

***NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.)
SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA *ULCERATIVE COLITIS****



**Oleh:
Ulfiatul Fauzah
27216608A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARATA
2024**

***NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.)
SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA *ULCERATIVE COLITIS****

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.FARM)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

Ulfiatul Fauzah

27216608A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARATA**

2024

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

***NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.)
SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA *ULCERATIVE COLITIS****

Oleh:

**Ulfiatul Fauzah
27216608A**

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dr. apt. Iswandi, M.Farm.

Pembimbing Utama



Dr. apt. Rina Herowati, M. Si.

Pembimbing pendamping



apt. Ismi puspitasari, M.Farm

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
3. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.



PERSEMBAHAN

Pertama saya ucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala nikmat berupa kesehatan, kekuatan, dan inspirasi yang sangat banyak dalam proses penyelesaian skripsi ini.

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Cinta pertama dan panutanku, Bapak supa'at. Terimakasih atas segala pengorbanan dan kerja keras yang dilakukan untuk memberikan yang terbaik untuk penulis, Beliau memang tidak sempat merasakan pendidikan sampai bangku perkuliahan, namun beliau mampu mendidik penulis, memberikan dukungan, cinta dan motivasi hingga penulis mampu menyelesaikan tugas akhirnya.
2. Pintu surgaku, ibu kasiana beliau sangat berperan penting dalam penyelesaian tugas akhir penulis, beliau memang tidak sempat merasakan pendidikan sampai bangku perkuliahan, namun semangat, motivasi, do'a dan cinta yang selalu beliau berikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studinya.
3. Kakak tercinta febriana riski, laura bloomer, mustafa dan luka kalandari yang selalu memberikan semangat, nasihat dan dukungan hingga penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
4. Keponakan tercinta aulia nafizah, dan sayidah nazifa, terimakasih atas kelucuan kalian yang membuat penulis semangat dan selalu membuat penulis senang sehingga penulis semangat mengerjakan skripsi ini sampai selesai.
5. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quitting, I wanna thank me for always being a giver and trying to give more than I receive. I wanna thank me for trying do more right than wrong, I wanna thank me for just being me all times.*

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi 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.

Saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum, apabila karya tulis ilmiah ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain.

Surakarta, 8 Januari 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fauzah', with a long horizontal stroke extending to the left.

Ulfiatul Fauzah

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA ULCERATIVE COLITIS**”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam pelaksanaan penelitian hingga tersusunya skripsi tidak terlepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu tidak lupa 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 Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc., selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi.
4. apt. Santi Dwi Astuti, S.Farm., M.Sc., 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 dan keponakan kecil atas dukungan dan semangatnya.
9. Keluarga besar Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi dan RISTEKSA atas dukungan dan semangatnya.
10. Keluarga besar teori 5, keluarga calon orang penting dan banyuwangi *pride* dukungan dan semangatnya.
11. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* elok rihadatul dan muhammad ghazi atas kerja sama dan semangatnya.

12. Teman hidup iskak zainal abidin terimakasih atas dukungan dan semangatnya

Penulis berharap karya ini tidak hanya bermanfaat bagi pihak akademis tetapi juga memberikan kontribusi nyata bagi masyarakat. Semoga skripsi ini dapat menjadi referensi yang berguna serta inspirasi bagi penelitian selanjutnya. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kata sempurna sehingga kritik dan saran saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis.

Surakarta, 8 Januari 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fauzah' with a stylized flourish underneath.

Ulfiatul Fauzah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT	xviii
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. <i>Ulserative colitis</i>	5
1. Definisi <i>Ulcerative colitis</i>	5
2. Patofisiologi	5
2.1 Jalur pensinyalan reseptor NOD.....	5
2.2 Jalur pensinyalan tool-like reseptor.....	7
2.3 Jalur pensinyalan sel T reseptor.....	8
2.4 Jalur pensinyalan JAK-STAT.....	10
B. Obat <i>ulserative colitis</i>	12
1. Golongan obat aminosalisilat.....	12
2. Golongan obat kortikosteroid	12
3. Golongan obat imunosupresan.....	13
4. Golongan antibiotik	13
C. Rimpang kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.).....	14
1. Kandungan kimia kunyit.....	14
1.1 Golongan terpenoid.	14
1.2 Golongan poliol.....	15
1.3 Golongan fenolik.....	15
1.4 Golongan Steroid.....	16

