

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN PULAI (*Alstonia scholaris L.*)
SEBAGAI ANTIASMA**



**Oleh :
Muhamad Ghazi Yusghifari Zaldi
27216712A**

**Fakultas Farmasi
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN PULAI (*Alstonia scholaris L.*)
SEBAGAI ANTIASMA**

SKRIPSI

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

**Oleh :
Muhamad Ghazi Yusghifari Zaldi
27216712A**

**Fakultas Farmasi
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:
**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN PULAI (*Alstonia scholaris L.*)
SEBAGAI ANTIASMA**

Oleh:
Muhamad Ghazi Yusghifari Zaldi
27216712A

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.

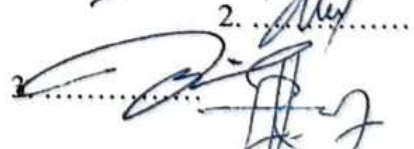
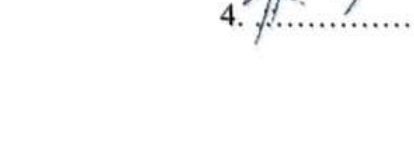
Pembimbing Pendamping



apt. Jena Hayu/Widyasti, M.Farm

Penguji:

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

1. 
2. 
3. 
4.

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada :

1. Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi saya dapat selesai dari awal hingga akhir. Selama proses penyusunan penulis selalu berpegang teguh dengan Q.S. Al-Insyirah: (5-6). *“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”*.
2. Kedua orang tua saya mamak Yusneti dan bapak Afrizaldi yang selalu memberikan doa, dukungan, dan motivasi untuk selalu bertanggung jawab dengan yang skripsi yang sudah penulis mulai. Alhamdulillah kini saya bisa berada ditahap ini, terimakasih sudah mengantarkan saya sampai sejauh ini, terimakasih sudah mengizinkan saya untuk bisa kuliah di tanah Rantau, terimakasih sudah mengajarkan artinya hidup mandiri selama awal kuliah sampai selesai kuliah.
3. Kakak Regina Amalya Zaldi, S.Farm, kakak terimakasih sudah mendoakan dari jauh adikmu ini untuk bisa selalu bertahan selama masa perkuliahan.
4. Ibu Sustri Yelita, S,Pd , ayah Delfirman, mak ongh Hosrizul S.H., M.Kn, nenek Nofriyenti, dan kakek Zulfadil, terimakasih sudah menjadi rumah kedua setelah bapak dan mamak, terimakasih sudah selalu memberikan dukungan moral maupun materil selama masa perkuliahan.
5. Kakak Velga Yasminta Firman, S.M, adek Salza Firendra Khanisa, etek Kethy Tipani Fadil, S.H, mak Kevin Refano Fadil, dan Faturrahman Zulhaz. terimakasih sudah selalu memberikan dukungan, doa dan selalu menghibur saya selama masa perkuliahan.
6. Terimakasih keluarga maykam dan keluarga binjai yang selalu memberikan nasihat kepada saya untuk selalu semangat dalam perkuliahan.
7. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si dan apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm selaku dosen pembimbing, terimakasih atas bimbingan, kritik, saran, dan selalu meluangkan waktunya disela kesibukan. Menjadi salah satu dari anak bombing ibu merupakan nikmat yang sampai saat ini selalu saya syukuri. Terimakasih ibu semoga jerih payahmu terbayarkan dan selalu dilimpahkan kesehatan.

