

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. *Ulserative colitis*

#### 1. Definisi *Ulserative colitis*

*Ulcerative colitis* merupakan kelainan inflamasi kronis dan berulang pada saluran cerna yang ditandai dengan peradangan mukosa dimulai dari rektum dan meluas ke segmen proksimal usus besar. Gejala klinis *ulserative colitis* meliputi kelelahan, peningkatan frekuensi buang air besar, keluarnya lendir, inkontinesia, ketidaknyamanan perut dan diare berdarah (H. Cheng *et al.*, 2022). Gangguan imunitas yang timbul akibat interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan seperti pola makan, stress, alkohol, kurang tidur dan mikrobioma dapat menyebabkan penyakit inflamasi sehingga kualitas hidup pasien *ulserative colitis* mengalami penurunan karena gejala seperti diare, kram perut, hematochezia, penurunan berat badan, demam, kelelahan dan anemia (Haneishi *et al.*, 2023).

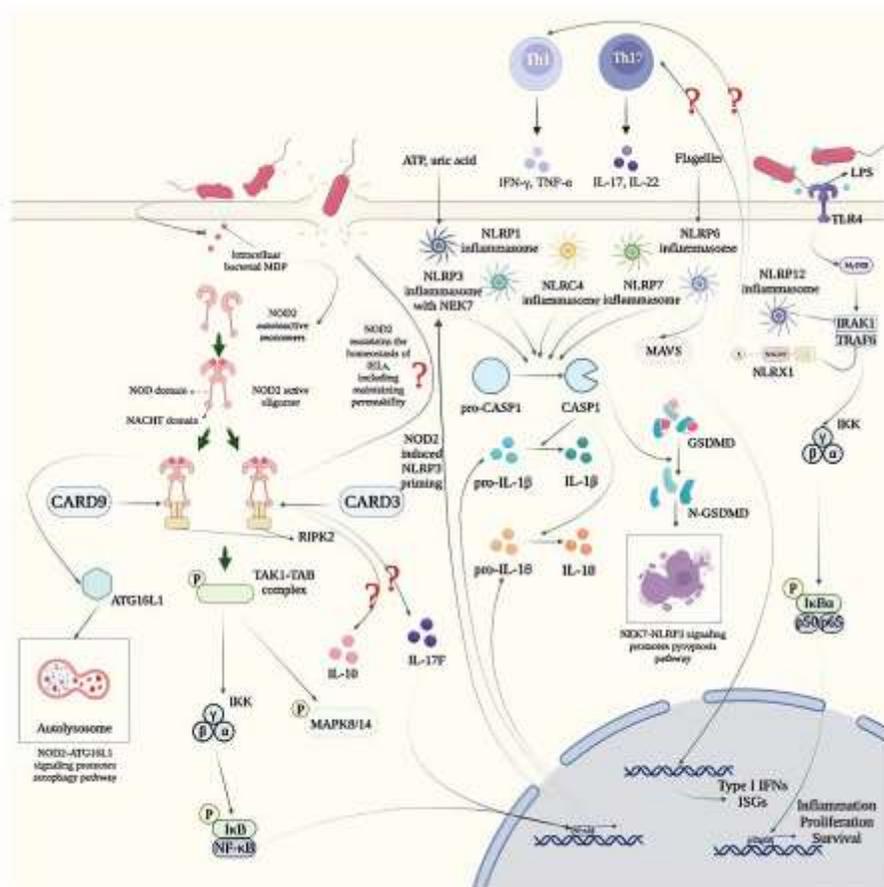
#### 2. Patofisiologi

Patofisiologi awal *ulcerative colitis* terjadi akibat adanya gangguan pada penghalang mukosa, mikrobiota usus dan respon imun adaptif abnormal yang menjadi kunci dimana mikrobiota usus merupakan stimulus penting untuk proses merusak kekebalan. *Ulserative colitis* dapat disebabkan karena faktor lain yang dianggap berpengaruh meliputi faktor lingkungan dan variasi genetik, selain itu westernisasi dan urbanisasi gaya hidup yang kurang olahraga, paparan terhadap polusi lingkungan, pola makan yang tidak sehat dan penggunaan antibiotik menjadi faktor pendukung terjadinya *ulcerative colitis* (Sun *et al.*, 2021). Patofisiologi *ulserative colitis* terbagi dari beberapa jalur yaitu melalui jalur pensinyalan *Nucleotide-binding and oligomerization domain reseptor* (NOD), jalur pensinyalan *tool-like reseptor*, jalur pensinyalan reseptor sel T dan jalur pensinyalan *Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/ STAT).

