/>.

1.2 Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database. *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database* adalah database yang berisi tentang informasi mengenai informasi tanaman, kimia, aktivitas, serta etnobotani yang memiliki lebih dari 2000 artikel. Basis data dalam *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database* menggabungkan fungsionalitas seperti identifikasi kegiatan umum daftar kimia, pencarian tanaman atau bahan kimia serta aktivitasnya, dan pencarian tanaman atau bahan kimia dengan tingkat sindrom kegiatan (Rosyadi, 2022). *Web server* ini dapat diakses melalui link <https://phytochem.nal.usda.gov/>.

1.3 KEGG pathway. *KEGG Pathway* merupakan sumber daya basis data terintegrasi yang terdiri dari enam belas basis data yang dikuratori secara manual pada empat kategori meliputi *systems information*, *genomic information*, *chemical information*, dan *health information*. Terdapat aspek penting dari pengorganisasian sistem informasi genomik pada KEGG, berdasarkan pada konsep ortolog fungsional serta diimplementasikan sebagai sistem *KEGG Orthology* (KO). KO merupakan ortolog fungsional pada konteks jaringan molekuler dengan berbagai tingkat kesamaan urutan (Kanehisa *et al.*, 2023). Database *KEGG Pathway* dapat diakses melalui <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>.

1.4 PubChem. *PubChem* merupakan arsip informasi kimia publik utama yang berfungsi untuk menemukan molekul secara struktural yang mirip dengan senyawa yang sudah diketahui sebelumnya serta dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya. Selain itu *PubChem* juga berguna untuk menemukan ligan poli farmakologis (multi-target) dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia (untuk memprediksi efek samping obat) (Kim, 2021). Situs ini dikelola dan dikembangkan oleh

National Institutes of Health (NIH) Amerika Serikat. Untuk mengakses *Pubchem*, bisa mengunjungi link <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

1.5 STRING. STRING merupakan *web server* yang secara sistematis mengumpulkan dan mengintegrasikan interaksi protein-protein baik interaksi fisik maupun fungsional. STRING digunakan untuk berbagai tujuan, yang secara umum terbagi dalam tiga kategori: (i) memfasilitasi penemuan molekul individu berskala kecil, (ii) memfasilitasi analisis data skala besar, dan (iii) berkontribusi pada metodologi baru dan alur kerja. STRING memiliki kelengkapan data mencakup >10.000 organisme serta memudahkan penggunaannya dalam memanfaatkan beragam sumber termasuk penambahan teks dan prediksi komputasi, serta menawarkan banyak fitur seperti personalisasi, deteksi pengayaan, dan terprogram. *Web server* ini terbukti berguna dalam menafsirkan dan mengurangi kumpulan data skrining genetik yang baru diperoleh, dimana dataset ini terkadang rumit dan sulit digunakan, disini STRING dapat digunakan untuk menyaring data tersebut menjadi kumpulan pengamatan dan hipotesis yang lebih mudah dikelola (Szkarczyk *et al.*, 2023). *Web server* ini dapat diakses melalui <https://string-db.org/>.

1.6 SuperPred. SuperPred adalah *web server* yang menghubungkan kesamaan kimia senyawa mirip obat dengan target molekuler dan pendekatan terapeutik berdasarkan prinsip properti serupa. ATC dan prediksi target yang terdapat di dalam *web server* ini didasarkan pada model pembelajaran mesin sehingga menekankan pentingnya gugus fungsi untuk mekanisme kerja zat molekul kecil. Selain itu, kumpulan data untuk prediksi target telah disaring secara ekstensif dan tidak hanya didasarkan pada bahan pengikat yang dikonfirmasi tetapi juga mencakup zat tidak mengikat untuk mengurangi kepalsuan data (SuperPred, 2024). SuperPred dapat diakses melalui <https://prediction.charite.de/>.

1.7 Uniprot. Uniprot merupakan *web server* yang berisikan database mengenai urutan protein dan informasi fungsional yang dapat diakses secara bebas dan menyediakan data secara lengkap pada sekuens protein yang diketahui. *Web server* ini berisikan sejumlah besar informasi mengenai fungsi biologis protein yang berasal dari literatur berbagai organisasi bioinformatika Eropa dan Yayasan di Amerika Serikat (Uniprot, 2007). Tujuan dari *Uniprot* yakni memberikan serangkaian urutan protein yang komprehensif, memiliki kualitas tinggi,

dan dapat diakses secara bebas yang dianotasi dengan informasi fungsional. Database ini dapat diakses melalui <https://www.uniprot.org/> (Bateman *et al.*, 2021)

1.8 Swiss Target Prediction. *Swiss Target Prediction* adalah *web server* yang berfungsi dalam memprediksi target molekul bioaktif secara akurat berdasarkan kombinasi ukuran kesamaan 2D dan 3D dengan ligan yang telah diketahui. Hasil dari prediksi tersebut dapat dilakukan dalam 5 organisme yang berbeda serta memprediksi pemetaan dengan homologi di dalam dan diantara spesies yang berbeda (Gfeller *et al.*, 2014)

1.9 DrugCentral. *DrugCentral* merupakan *web server* yang mengintegrasikan spektrum sumber daya obat yang luas terkait dengan struktur kimia, aktivitas biologi, data peraturan, farmakologi, dan formulasi obat. *DrugCentral* berperan sebagai sumber utama bagi komunitas ilmiah seluruh dunia dengan tambahan referensi dari beberapa sumber seperti *Uniprot*, *ChEBI*, *Hetionet*, *GULDiFy*, *UniChem*, dan *Guide to Pharmacology*. *DrugCentral* merekonsiliasi pemahaman dasar ilmuwan tentang konsep 'obat' (bahan aktif farmasi) dengan pandangan pasien dan praktisi kesehatan (formulasi farmasi) (Avram *et al.*, 2021).