8. Sahabat Imam Agel Setiyawan, S.Tr Kep, terimakasih sudah selalu ada setiap saya membutuhkan bantuan, terimakasih sudah menjadi tempat ternyaman selama masa perkuliahan di perantauan.
9. Sahabat “Keluarga Tempramen” Septi dan Syifa terimakasih sudah selalu menjadi tempat bercerita saya selama masa perkuliahan, selalu ada disaat dibutuhkan saat suka maupun duka. Terimakasih sudah selalu meluangkan waktunya untuk selalu menghabiskan waktu bersama
10. Sahabat “Pragos” Christina, Chandra, Gema, Fadly, Afif, Putri, dan Bunga. Terimakasih sudah menjadi teman seperjuangan selama perkuliahan, setiap kegiatan yang kita lakukan akan selalu menjadi kenangan yang tidak terlupakan, terimakasih sudah menjadi teman gila selama perkuliahan.
11. Teman “Keple” Ica, Aul, Belinda. Terimakasih sudah selalu mendukung semenjak kenal sampai selesainya masa perkuliahan ini, terimakasih sudah selalu mengajak saya untuk bermain dan menghilangkan stress selama masa penulisan skripsi saya.
12. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan Namanya satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini 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 maskah 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, 8 Januari 2025

Tanda tangan

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'MGZ' with a stylized flourish at the end.

Muhamad Ghazi Yusghifari Zaldi

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “*Network Pharmacology Daun Pulai (Alstonia scholaris. L)* sebagai Antiasma” ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universita Setia Budi.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam rangka menyelesaikan skripsi ini. Banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya, namun berkat kehendak-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan penulisan skripsi ini. Besar harapan penulis, semoga skripsi ini memberikan manfaat khususnya bagi penulis dan bagi pihak lain semoga dapat menambah pengetahuan di bidang ilmu farmasi.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi mengalami berbagai kendala yang tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari semua pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi
4. apt. Nur Anggreini Dwi Sasangka, M.Sc., selaku Pembimbing Akademik
5. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si., selaku Pembimbing Utama atas segala bimbingan, dukungan, pengarahan, saran, dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
6. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm., selaku Pembimbing Pendamping atas segala bimbingan, dukunga, pengarahan, saran, dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
8. Keluarga besar Himpunan Mahasiswa Jurusan S1 Farmasi
9. Keluarga besar teori 6 atas dukungan dan semangatnya
10. Keluarga besar praktikum L atas dukungan dan semangatnya

11. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* Elok Rihadatul dan Ulfiatul Fauzah atas kerjasama dan semangatnya selama penyusunan skripsi.
12. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

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

Surakarta, 8 Januari 2025

Penulis



Muhamad Ghazi Yusghifari Zaldi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
ABSTRAK	xix
ABSTRACT	xx
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. Daun Pulai (<i>Alstonia scholaris</i> L.).....	5
1. Klasifikasi Daun Pulai	5
2. Kandungan Kimia Daun Pulai	5
2.1. Golongan alkaloid.	5
2.2. Golongan terpenoid.	6
2.3. Golongan Flavonoid.	7
2.4. Golongan Steroid.....	8
2.5. Golongan Asam Fenolik.....	8
3. Aktivitas Farmakologi	8
B. Penyakit Asma	9
1. Definisi Penyakit Asma	9
2. Obat Penyakit Asma	10
2.1. B-Agonists.....	10
2.2. Kortikosteroid.....	10

2.3.	Metilxantin.	11
2.4.	Antikolinergik.	11
2.5.	<i>Mast cell stabilizers</i>	11
2.6.	Omalizumab.	12
2.7.	Antagonis Reseptor Leukotrien.	12
3.	Patofisiologi.	12
3.1.	T cell receptor.	14
3.2.	B cell receptor.	15
3.3.	Fc epsilon RI.	16
C.	<i>Network Pharmacology</i>	17
D.	Protein Target.	18
E.	Protein Target Obat Sintesis Asma.	21
F.	Webserver dan Software.	21
1.	<i>Webserver</i>	21
1.1.	KNAPSAcK.	21
1.2.	Pubchem.	21
1.3.	KEGG Pathway.	22
1.4.	Uniprot.	22
1.5.	Super-PRED.	23
1.6.	STRING.	23
1.7.	<i>Swiss Target Prediction (STP)</i>	23
1.8.	<i>Similarity Ensemble Approach (SEA)</i>	24
1.9.	Genecard.	24
1.10.	Venny 2.1.0.	24
1.11.	<i>Drug Central</i>	24
2.	<i>Software</i>	24
G.	Landasan Teori.	25
H.	Keterangan Empiris.	26
BAB III METODE PENELITIAN.		27
A.	Populasi dan Sampel.	27
B.	Variabel Penelitian.	27
1.	Identifikasi Variabel Utama.	27
2.	Klasifikasi Variabel Utama.	27
3.	Definisi Operasional Variabel Utama.	27
C.	Bahan dan Alat.	28
1.	Bahan.	28
2.	Alat.	28
D.	Jalannya Penelitian.	28
1.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein Target.	28
2.	Validasi Nama Protein Target.	29
3.	Skrining Zat Aktif terhadap Protein Target.	29
4.	Prediksi Protein Target dari Senyawa Tanaman.	29
4.1.	Prediksi dengan <i>Swiss Target Prediction</i>	29