**2.1 Jalur pensinyalan reseptor NOD.** Gen yang sering dikenal dan dipelajari dalam IBD adalah gen CARD15 sebelumnya dikenal sebagai NOD2, bertanggung jawab untuk mengenali bakteri luminal. CARD15 memiliki banyak leusin yang mengikat *muramyl dipeptide* (MDP) merupakan bagian aktif dari peptidoglikan. Ikatan dari peptidoglikan diikat oleh MDP untuk mengaktifkan NF- $\kappa$ B dan protein

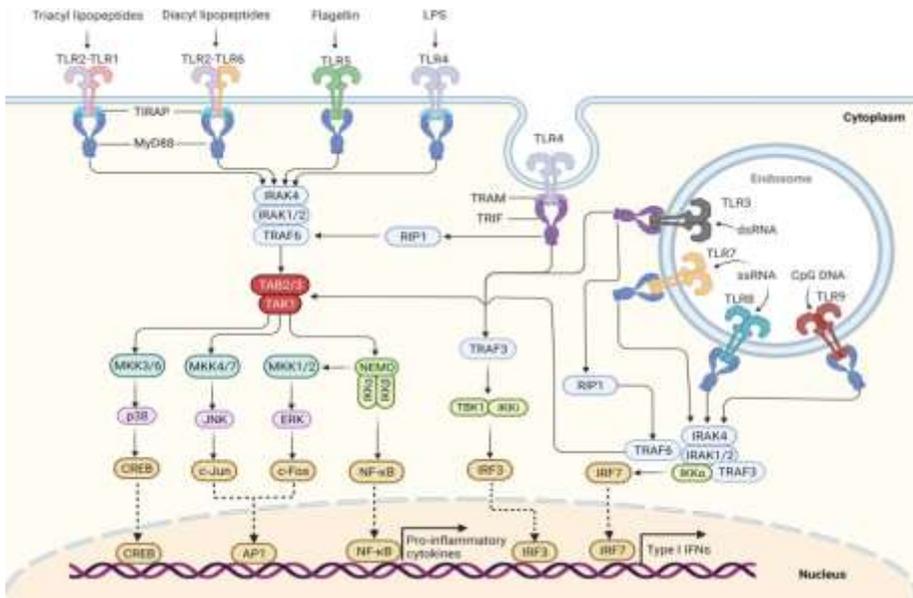
yang diaktifkan mitogen jalur pensinyalan kinase, menyebabkan produksi berbagai sitokin termasuk TNF dan IL-1 $\beta$  (Sina *et al.*, 2021).

NOD2 mengenali MDP peptidoglikan bakteri monomer NOD2 dioligomerisasi oleh interaksi CARD-CARD untuk mengambil RIPK2 yang selanjutnya mengaktifkan jalur *autophagy* melalui ATG16L1. Faktor priming dan lingkungan yang diinduksi oleh NOD2 seperti ATP mengaktifkan inflammasone NLRP3 mengakibatkan pematangan CASP1 kemudian diinduksi oleh inflamasi NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7 serta NLRC4, yang membantu proses produksi dari IL-1 $\beta$  dan IL-18 dengan bantuan NEK7. Inflammasone NLRP3 selanjutnya melakukan pendorongan pada jalur piroptosis. Inflammasone NLRP12 dan NLRX1 menghambat jalur pensinyalan TLR4 yang berhubungan dengan produksi interferon (Zhou *et al.*, 2023). Struktur NOD terdiri dari domain NACHT pengikat nukleotida yang terletak di pusat NAIP, HET-E dan Tp-20 yang ikut serta dalam autooligomerisasi serta aktivasi NOD yang bergantung pada ATP, domain efektor terminal N yang berikatan dengan protein adaptor dan efektor hilir untuk memberikan informasi rangsangan reseptor, wilayah terminal C yang terdiri dari sejumlah pengulangan LRR yang bervariasi dan bertanggung jawab untuk pengenalan ligan. NOD manusia dibagi menjadi empat sub kelompok yang bergantung pada struktur domain N-terminalnya mencakup domain transaktivasi asam sub grup NLRA, sub grup baculoviral inhibitory repeat like domain NLRBB, domain dan aktivasi rekrutmen caspase subgrup NLRC dan domain pyrin subgrup NLRP (Wicherska  $\square$  pawłowska *et al.*, 2021).