2.	Aktivitas farmakologi	16
D.	Protein dan Gen Target.....	17
E.	Identifikasi protein target obat sintesis ulserative colitis.....	22
F.	<i>Network pharmacology</i>	23
G.	<i>Software dan web server</i>	23
1.	<i>Software</i>	23
2.	<i>Web server</i>	24
2.1	KNAPSAcK.	24
2.2	<i>Dr. duke's phytochemical and ethnobotanical database</i>	24
2.3	IJAH Analytics.	24
2.4	KEGG Pathway.....	25
2.5	UniProt.	25
2.6	GeneCards.....	25
2.7	PubChem.	26
2.8	Super-PRED.	26
2.9	String.	26
2.10	<i>Swiss target prediction</i>	27
2.11	<i>Similarity ensemble approach (SEA)</i>	27
2.12	<i>DrugCentral</i>	27
H.	Landasan Teori.....	28
I.	Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN		31
A.	Populasi dan sampel.....	31
B.	Variabel Penelitian	31
1.	Identifikasi variabel utama.....	31
2.	Klasifikasi variabel utama	31
2.1	Variabel bebas.....	31
2.2	Variabel terikat.	31
2.3	Variabel terkontrol.....	31
3.	Definisi operasional variabel	32
C.	Bahan dan Alat.....	32
1.	Bahan	32
2.	Alat.....	32
2.1	Perangkat keras.....	32
2.2	<i>Software dan web server</i>	32

D.	Jalannya Penelitian.....	33
1.	Identifikasi interaksi protein target penyakit	33
2.	Validasi nama protein.....	33
3.	Skrining zat aktif terhadap protein target.....	33
4.	Prediksi protein target dari senyawa rimpang kunyit	34
4.1	<i>Swiss target prediction.</i>	34
4.2	<i>Similarity ensemble approach (SEA).</i>	34
4.3	<i>Super-PRED.</i>	35
5.	Visualisasi <i>Network pharmacology</i>	35
E.	Skema jalannya penelitian	36
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
A.	Hasil penelitian	37
1.	Identifikasi interaksi protein-protein	37
1.1	IL10 (<i>Interleukin 10</i>).	41
1.2	TLR4 (<i>Tool like receptor 4</i>).	43
1.3	IL2 (<i>Interleukin 2</i>).	45
1.4	IL4 (<i>Interleukin 4</i>).	46
1.5	TLR2 (<i>Tool Like Receptor 2</i>).	48
1.6	IL13 (<i>Interleukin 13</i>).	50
1.7	STAT6 (<i>Signal transducer and activator of transcription</i>).	51
1.8	JAK1 (<i>Janus Activated Kinase</i>).	53
1.9	IL5 (<i>Interleukin 5</i>).	54
1.10	GATA3 (<i>Trans-acting T-cell-specific transcription factor GATA-3</i>).	56
1.11	ZAP70 (<i>Tyrosine-protein kinase ZAP-70</i>).	57
1.12	IL2RG (<i>Cytokine receptor common subunit gamma</i>).	59
1.13	JAK2 (<i>Tyrosine-protein kinase</i>).	61
1.14	TLR5 (<i>Tool Like Receptor 5</i>).	62
1.15	CSF2 (<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>).	64
1.16	LCK2 (<i>Tyrosine-protein kinase 2</i>).	65
1.17	PTPRC (<i>Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C</i>).	67
1.18	MAF (<i>Transcription factor Maf</i>).	68

1.19	IL4R (<i>Interleukin-4 receptor subunit alpha</i>).....	70
1.20	LAT (<i>Linker for activation of T-cells family member 1</i>).....	72
1.21	NOD2 (<i>Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2</i>).....	73
2.	Validasi nama protein target.....	75
2.1	Interaksi semua protein target.	76
3.	Pengumpulan data aktivitas biologi senyawa rimpang kunyit.....	78
4.	Prediksi senyawa rimpang kunyit terhadap protein target <i>ulserative colitis</i>	81
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	82
5.1	NFKB1, TLR4, RELA.	82
5.2	HSPD1, TLR2.	84
5.3	NFE2L2, FOS.....	85
5.4	EP300, ESR1.....	86
5.5	STAT3 dengan obat sintesis.....	87
5.6	IL1B, IFNG.	88
5.7	RIPK2.....	90
5.8	DPP4.....	91
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	94
A.	Kesimpulan	94
B.	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA		95
LAMPIRAN		103