4.2.	Prediksi dengan <i>Similarity Ensemble Approach</i> (SEA).	30
4.3.	Prediksi dengan Super-PRED.	30
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	30
E.	Skema Jalannya Penelitian	31
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
A.	Hasil Penelitian	32
1.	Identifikasi interaksi protein-protein target	32
1.1	CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4).	36
1.2.	CD28 (T-Cell-Specific Surface Glycoprotein CD28).	38
1.3.	LYN (Tyrosine-protein kinase Lyn).	40
1.4.	CD4 (Cluster of Differentiation 4).	41
1.5.	BTK (Tyrosine-protein kinase BTK).	43
1.6.	ZAP70 (Tyrosine-protein kinase ZAP70).	44
1.7.	SYK (Tyrosine-protein kinase SYK).	46
1.8.	FYN (Tyrosine-protein kinase fyn).	47
1.9.	CD3E (T-cell surface glycoprotein CD3 epsilon chain).	49
1.10.	RAF1 (RAF Proto-oncogene serine).	51
1.11.	MAP2K1 (Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1).	53
1.12.	PTPN6 (Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6).	55
1.13.	PIK3CA (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform).	56
1.14.	GSK3B (Glycogen synthase kinase-3 beta).	59
1.15.	BLNK (B-cell linker protein).	61
1.16.	LAT (Linker for activation of T-cells family member 1).	63
1.17.	LCK (Tyrosine-protein kinase Lck).	64
1.18.	GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2).	66
1.19.	RAC1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1).	69
1.20.	NFKB1 (Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit).	71
2.	Validasi Nama Protein Target.	76
3.	Skrining Zat Aktif terhadap Protein Target	76
4.	Prediksi Protein Target dari Senyawa Tanaman.	79
5.	Visualisasi <i>Network Pharmaology</i>	80

5.1.	NFKB1, RELA, NFKB2, CHUK, IKBKB, dan IKBKG.	81
5.2.	AKT1 dan MAPT.....	82
5.3.	PLCG2, PLCG1, dan PTPRC.....	82
5.4.	MAPK1, MAPK3, YWHAB, dan BRAF.....	84
5.5.	PIK3R1, EGFR, dan AKT1.....	85
5.6.	SRC dan PTK2.	86
5.7.	MAP2K1 dan Obat sintesis.	87
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	92
A.	Kesimpulan	92
B.	Saran	92
DAFTAR PUSTAKA.....		93
LAMPIRAN		102

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada jalur TCR.....	18
2. Protein target pada jalur BCR.....	20
3. Protein target pada jalur FC epsilon RI	21
4. Protein target obat sintesis asma.....	21
5. Hasil Identifikasi protein utama dan protein asosiasi diperoleh dari String dengan skor >0,9	32
6. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CTLA4	37
7. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CD28	39
8. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LYN	40
9. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CD4	42
10. Hasil skor kepercayaan interaksi protein BTK.....	43
11. Hasil skor kepercayaan interaksi protein ZAP70	45
12. Hasil skor kepercayaan interaksi protein SYK.....	46
13. Hasil skor kepercayaan intteraksi protein FYN.....	48
14. Hasil skor kepercayaan interaksi protein CD3E.....	50
15. Hasil skor kepercayaan interaksi protein RAF1	52
16. Hasil skor kepercayaan interaksi protein MAP2K1	54
17. Hasil skor kepercayaan interaksi protein PTPN6.....	55
18. Hasil skor kepercayaan interaksi protein PIK3CA.....	57
19. Hasil skor kepercayaan interaksi protein GSK3B	60
20. Hasil skor kepercayaan interaksi protein BLNK.....	62
21. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LAT	63
22. Hasil skor kepercayaan interaksi protein LCK.....	65
23. Hasil skor kepercayaan interaksi protein GRB2	67
24. Hasil skor kepercayaan interaksi protein RAC1	69
25. Hasil skor kepercayaan interaksi protein NFKB1	72
26. Hasil validasi nama protein target	76
27. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa daun pulai	77
28. Hasil prediksi protein dari senyawa daun pulai.....	80