1.10 GeneCard. *GeneCard* merupakan database yang memuat tentang ringkasan gen manusia yang memungkinkan pengguna secara efektif mengarahkan dan menghubungkan berbagai macam gen manusia, penyakit, varian, protein, sel, dan jalur biologis. *GeneCards* menyediakan informasi genomik, proteomik, transkriptomik, genetik, dan fungsional pada semua gen manusia yang diketahui dan diprediksi. *Web server* ini membantu dalam pemetaan varian *non-coding* ke *enhancer* melalui gen terikat untuk membentuk dasar dalam interpretasi varian fenotip dari sekuens pada seluruh genom kesehatan dan penyakit (Rosyadi, 2022). *GeneCard* dapat diakses melalui <https://www.genecards.org/>

1.11 Similarity Ensemble Approach (SEA). SEA merupakan suatu alat yang digunakan untuk menganalisis kesamaan kimia guna memprediksi interaksi protein yang berada di luar target. SEA juga dapat berfungsi dalam menyaring database dari senyawa yang besar dan menghasilkan peta kesamaan lintas target secara *real-time*, sehingga dapat memperkirakan potensi interaksi antara obat-protein (Beck *et al.*, 2022). *Web server* ini dapat diakses melalui <https://sea.bkslab.org/>.

2. Software

Software atau perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cytoscape*. *Cytoscape* merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk memvisualisasikan jaringan interaksi molekuler serta jalur biologis dan mengintegrasikannya dengan anotasi, profil ekspresi gen, serta data status lainnya. Aplikasi ini dapat digunakan sebagai analisis profil jaringan dan molekuler, tata letak baru, dukungan dengan format file tambahan, pembuatan skrip, serta koneksi dengan database lain. Kegunaan utama aplikasi ini adalah untuk menampilkan mengintegrasikan suatu data acak ke dalam gambaran grafis. Perangkat ini dilengkapi dengan menu seleksi dan filter serta metode eksternal yang diimplementasikan sebagai plugin terpisah yang dapat digunakan sebagai kontrol terhadap tampilan jaringan (Hasanah, 2018).

Cytoscape dapat digunakan untuk analisis sentral serta prediksi jaringan interaksi residu secara fleksibel, sehingga akan dihasilkan suatu struktur protein dalam mode batch dari skrip eksternal (Brysbaert *et al.*, 2018). *Cytoscape* menggunakan analisis topologi, analisis modularitas, dan analisis fungsional. Analisis topologi dalam hal ini berperan dalam penentuan protein esensial dari jaringan protein berdasarkan beberapa parameter seperti *degree*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *average shortest path length* yang mampu memberikan analisis kuantitatif untuk mendapatkan informasi mengenai jaringan protein yang berdasarkan interaksi dengan protein lain (Yuniastuti, 2021)

H. Landasan Teori

Protein target yang dapat diprediksi pada patofisiologi osteoarthritis memiliki empat jalur, yakni jalur NF- κ B, jalur MAPK, jalur JNK, dan jalur Akt. Jalur NF- κ B melibatkan protein-protein target yakni NFKBIA, I κ BKB, IL-1, IL-6, MPP1, MPP3, COX-2 dan NOS2. Jalur metabolisme MAPK melibatkan beberapa protein dan gen target seperti MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAPK1, MAPK3, dan MAPK14. Pada jalur JNK, protein-protein yang terlibat adalah MKK4 dan MKK7. Pada jalur Akt beberapa protein target yang terlibat adalah AKT1, PTEN, mTOR, TSC1 dan TSC2.

Obat dari osteoarthritis terbagi dalam dua lini, pada lini pertama terdapat lima golongan, yang pertama yakni parasetamol 325 mg–1 gram. Golongan kedua adalah NSAID oral seperti aspirin 325-659 mg,

ibuprofen 400–800 mg, naproxen 250-500 mg, diklofenak 50–75 mg, asam mefenamat 250 mg, celecoxib 100-200 mg, dan piroksikam 20 mg. golongan ketiga yakni NSAID topical seperti krim capsaicin 0,025% atau 0,075%, gel natrium diklofenak 1%, dan larutan diklofenak 2%. Golongan keempat adalah kortikosteroid intra articular dengan contoh obat diantaranya triamsolon 10-40 mg dan metilprednisolon asetat 20-80 mg. Selanjutnya, golongan kelima adalah tramadol 50-100 mg. Pada lini kedua terdapat golongan analgesik opioid seperti *oxycodone*, morfin, hidromorfon, metadon, dan fentanil transdermal. Golongan selanjutnya adalah duloxetine 60 mg, dan golongan terakhir adalah asam hialuronik intra articular. Akan tetapi obat-obat yang digunakan untuk terapi osteoarthritis dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti hepatotoksik karena penggunaan parasetamol jangka panjang, peningkatan efek gastrointestinal, peningkatan resiko hipertensi, stroke, infark miokard, serta kematian (Dipiro, 2020).