Gambar 1. Jalur patofisiologi melalui Nucleotide-binding and oligomerization domain reseptor (Zhou *et al.*, 2023).

**2.2 Jalur pensinyalan tool-like reseptor.** *Tool like reseptor* merupakan reseptor pengenalan pola terdefinisi dengan baik yang bertanggung jawab untuk mengenali patogen dan menginduksi respons imun bawaan. TLR dapat secara langsung mengatur aktivasi pertumbuhan, diferensiasi, perkembangan dan fungsi sel T dalam kondisi fisiologis yang beragam. TLR tergolong dalam famili glikoprotein membran integral tipe I yang dicirikan oleh domain ekstraseluler yang mengandung beberapa variable motif *leucine rich repeat* (LRR) dan domain homologi toll (IL-1) reseptor TIR sitoplasma. TLR permukaan sel mengenali komponen membran mikroorganisme seperti lipid, lipoprotein dan protein. TLR membentuk heterodimer dan mengenali PAMP patogen yang berbeda, TLR intraseluler mengenali asam nukleat yang berasal dari patogen atau asam nukleat dalam suatu kondisi penyakit (Duan *et al.*, 2022).



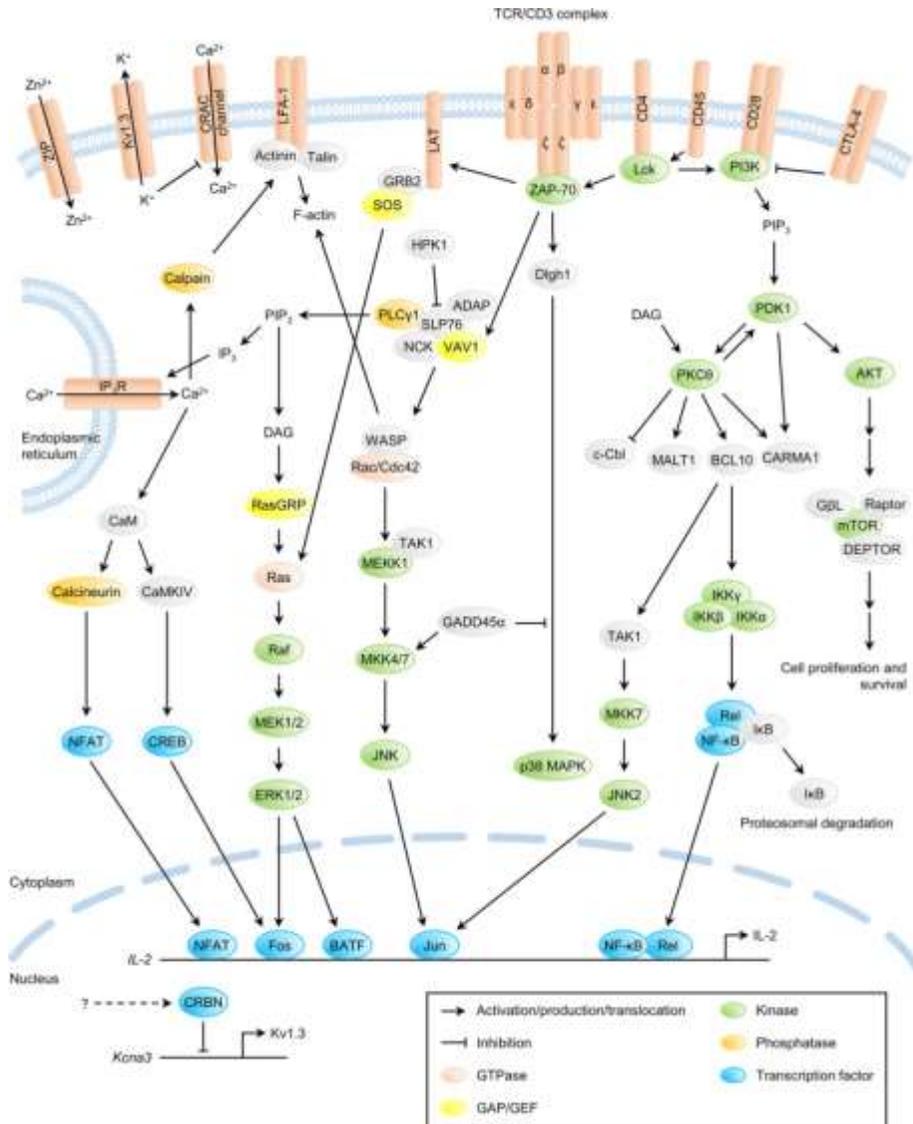
**Gambar 2. Jalur patofisiologi pensinyalan Tool-like Reseptor (Duan *et al.*, 2022)**