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Daun pulai	5
2. Senyawa kimia daun pulai golongan alkaloid indol.....	6
3. Senyawa kimia daun pulai golongan triterpenoid	7
4. Senyawa kimia daun pulai golongan monoterpenoid.....	7
5. Senyawa kimia daun pulai golongan pentacyclic triterpenoid	7
6. Senyawa kimia daun pulai golongan flavonol.....	8
7. Senyawa kimia daun pulai golongan steroid	8
8. Senyawa kimia daun pulai golongan asam fenolik	8
9. Jalur patofisiologi Asma di KEGG <i>Pathway</i>	13
10. T cell receptor signaling pathway	15
11. <i>B cell receptor signaling pathway</i>	16
12. Fc epsilon RI signaling pathway	17
13. Jalannya penelitian	31
14. Visualisasi interaksi protein-protein CTLA4	36
15. Visualisasi interaksi protein-protein CD28	38
16. Visualisasi interaksi protein LYN	40
17. Visualisasi interaksi protein0protein CD4	41
18. Visualisasi interaksi protein-protein BTK.....	43
19. Visualisasi interaksi protein-protein ZAP70	44
20. Visualisasi interaksi protein-protein SYK.....	46
21. Visualisasi interaksi protein-protein FYN.....	48
22. Visualisasi interaksi protein-protein CD3E.....	50
23. Visualisasi interaksi protein-protein RAF1	52
24. Visualisasi interaksi protein-protein MAP2K1	53
25. Visualisasi interaksi protein-protein PTPN6	55
26. Visualisasi interaksi protein-protein PIK3CA.....	57
27. Visualisasi interaksi protein-protein GSK3B	59
28. Visualisasi interaksi protein-protein BLNK.....	61
29. Visualisasi interaksi protein-protein LAT	63

30. Visualisasi interaksi protein-protein LCK.....	65
31. Visualisasi interaksi protein-protein GRB2	67
32. Visualisasi interaksi protein-protein RAC1	69
33. Visualisasi interaksi protein-protein NFKB1	71
34. Hasil visualisasi seluruh protein target yang telah diproses menggunakan Cytoscape membentuk jejaring ikatan yang terhubung satu sama lain, protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda).	75
35. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target NFKB1, RELA, NFKB2, CHUK, IKBKB, dan IKBKG. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), senyawa bioaktif (hijau muda), dan senyawa prediksi (biru muda).	81
36. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target AKT1 dan MAPT. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), dan senyawa bioaktif (hijau muda).....	82
37. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target PLCG2, PLCG1, dan PTPRC. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), senyawa bioaktif (hijau muda), dan senyawa prediksi (biru muda).....	84
38. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target MAPK1, MAPK3, YWHAB dan BRAF. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), senyawa bioaktif (hijau muda), dan senyawa prediksi (biru muda).....	85
39. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target PIK3R1, EGFR, dan AKT1. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), dan senyawa bioaktif (hijau muda).	86
40. Visualisasi <i>network pharmacology</i> protein target SRC dan PTK2. Protein target utama (kuning), protein yang berhubungan dengan protein utama (merah muda), dan senyawa bioaktif (hijau muda).....	87
41. Visualisasi <i>network pharmacology</i> senyawa tanaman dan obat sintesis terhadap protein target MAPK1, MAPK3, BRAF, dan YWHAB. Protein target utama (kuning), protein yang	

berhubungan dengan protein utama (merah muda), senyawa bioaktif (hijau muda), dan obat sintesis (jingga).	88
42. Profil <i>network pharmacology</i> secara menyeluruh, protein target utama (kuning), senyawa bioaktif (hijau muda), senyawa prediksi daun pulai (biru muda), dan obat sintesis (jingga).	91