Pengobatan untuk osteoarthritis secara umum bersifat simptomatis, dimana penggunaannya dimaksudkan untuk pengobatan jangka panjang, sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya efek samping yang tidak menguntungkan, dimana terjadi peningkatan terhadap efek gastrointestinal dan kardiovaskular akibat penggunaan NSAID. Penggunaan terapi NSAID juga menunjukkan efek ulkus peptikum dan dugaan peningkatan tekanan darah pasien (Atikasari *et al.*, 2023). Penggantian terapi obat pada pasien osteoarthritis dengan minimnya efek samping salah satunya adalah penggunaan bahan alam sebagai obat herbal. Salah satu obat herbal yang dapat digunakan yakni kemenyan india dan rimpang kunyit, dimana dalam penelitian-penelitian keduanya telah dibuktikan memiliki efek serupa dengan NSAID.

Penelitian terhadap kemenyan india menggunakan hewan uji mencit yang diinduksi dengan MIA dan diberikan ekstrak kemenyan india dengan dosis 200 mg/kg selama 21 menunjukkan sifat antiinflamasi, secara signifikan mengurangi perkembangan osteoarthritis dan menunjukkan efek analgesik. Hal ini dikarenakan kemenyan india mengandung asam β -boswellic, asam asetil- β -boswellic, asam 11-keto- β -boswellic, dan asetil-11-keto- β - asam boswellic yang secara signifikan menghambat aktivasi NF- κ B, menurunkan regulasi TNF-alpha, dan mengurangi IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, dan IFN-gamma (Khoramjouy *et al.*, 2022).

Penelitian kemenyan india yang dilakukan kepada pasien osteoarthritis di Tiongkok dengan dosis sebesar 100-250 mg selama 4 minggu menunjukkan efek perbaikan nyeri, kekakuan dan perbaikan fungsi sendi karena kandungan asam boswelik didalamnya. Dimana ditunjukkan bahwa asam 3-O-Asetil-11-keto-beta-boswellik (AKBA) adalah salah satu asam boswellik dengan aktivitas farmakologi yang kuat dalam penghambatan pada 5-LOX (Yu *et al.*, 2020).

Ekstrak rimpang kunyit yang berada dalam sediaan kapsul diberikan pada pasien osteoarthritis dengan dosis pemakaian 2 x 500 mg menunjukkan hasil pengurangan nyeri lutut dan volume efusisinovitis sendi lutut selama 12 minggu pada pasien dengan fenotip inflamasi osteoarthritis lutut tanpa peningkatan efek samping. Dimana rimpang kunyit memiliki kandungan senyawa golongan kurkuminoid, terutama kurkumin yang sangat pleiotropik dengan sifat sebagai antiinflamasi, analgesik, antioksidan, antikanker, dan penyembuhan luka (Wang *et al.*, 2020). Penelitian terhadap ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 186,6 mg/hari yang diberikan selama 3 bulan 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).

Penelitian terhadap kombinasi ekstrak rimpang kunyit dengan kemenyan india yang telah dilakukan pada pasien osteoarthritis menunjukkan khasiat yang signifikan. Dengan dosis 1000 mg ekstrak rimpang kunyit dan kemenyan india selama 30 hari terbukti menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam skor nyeri dan fungsional pasien osteoarthritis. Senyawa golongan kurkuminoid pada rimpang kunyit diketahui menghambat COX-1 dan COX-2 dan mengurangi mediator proinflamasi, termasuk TNF- α dan IL-6 (Prasad *et al.*, 2023). Selain itu, kemenyan india juga mengandung AKBA yang mampu menghambat aktivitas LOX-5 (Schweizer *et al.*, 2000).

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. *Network pharmacology* diakui sebagai teknik penelitian yang paling efektif untuk mempelajari fitur terapeutik obat herbal. *Network pharmacology* mengeksplorasi mekanisme terapeutik obat herbal melalui analisis topologi, struktur, serta fungsi berbagai jaringan terkait obat herbal yang terdiri dari

interaksi antara komponen fitokimia dan gen serta protein target (Lee *et al.*, 2021).

I. Keterangan Empiris

Pada penelitian ini keterangan empiris meliputi:

Pertama, mendapatkan data dari protein-protein target yang terlibat dalam patofisiologi osteoarthritis.

Kedua, mendapatkan data senyawa dalam kemenyan india dan rimpang kunyit yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi osteoarthritis.

Ketiga, membangun profil *network pharmacology* prediksi kandungan senyawa kimia kemenyan india dan rimpang kunyit terhadap protein target osteoarthritis.