TLR mengandung bagian sitoplasma yang dikenal sebagai domain TIR, yang mirip dengan famili reseptor IL-1, bagian ekstraseluler TLR adalah ektodomain. TLR membentuk homo atau hetero dimer bersama dengan korseptor atau molekul aksesori untuk berinteraksi dengan PAMP atau DAMP masing-masing. TLR diekspresikan pada sel imun bawaan dan sebagian besar sel non hematopoetik seperti makrofag, neutrofil, sel pembunuh alami, sel mast, basofil, eosinofil, dan sel epitel. TLR merupakan sel TRL1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 dan TLR 11 bertugas mengenali komponen membran mikroba untuk menginduksi respon inflamasi, sebaliknya TLR intraseluler TLR3, TLR7, TLR8, dan TLR 9 bertugas mengenali asam nukleat mikroba yang berasal dari bakteri atau virus dan menginduksi respons IFN tipe I dan respon inflamasi. Setelah diikat ligan tertentu, dimerisasi ektodomain TLR yang dimediasi ligan menghasilkan dimerisasi koordinat domain TIR sitosol dari setiap TLR membran proksimal reseptor (Duan *et al.*, 2022).

**2.3 Jalur pensinyalan sel T reseptor.** Sel T merupakan mediator utama dalam peningkatan respon imun yang termediasi oleh sel adaptif yang efektif, antigen ditampilkan oleh molekul kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) yang diekspresikan pada permukaan oleh sel penyaji antigen yang dikenali oleh sel T reseptor (TCR) pada permukaan sel T. Pensinyalan TCR bekerja sama dengan jalur pensinyalan yang diinduksi oleh sitokin, molekul kostimulasi, kemokin,

integrin, dan metabolit yang mendorong diferensiasi sel T yang teraktivasi menjadi subtipenya sel T spesifik. Sel T CD4<sup>+</sup> berdiferensiasi menjadi subtipenya efektor khusus, termasuk sel T helper tipe 1 yaitu Th1, Th2, Th17, T helper folikuler, dan sel T regulator. Sel T yang tidak normal dapat menyebabkan penyakit autoimun dan inflamasi. Sel T yang belum dewasa awalnya diaktifkan melalui TCR oleh kompleks antigen (MHC) yang diekspresikan oleh sel penyaji antigen, sinyal selanjutnya termasuk isyarat lingkungan dan sinyal melalui CD28 diperlukan untuk aktivasi sel T. Berbagai jalur pensinyalan, termasuk jalur Ras-ekstraseluler signal-related kinase (ERK)-activator protein (AP)-1, jalur inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>)-Ca<sup>2+</sup>-faktor inti sel T teraktivasi (NFAT), jalur jalur protein kinase C (PKC) $\theta$ -IkB kinase (IKK)-nuclear factor (NF)- $\kappa$ B, dan jalur tuberous sclerosis complex (TSC)1/2-mamalian target of rapamycin (mTOR) (Hwang *et al.*, 2020).