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Pengumpulan protein target asma dari KEGG <i>Pathway</i>	103
2. Validasi nama gen menggunakan Geneard dan Uniprot	104
3. Obat sintesis asma	106
4. Interaksi protein-protein target.....	107
5. Pengumpulan kandungan senyawa kimia dari KNapSAK.....	109
6. Pengumpulan Data Aktivitas Biologi Senyawa	110
7. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari Swiss Target Prediction	112
8. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari <i>Similarity</i> <i>Ensamble Approah</i> (SEA)	114
9. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif dari Superpred	115
10. Visualisasi <i>network pharmacology</i>	117

DAFTAR SINGKATAN

CD4	<i>Cluster of Differentiation 4/ T-cell surface glycoprotein CD4</i>
IgE	<i>Immunoglobulin E</i>
IL-4	<i>Interleukin 4</i>
Th2	<i>T helper 2</i>
IL-9	<i>Interleukin 9</i>
IL-13	<i>Interleukin 13</i>
PGD2	<i>Prostaglandin 2</i>
LTC4	<i>Leukotrien C 4</i>
PEF	<i>Peak expiratory flow</i>
BHR	<i>Bronchial hyperresponsiveness</i>
BALF	<i>Bronchoalveolar lavage fluid</i>
Th1	<i>T helper 1</i>
Th17	<i>T helper 17</i>
YPF	<i>Yupingfeng</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
IL-5	<i>Interleukin 5</i>
IL-14	<i>Interleukin 14</i>
IL-25	<i>Interleukin 25</i>
IL-33	<i>Interleukin 33</i>
TCR	<i>T cell receptor</i>
BCR	<i>B cell receptor</i>
pMHC	<i>Peptide-major histocompatibility complex</i>
ITAMs	<i>immunoreceptor tyrosine-based activation motifs</i>
LCK	<i>lymphocyte cell-specific protein tyrosine kinase</i>
CD8	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
FYN	<i>Tyrosine-protein kinase fyn</i>
Zap70	<i>Tyrosine-protein kinase ZAP70</i>
LAT	<i>Linker for activation of T cells</i>
SLP-76	<i>Lymphocyte cytosolic protein 2</i>
PLCy1	<i>Phosphatidylinositol phospholipase C gamma-1</i>
CD3E	<i>T-cell surface glycoprotein CD3 epsilon chain</i>
CD28	<i>T-Cell-Specific Surface Glycoprotein CD28</i>
GRB2	<i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
VAV	<i>Guanine nucleotide exchange factor</i>
NCK	<i>NCK adaptor protein 1</i>

PTPN6	<i>Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
GSK3B	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i>
AKT	<i>RAC serine/threonine-protein kinase</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
RAK	<i>Threonine-protein kinase</i>
PLCy2	<i>phosphatidylinositol phospholipase C gamma-2</i>
LYN	<i>Tyrosine-protein kinase</i>
SYK	<i>Spleen tyrosine kinase</i>
BTK	<i>Tyrosine-protein kinase BTK</i>
BLNK	<i>B-cell linker protein</i>
Ag	<i>Antigen</i>
PLCy	<i>Phosphatidylinositol phospholipase C gamma</i>
RAF1	<i>Proto-oncogene serine</i>
MAP2K1	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase 1</i>
HRAS	<i>GTPase HRas</i>
TCM	<i>Traditional Chinese Medicine</i>
CSV	<i>Comma-separated-value</i>
Uniprot	<i>Universal protein resource</i>
UniMES	<i>UniProt Metagenomic and Environmental Sequences</i>
UniRef	<i>UniProt Reference luster</i>
UniParc	<i>The UniProt Archive</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
TSV	<i>Tab-separated values</i>
SEA	<i>Similarity Ensemble Approach</i>

ABSTRAK

MUHAMAD GHAZI YUSGHIFARI ZALDI, 2024. NETWORK PHARMACOLOGY DAUN PULAI (*Alstonia scholaris* L.) SEBAGAI ANTIASMA, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.