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada jalur NOD <i>ulserative colitis</i>	17
2. Protein target pada jalur TLR <i>ulserative colitis</i>	18
3. Protein target pada jalur sel T reseptor <i>ulserative colitis</i>	19
4. Protein target pada jalur JAK/STAT <i>ulserative colitis</i>	20
5. Identifikasi protein target obat sintesis <i>ulserative colitis</i>	22
6. Hasil identifikasi antara protein utama dan protein asosiasi	37
7. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL-10	42
8. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein TLR4	44
9. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL2.....	45
10. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL4.....	47
11. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein TLR2	48
12. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL13.....	50
13. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein STAT6	52
14. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein JAK1	53
15. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL5.....	55
16. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein GATA3	56
17. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein ZAP70	58
18. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL2RG	60
19. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein JAK2	61
20. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein TLR5	63
21. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein CSF2	64
22. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein LCK2	66
23. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein PTPRC	67
24. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein MAF	69
25. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein IL4R.....	71
26. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein LAT	72
27. Hasil skor kepercayaan dari interaksi antar protein NOD2.....	74
28. Hasil validasi nama protein target	76
29. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa rimpang kunyit	78
30. Hasil prediksi protein dari senyawa bioaktif rimpang kunyit	81

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Jalur patofisiologi melalui <i>Nucleotide-binding and oligomerization domain reseptor</i>	7
2. Jalur patofisiologi pensinyalan <i>Tool-like</i> Reseptor	8
3. Jalur patofisiologi Pensinyalan Reseptor Sel T	10
4. Jalur patofisiologi pensinyalan JAK-STAT	11
5. Rimpang kunyit	14
6. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan terpenoid	15
7. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan poliol	15
8. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan fenolik	16
9. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan steroid	16
10. Jalur patofisiologi metabolisme <i>ulserative colitis</i>	22
11. Skema jalannya penelitian	36
12. Visualisasi interaksi antar protein dari IL-10	41
13. Visualisasi interaksi antar protein dari TLR4	43
14. Visualisasi interaksi antar protein dari IL2	45
15. Visualisasi interaksi antar protein dari IL4	46
16. Visualisasi interaksi antar protein dari TLR2	48
17. Visualisasi interaksi antar protein dari IL13	50
18. Visualisasi interaksi antar protein dari STAT6	51
19. Visualisasi interaksi antar protein dari JAK1	53
20. Visualisasi interaksi antar protein dari IL5	54
21. Visualisasi interaksi antar protein dari GATA3	56
22. Visualisasi interaksi antar protein dari ZAP70	57
23. Visualisasi interaksi antar protein dari IL2RG	59
24. Visualisasi interaksi antar protein dari JAK2	61
25. Visualisasi interaksi antar protein dari TLR5	62
26. Visualisasi interaksi antar protein dari CSF2	64
27. Visualisasi interaksi antar protein dari LCK	65
28. Visualisasi interaksi antar protein dari PTPRC	67
29. Visualisasi interaksi antar protein dari MAF	69
30. Visualisasi interaksi antar protein dari IL4R.	70
31. Visualisasi interaksi antar protein dari LAT	72
32. Visualisasi interaksi antar protein dari NOD2	73
33. Visualisasi interaksi protein-protein secara keseluruhan, protein target utama dan protein gen lain	77
34. Profil <i>network pharmacology protein target</i> TLR 5	83

35. Profil <i>network pharmacology</i> protein target TLR 4	85
36. Profil <i>network pharmacology</i> protein target MAF	86
37. Profil <i>network pharmacology</i> protein target GATA3	87
38. Profil <i>network pharmacology</i> protein target JAK1	88
39. Profil <i>network pharmacology</i> protein target IL dan CSF2	90
40. Profil <i>network pharmacology</i> protein target NOD2	91
41. Profil <i>network pharmacology</i> protein target PTPRC	92
42. Profil <i>network pharmacology</i> secara menyeluruh	93