Asma adalah penyakit heterogen klinis pada saluran napas bawah yang ditandai dengan peradangan kronis dan hiperaktivitas saluran napas yang menyebabkan batuk, mengi, kesulitan bernapas, dan dada terasa sesak. Daun pulai berpotensi sebagai antiasma. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui protein-protein target yang terlibat dalam patofisiologi asma, mengetahui senyawa dalam daun pulai yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi asma, dan untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia daun pulai terhadap protein target asma.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology* pengumpulan data kandungan senyawa-senyawa kimia daun pulai daun pulai menggunakan KNApSACk, dan jurnal-jurnal penelitian. Protein target yang terlibat dalam patofisiologi penyakit asma diidentifikasi menggunakan KEGG *pathway* dan jurnal penelitian. Protein target dilakukan validasi nama protein 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 profil *network pharmacology* protein target yang terlibat dalam patofisiologi asma dengan senyawa daun pulai yaitu NFKB1, GSK3B, SYK, BLNK, BTK, GRB2, LAT, LCK, MAP2K1, RAF1, PIK3CA, dan FYN. Kandungan senyawa *akuammicine*, *betulinic acid*, *oleanolic acid*, *ursolic acid*, *beta-sitosterol*, *isorhamnetin*, *stigmasterol*, *chlorogenic acid*, *quercetin*, *citral*, *tetrahydroalstonine*, *alpha-amyrin*, dan *kaempferol* pada daun pulai dapat membentuk profil *network pharmacology* dengan protein target asma.

Kata kunci : asma, daun pulai, *network pharmacology*, Cytoscape

ABSTRACT

MUHAMAD GHAZI YUSGHIFARI ZALDI, 2024. NETWORK PHARMACOLOGY OF PULAI LEAVES (*Alstonia scholaris* L.) AS ANTI-ASTHMA, THESIS, S1 PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Sc. and apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.

Asthma is a clinical heterogeneous disease of the lower respiratory tract characterized by chronic inflammation and hyperactivity of the airways that causes coughing, wheezing, difficulty breathing, and chest tightness. Pulai leaves have the potential as antiasthmatics. The purpose of this study was to determine the target proteins involved in the pathophysiology of asthma, to determine the compounds in pulai leaves that are predicted to be the target of the target proteins in the pathophysiology of asthma, and to determine the network pharmacology profile of the chemical compounds in pulai leaves against asthma target proteins.

This study uses the network pharmacology method of collecting data on the chemical compounds of pulai leaves using KNApSack, and research journals. Target proteins involved in the pathophysiology of asthma were identified using the KEGG pathway and research journals. Target proteins were validated by protein name using UniProt. Protein-protein interactions using String. Screening of active substances against target proteins with Pubchem. Prediction of target proteins from bioactive compounds using Swiss Target Prediction, SEA, and SuperPred. Visualization of network pharmacology of protein-protein interactions and compound-protein interactions using Cytoscape.

Visualization of network pharmacology profiles of target proteins involved in the pathophysiology of asthma with pulai leaf compounds, namely NFKB1, GSK3B, SYK, BLNK, BTK, GRB2, LAT, LCK, MAP2K1, RAF1, PIK3CA, and FYN. The content of akuammicine, betulinic acid, oleanolic acid, ursolic acid, beta-sitosterol, isorhamnetin, stigmasterol, chlorogenic acid, quercetin, citral, tetrahydroalstonine, alpha-amyrin, and kaempferol compounds in pulai leaves can form a network pharmacology profile with asthma target proteins.