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target dari KEGG <i>pathway</i>	103
2. Protein obat sintesis <i>ulserative colitis</i> dari <i>DrugCentral</i>	103
3. Validasi nama gen protein target dari <i>UniProt</i>	104
4. Identifikasi interaksi protein-protein dari <i>String</i>	104
5. Data kandungan senyawa kimia tanaman dari KNApSAcK.....	105
6. Data kandungan senyawa kimia dari Dr. Duke's <i>Phytochemical</i> <i>and Ethnobotanical Database</i>	106
7. Data aktivitas biologi tanaman dari <i>PubChem</i>	107
8. Prediksi protein target dari senyawa rimpang kunyit pada <i>Swiss</i> <i>Target Prediction</i>	107
9. Prediksi protein target dari senyawa rimpang kunyit pada SEA.	108
10. Prediksi protein target dari senyawa rimpang kunyit pada <i>Superped</i>	108
11. Visualisasi <i>network pharmacology</i> menggunakan <i>software</i> <i>Cytoscape</i>	109

DAFTAR SINGKATAN

AP-1	<i>Activating protein-1</i>
ATG16L1	<i>Autophagy related 16 like 1</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BIRC	<i>Baculoviral IAP repeat containing</i>
CARD15	<i>Caspase recruitment domain-containing protein 15</i>
CARMA 1	<i>Caspase recruitment domain-containing protein 1</i>
CD	<i>Crohn's disease</i>
CD28	<i>Cluster of differentiation 28</i>
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DHFR	<i>Dihydrofolate reductase</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
LRR	<i>Leucine-rich repeat</i>
MALT1	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MYD88	<i>Myeloid differentiation primary response 88</i>
NAIP	<i>Pyhin adapter protein 1</i>
NEK7	<i>NIMA-related kinase 7</i>
NFAT	<i>Nuclear factor of activated T-cells</i>
NF-K β	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NLRP	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain, leuchine-rich repeat, and pyrin domain-containing protein</i>
NLRX1	<i>NOD-like receptor XI</i>
NP	<i>Network Pharmacology</i>
PDK1	<i>Pyruvate dehydrogenase kinase 1</i>
PPAR	<i>Peroxisome proliferator- activated receptor gamma</i>
RIPK2	<i>Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2</i>
TH-17	<i>T helper 17 cells</i>
TIR	<i>Tool/interleukin-1 receptor domain</i>
TIRAP	<i>Toll/interleukin-1 receptor domain adapting protein</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>

TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TYK2	<i>Tyrosine kinase 2</i>
UC	<i>Ulcerative colitis</i>
NOD	<i>Nucleotide-binding and oligomerization domain reseptor</i>
JAK	<i>Janus kinase</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
MAF	<i>Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene</i>
NFATC1	<i>Nuclear factor of activated T cells 1</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
COX-2	<i>cyclooxygenase-2</i>
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
CASPASE	<i>cysteine-aspartic acid protease</i>
BCL-10	<i>B-cell lymphoma 10</i>
ERK	<i>Ras-ekstraceluler signal-related kinase</i>
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
PDK-1	<i>phosphoinositide-dependent protein kinase-1</i>
DSS	<i>dextran sodium sulphate</i>
TYK-2	<i>Tyrosin kinase 2</i>
sIL-6R	<i>soluble interleukin-6 reseptor</i>
MOA	<i>Mechanism of Action</i>
MDP	<i>muramyl dipeptide</i>
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
IL2RG	<i>gamma subunit reseptor interleukin 2</i>

ABSTRAK

ULFIATUL FAUZH, 2024, *NETWORK PHARMACOLOGY RIMPANG KUNYIT (Curcuma Longa L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA ULSERATIVE COLITIS*, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Ulserative colitis merupakan penyakit *inflammatory bowel disease* yang kambuh dan hilang ditandai dengan terjadinya peradangan mukosa, dimulai dari distal dan dapat meluas ke segmen proksimal usus besar. Ciri khas gejala *ulserative colitis* meliputi peningkatan frekuensi buang air besar, keluarnya lendir, inkontinesia, dan diare berdarah. Rimpang kunyit diprediksi memiliki khasiat sebagai antiinflamasi pada *ulserative colitis*. Tujuan penelitian ini untuk melihat protein yang terlibat dalam patofisiologi *ulserative colitis* mengetahui protein target yang diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa rimpang kunyit sebagai antiinflamasi, dan untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia rimpang kunyit terhadap protein target *ulserative colitis*.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan senyawa kimia rimpang kunyit menggunakan KNApSAcK, Dr. Duke's Phytochemical Database, dan jurnal-jurnal penelitian. Skrining zat aktif terhadap protein target didapatkan dari PubChem. Protein target kerja pada patofisiologi *ulserative colitis* diperoleh dari KEGG Pathway, dengan memvalidasi interaksi protein menggunakan String. Identifikasi protein dari senyawa bioaktif menggunakan Swiss Target Prediction, SEA, dan super-PRED. Validasi protein yang digunakan menggunakan UniPort. Visualisasi *network pharmacology* dari interaksi protein-protein dan interaksi senyawa protein menggunakan Cytoscape.