Keyword : asthma, pulai leaves, network pharmacology, Cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit asma adalah penyakit yang ditandai dengan peradangan kronis di paru-paru yang sering menyerang lebih dari 10% orang dewasa (Barnes, 2017). Asma merupakan penyakit pernapasan heterogen yang ditandai dengan obstruksi bronkus biasanya bersifat *reversible*, yang secara klinis diekspresikan oleh fenotipe berbeda didorong oleh mekanisme endotipe yang kompleks (Pelaia *et al.*, 2020). WHO (*World Health Organization*) mencatat terdapat sekitar 235 juta penderita asma atau 1%-18% populasi dunia dan GAN (*Global Asthma Network*) memprediksi pada tahun 2025 akan terjadi kenaikan populasi penderita asma sebanyak 400 juta (WHO, 2019).

Mekanisme asma dimulai dari respons imun tipe 2 yang terjadi akibat paparan antigen lingkungan dan menyebabkan alergi. Sel T helper 2, *Cluster of Differentiation 4* (CD4+) ditandai dengan jumlah *transacting T-cell-specific transcription factor* GATA-3 yang besar dan sekresi sitokin tipe 2 (Interleukin-4, Interleukin-5, Interleukin-9 dan Interleukin-13). Sitokin tipe 2 yang berlebih pada saluran napas bawah akan memicu Imunoglobulin E (Ig-E) *mediated hypersensitivity*, aktivasi sel epitel, mediasi influks sel inflamasi ke saluran napas, dan menyebabkan respons remodeling pada epitelium dan matriks subepitelial (Yudhawati R *et al.*, 2017). Selain itu terdapat mekanisme asma melalui sel mast yang melepaskan berbagai macam mediator biologis, terutama termasuk mediator granula (*histamine* dan *protease*), mediator turunan lipid (PGD₂ dan LTC₄). Mediator tersebut menginduksi vasodilatasi, kontraksi otot polos bronkus dan peningkatan sekresi mukus (Lu *et al.*, 2015).

Tujuan penatalaksanaan asma yaitu untuk mengontrol gejala dan menurunkan kemungkinan risiko terjadinya *asthma-related death*, eksaserbasi, dan efek samping asma. Tatalaksana terapi asma dibedakan menjadi 2 yaitu terapi farmakologis dan non farmakologis. Menurut Dipiro *et al.* (2022) Terapi farmakologis asma meliputi β -agonis, kortikosteroid, metilxantin, antikolinergik, *mast cell stabilizers*, *modifier leukotriene*, kombinasi terapi kontrol, dan omalizumab. Pengobatan yang paling umum digunakan untuk asma ialah pengobatan jangka panjang yaitu budenoside dan pengobatan jangka pendek yaitu

salbutamol dan salmeterol (WHO, 2023). Terapi non farmakologis dengan meningkatkan kepatuhan pengobatan, melakukan pemantauan PEF (*Peak Expiratory Flow*), menghindari pemicu alergen, menekan dan menurunkan BHR (*Bronchial Hyperresponsiveness*).

Terapi dengan menurunkan BHR memiliki potensi yang signifikan dalam mengendalikan asma, namun belum dapat dipastikan dalam efek penggunaan jangka panjang penurunan BHR dapat dipertahankan (Jacobson *et al.*, 2018). Kelemahan obat antiasma golongan β -agonis juga menimbulkan efek samping seperti gemetar, peningkatan detak jantung, gangguan tidur, dan kegelisahan. Selain itu penggunaan jangka panjang yang berlebihan tanpa pengendalian dapat memicu eksaserbasi atau serangan asma yang lebih serius. Pengobatan asma memiliki beban biaya yang tinggi dari berbagai perspektif baik itu biaya pengobatan, perawatan, dan penyedia pelayanan kesehatan yang diperkirakan meningkat bersamaan dengan bertambahnya usia penderita asma (Jacobson *et al.*, 2018). Seiring dengan perkembangan pengobatan asma yang sudah ada, maka dari itu masyarakat lebih memilih pengobatan tradisional seperti terapi menggunakan bahan alam yang lebih aman, murah, minim efek samping, serta dapat digunakan dalam pengobatan penyakit asma jangka panjang.