Visualisasi profil *network pharmacology* protein target yang terlibat dalam patofisiologi *ulserative colitis* dengan senyawa rimpang kunyit yaitu JAK2, JAK1, GATA3, STAT6, IL4R, IL4, IL13, IL12RG, IL10, IL2, IL5, TLR4, TLR5, TLR2, NOD2, MAF dan NFE2L2. Kandungan senyawa *curcumin*, *bisdemetoxycurcumin*, *asorbic acid*, *caffeic acid*, *limonene*, *quercetin*, *palmitic acid*, *beta caroten*, *octadecanoid acid*, *cinnamaldehyde*, *alpha pinene*, *cineole*, *demetoxycurcumin*, *ribitol*, *stigmasterol* dan *guaicol* pada rimpang kunyit dapat membentuk profil *network pharmacology* dengan protein target *ulserative colitis*.

Kata Kunci: *ulserative colitis*, kunyit, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

ULFIATUL FAUZH, 2024, NETWORK PHARMACOLOGY OF TURMERIC RHIZOME (*Curcuma Longa* L.) AS ANTIINFLAMMATORY IN ULCERATIVE COLITIS, THESIS PROPOSAL, S1 PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Ulcerative colitis is a relapsing and remitting inflammatory bowel disease characterized by mucosal inflammation, starting from the distal and extending to the proximal segment of the colon. Characteristic symptoms of ulcerative colitis include increased frequency of bowel movements, mucous discharge, incontinence, and bloody diarrhea. Turmeric rhizome is predicted to have anti-inflammatory properties in ulcerative colitis. The purpose of this study was to look at the proteins involved in the pathophysiology of ulcerative colitis to find out the target proteins that are predicted to be the target of action of turmeric rhizome compounds as anti-inflammatory, and to determine the network pharmacology profile of the content of turmeric rhizome chemical compounds against ulcerative colitis target proteins.

This study used the network pharmacology method. Collection of turmeric rhizome chemical compounds using KNApSAcK, Dr. Duke's Phytochemical Database, and research journals. Screening of active substances against target proteins was obtained from PubChem. Target proteins acting on ulcerative colitis pathophysiology were obtained from KEGG Pathway, by validating protein interactions using String. Protein identification of bioactive compounds using Swiss Target Prediction, SEA, and super-PRED. Validation of proteins used using UniPort. Visualization of network pharmacology of protein-protein interactions and protein-compound interactions using Cytoscape.

Visualization of network pharmacology profiles of target proteins involved in the pathophysiology of ulcerative colitis with turmeric rhizome compounds, namely JAK2, JAK1, GATA3, STAT6, IL4R, IL4, IL13, IL12RG, IL10, IL2, IL5, TLR4, TLR5, TLR2, NOD2, MAF and NFE2L2. The content of curcumin, bisdemetoxycurcumin, asorbic acid, caffeic acid, limonene, quercetin, palmitic acid, beta carotene, octadecanoid acid, cinnamaldehyde, alpha pinene, cineole, demetoxycurcumin, ribitol, stigmasterol and guaicol compounds in turmeric rhizomes can form a network pharmacology profile with ulcerative colitis target proteins.

Keywords: ulcerative colitis, turmeric, network pharmacology, cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Ulcerative colitis (UC) adalah penyakit *inflammatory bowel disease* yang kambuh dan hilang ditandai dengan terjadinya peradangan mukosa, dimulai dari distal dan dapat meluas ke segmen proksimal usus besar. *Ulcerative colitis* biasanya muncul dengan diare berdarah dan didiagnosis melalui kolonoskopi serta temuan histologis (Segal *et al.*, 2021). Indonesia belum memiliki data yang pasti terkait insiden terjadinya *ulcerative colitis*, namun data dari unit endoskopi di Jakarta dilaporkan bahwa pasien *ulcerative colitis* sebesar 4-5,2% dari total pemeriksaan endoskopi (Priambodo *et al.*, 2022).

Penyebab awal *ulcerative colitis* adalah karena terjadinya interaksi antara faktor genetik, respon imun dan paparan lingkungan sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi pada saluran gastrointestinal (Priambodo *et al.*, 2022). Sitokin yang terlibat pada *ulcerative colitis* diantaranya *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), TGF- β , interferon (IFN), interleukin (IL)-4, IL-6, IL-10, IL-13 dan IL-17. Sitokin tersebut secara mekanis terlibat dalam patofisiologi *ulcerative colitis* dengan berbagai cara diantaranya merupakan penghambatan apoptosis, aktivasi NF- κ B, menghasilkan faktor pengaktifan trombosit, leukotrien, *nitric oxide* dan mediator inflamasi lainnya. Sel Th1, Th2 dan Th17 juga menunjukkan keterlibatan dalam patofisiologi *ulcerative colitis* yang dapat meningkatkan sitokin, secara signifikan ditandai dengan peningkatan sintesis oleh inflamasi melalui pensinyalan sIL-6R dan STAT3 (Rachmi, 2021).

Tujuan terapi *ulcerative colitis* adalah untuk mengurangi tanda dan gejala akibat penekanan peradangan akut, pemeliharaan remisi, mencegah terjadinya komplikasi besar, mengelola manifestasi ekstraintestinal, mencegah malnutrisi dan mencegah efek samping terkait pengobatan. Tatalaksana terapi *ulcerative colitis* dapat dibedakan menjadi dua yaitu terapi farmakologis dan non farmakologis. Salah satu terapi non farmakologis ialah menghindari makanan dengan residu tinggi dan berlemak. Terapi farmakologis *ulcerative colitis* meliputi aminosalisilat, kortikosteroid, immunomodulator, dan antibiotik. Obat golongan senyawa aminosalisilat misalnya sulfasalazin, mesalamine, olsalazin serta balsalazida digunakan untuk menginduksi dan

mempertahankan remisi pada pasien dengan kategori ringan hingga sedang. Sulfasalazine yang terdiri dari gugus sulfonamida (sulfapiridin) dan mesalamine (asam 5-aminosalisilat) yang dihubungkan oleh ikatan diazo dalam molekul yang sama. Terapi pengobatan paling umum untuk *ulcerative colitis* yaitu kortikosteroid dan aminosalisilat. Obat ini potensial dalam memperbaiki gejala, fungsi dan kualitas hidup pasien (Chislom-Burns *et al.*, 2016). Kortikosteroid efektif mengurangi peradangan usus dengan mengurangi permeabilitas usus, menekan terjadinya produksi faktor nekrosis tumor (TNF) dan menghambat NF- κ B. Kortikosteroid memediasi efek immunosupresifnya dengan mengurangi produksi sitokin yang tidak tepat meliputi IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ dan GM-CSF, berkurangnya sintesis sitokin *pro* inflamasi yang membantu induksi remisi pada pasien (Elhag *et al.*, 2022).

Terapi umum menggunakan kortikosteroid memiliki potensi dalam pengobatan *ulcerative colitis*, tetapi jika digunakan dalam terapi jangka panjang dan dosis yang tinggi dapat menyebabkan efek samping dislipidemia, hiperkoagulabilitas serta gangguan gastrointestinal sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien (Siagian *et al.*, 2019). Kelemahan obat golongan aminosalisilat dapat menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, mual dan muntah. Pengobatan *ulcerative colitis* memiliki pengeluaran biaya yang cukup tinggi, sehingga seiring dengan perkembangan masyarakat lebih memilih ke pengobatan tradisional menggunakan terapi bahan alam. Terapi bahan alam minim efek samping, lebih murah, terjangkau dan aman dalam pengobatan *ulcerative colitis* jangka panjang.