Tanaman yang berpotensi sebagai alternatif pengobatan asma dari bahan alam yaitu daun pulai (*Alstonia scholaris* L.). Daun pulai dilaporkan memiliki banyak aktivitas yaitu sebagai antitusif, ekspektoran, analgesik (Shang *et al.*, 2010 dalam Zhao *et al.*, 2017), antiinflamasi alami, dan antioksidan yang dapat menghambat *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) dan reseptor adrenergik (Hou *et al.*, 2012 dalam Zhao *et al.*, 2017). Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu alkaloid dan terpenoid. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Zhao *et al.*, 2018) melaporkan terdapat empat alkaloid indol yaitu *scholaricine*, *19-epischolaricine*, *vallesamine*, dan *picrinine* secara efektif mengurangi total sel darah putih dan kadar neutrofil dalam *Bronchoalveolar lavage fluid* (BALF), sehingga mengurangi gejala patologis. Khasiat alkaloid indol ditunjukkan dalam penurunan regulasi sel inflamasi, sitokin, dan antioksidan. Hasil aktivitas alkaloid total pada penelitian Tong *et al.* (2024) memiliki aktivitas menurunkan inflamasi terhadap tikus yang diinduksi dengan OVA secara *in vivo*, bertindak dalam menghambat eotaxin, menurunkan T helper 2 (Th2) dan T helper 17 (Th17) serta meningkatkan sitokin T helper 1 (Th1). Berdasarkan

penelitian yang telah dilakukan oleh (Feng *et al.*, 2013) melaporkan penggunaan kombinasi kandungan alkaloid dan triterpenoid di daun pulai mampu bekerja sebagai *imunomodulator* dengan menstimulasi respon imun melalui peningkatan regulasi ekspresi IL-6 dan TNF- α .

Beberapa senyawa kimia pada daun pulai dapat bekerja pada beberapa protein target melalui beberapa jalur untuk menghasilkan efek antiasma melalui jejaring farmakologi atau *network pharmacology*. *Network pharmacology* dikaitkan dengan pendekatan yang efektif untuk mengobati berbagai penyakit secara sistematis mengungkap interaksi jaringan dan kemungkinan mekanisme kerja antara komponen bioaktif dan biomarker mulai dari senyawa, target, jalur, dan proses biologis (J. Chen *et al.*, 2023). Pada penelitian yang dilakukan oleh Shen *et al.* (2022) menyatakan bahwa *network pharmacology* digunakan untuk mengeksplorasi mekanisme molekular pada ramuan Yupingfeng (YPF) terhadap terapi asma dengan bahan aktif potensial dan target yang relevan dari YPF. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 35 komponen aktif dan 100 target YPF yang berpotensi cocok untuk pengobatan asma. Ramuan YPF memiliki efek potensial terkait asma melalui pengaturan sinyal *Tumor Necrosis Factor* (TNF), PI3K-Akt, dan IL-17. Saat ini banyak orang telah menggunakan jejaring farmakologi untuk menentukan mekanisme farmakologis dari jenis penyakit tertentu, sehingga peneliti melakukan penelitian ini dengan metode *network pharmacology* untuk memprediksi kandungan senyawa aktif daun pulai yang terlibat dalam pengobatan asma serta dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu pengetahuan selanjutnya.

B. Konteks Permasalahan

Berdasarkan latar belakang peneliti dapat merumuskan masalah sebagai berikut:

Pertama, apa saja protein target yang terlibat dalam patofisiologi asma?

Kedua, apa saja senyawa dalam daun pulai yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi asma?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* prediksi kandungan senyawa kimia daun pulai terhadap protein target asma?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui protein target yang terlibat dalam patofisiologi asma.

Kedua, untuk mengetahui senyawa dalam daun pulai yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi asma.

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* prediksi kandungan senyawa kimia daun pulai terhadap protein target asma.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat penelitian ini untuk memberikan informasi sekaligus ilmu pengetahuan mengenai pengembangan obat antiasma menggunakan bahan alam daun pulai berdasarkan *network pharmacology* dan dapat dijadikan sebagai landasan keilmuan dalam riset berikutnya tentang kajian farmakologi.