Tanaman yang berpotensi dalam pengobatan *ulcerative colitis* dari bahan alam yaitu kunyit (*Curcuma longa* L.). Kunyit diklaim memiliki banyak aktivitas salah satunya yaitu sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu komponen senyawa diarylheptanoids, diarylpentanoids, kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, alkaloid, monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen dan asam lemak (Suprihatin *et al.*, 2020). Hasil aktivitas kunyit pada penelitian Bastaki *et al.*, (2016), menunjukkan bahwa hewan uji yang diinduksi dengan asam asetat dan diberikan kunyit dengan dosis 10 mg per harinya selama tujuh hari berturut-turut dapat mengurangi infiltrasi limfatik di usus besar serta menghambat *myeloperoxidase* usus besar. *Myeloperoxidase*

menyebabkan inflamasi dengan menghasilkan *reactive oxygen species* yang dapat merusak sel dan DNA sehingga menghambat interleukin-23. Penelitian yang dilakukan oleh Goulart *et al* (2021), menunjukkan bahwa salah satu kandungan kimia kunyit yaitu golongan polifenol dapat menekan translokasi NF- κ B p65 yang telah diinduksi oleh lipopolisakarida dan fosforilasi protein kinase, sehingga menyebabkan terjadinya pengurangan peradangan ekspresi IL-1, IL-6, IL-12 dan TNF- α , dan menghambat kemampuan untuk menginduksi respon TH1. Penekanan indoleamin 2,3-dioksinase mirip dengan kortikosteroid dapat menghambat TH-17, mengurangi produksi sitokin pro inflamasi seperti IL-6, IL-21 dan IL-17. Kurkumin dapat menghambat ekspresi gen *cyclooxygenase-2* (COX-2) melalui reduksi AP-1 dan NF- κ B sehingga menurunkan regulasi produksi TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL6 serta IL-8, sekaligus meningkatkan IL-10 yang berpotensi mengubah faktor pertumbuhan β dan mendorong tindakan antiinflamasi yang penting.

Senyawa kimia yang terdapat pada kunyit (*Curcuma longa* L.) dapat bekerja pada protein target melalui beberapa jalur untuk menghasilkan efek antiinflamasi melalui farmakologi jaringan atau disebut *network pharmacology*. *Network pharmacology* menggunakan teori reseptor dan teknologi jaringan biologis untuk menganalisis hubungan sinergis multikomponen serta multitarget, antara obat, protein target dan penyakit kemudian menjelaskan aksi obat tersebut. *Network pharmacology* banyak digunakan dalam mengeksplorasi dasar biologis dari senyawa aktif, *network pharmacology* dapat digunakan sebagai alat yang valid untuk mengeksplorasi mekanisme dalam pengobatan *ulcerative colitis* yang berhubungan dengan sistem biologis dan pengobatan alami melalui analisis jaringan yang selanjutnya dilakukan verifikasi jaringan (Ihya *et al.*, 2024). *Network pharmacology* yang semakin kompleks untuk menentukan mekanisme farmakologi dari jenis penyakit tertentu, menjadikan alasan utama peneliti untuk melakukan penelitian menggunakan konsep ini. Metode ini dikembangkan untuk memprediksi kandungan senyawa aktif rimpang kunyit dalam pengobatan *ulcerative colitis*.

B. Rumusan masalah

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

Pertama, apa saja protein target yang terlibat dalam patofisiologi *ulcerative colitis* ?

Kedua, apa saja senyawa dalam rimpang kunyit yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi *ulcerative colitis* ?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* prediksi kandungan senyawa kimia rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap protein target *ulcerative colitis*?

C. Tujuan penelitian

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

Pertama, untuk mengetahui protein yang terlibat dalam patofisiologi *ulcerative colitis*

Kedua, untuk mengetahui senyawa dalam rimpang kunyit yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi *ulcerative colitis*

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* prediksi kandungan senyawa kimia rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap protein target *ulcerative colitis*

D. Kegunaan penelitian

Manfaat dari penelitian ini untuk memberikan informasi sekaligus ilmu pengetahuan mengenai pengembangan obat antiinflamasi pada penyakit *ulcerative colitis* menggunakan tanaman herbal rimpang kunyit berdasarkan *network pharmacology* dan dapat dijadikan sebagai landasan keilmuan dalam riset berikutnya tentang kajian farmakologi.