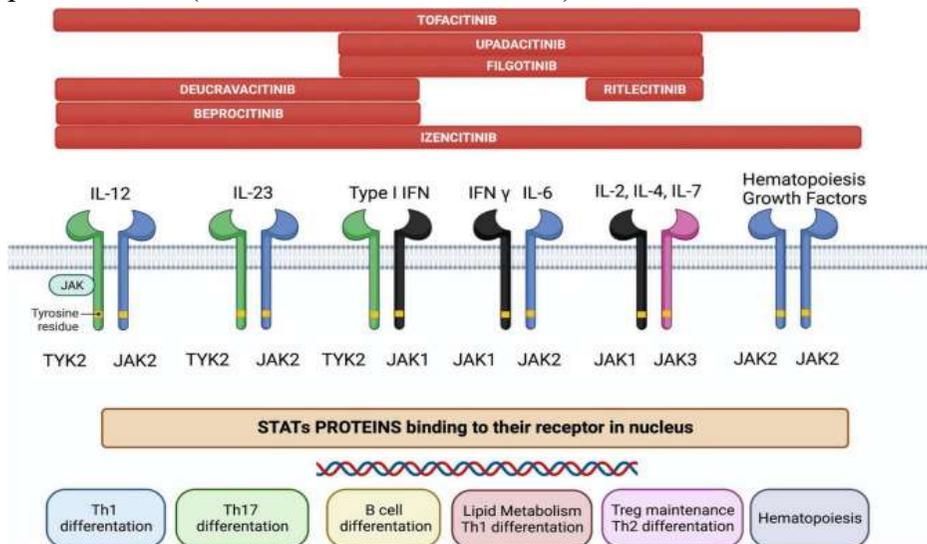
Aktivasi sel T spesifik serin/treonin direkrut ke sinapsis imunologis, kemudian kompleks pensinyalan yang terdiri dari protein guanylate kinase 1 (CARMA1) yang mengandung domain rekrutmen caspase, dan protein translokasi jaringan limfoid terkait mukosa 1 terbentuk di sitoplasma yang mengarah pada regulasi transkripsional dalam sel T. Kinase 1 yang bergantung pada fosfoinositida (PDK1) yang merupakan enzim dalam pengerjaan berbagai jalur pensinyalan enzim tersebut berperan penting dalam kelangsungan hidup sel T, Sel B, homeostatis usus, dan toleransi imun. NF- $\kappa$ B merupakan target dari PDK1 karena PDK1 diperlukan dalam aktivasi NF- $\kappa$ B dan PKC $\theta$  yang dimediasi TCR. Penghapusan selektif PDK1 dalam sel T dapat membatalkan aktivasi NF- $\kappa$ B dan PKC $\theta$  yang dimediasi TCR. PKC $\theta$  terlibat dalam aktivasi NF- $\kappa$ B ketika sel T beristirahat NF- $\kappa$ B di sitoplasma terikat pada I $\kappa$ B, ketika ligasi TCR atau CD28 terjadi, sinyal NF- $\kappa$ B diaktifkan PDK1 secara efisien mengaktifkan PKC $\theta$  melalui jalur fosfoinositida 3-kinase. PKC teraktivasi memfosforilasi residu serin yang terletak di domain guanilat kinase terkait membran CARMA1 kemudian BCL10 dan MALT1 direkrut, menghasilkan pembentukan kompleks pensinyalan CARMA-1, BCL10, MALT1 yang aktif yang mendorong aktivasi kompleks IKK dan degradasi I $\kappa$ B, yang memungkinkan NF- $\kappa$ B bertranslokasi ke nukleus dan memulai transkripsi gen yang diperlukan untuk aktivasi sel T (Hwang *et al.*, 2020).



Gambar 3. Jalur patofisiologi Pensinyalan Reseptor Sel T (Hwang *et al.*, 2020)

**2.4 Jalur pensinyalan JAK-STAT.** Inhibitor janus kinase (JAK) merupakan keluarga tirosin kinase intraseluler yang meliputi JAK1, JAK2, JAK3, dan tirosin kinase 2 (TYK2) yang dimediasi sitokin melalui jalur STAT terdapat tujuh anggota STAT meliputi STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, dan STAT6. STAT5a dan STAT5b mewakili dua protein dengan asam amino yang hampir identik tetapi dikodekan oleh gen yang berbeda. Pengikatan sitokin ke reseptornya terutama mengaktifkan JAK spesifik dan STAT berikutnya sebagai inisiator akhir pensinyalan JAK dan dapat menyebabkan respons seluler spesifik. Jalur JAK/STAT merupakan modul pensinyalan

membran ke nukleus dan menginduksi berbagai mediator inflamasi. JAK diaktifkan oleh sitokin yang berikatan dengan reseptor permukaan sel spesifik yang mengakibatkan dimerisasi reseptor dan aktivasi JAK yang sesuai. JAK kemudian mengakibatkan fosforilasi di sitoplasma dan bertindak sebagai tempat berhentinya STAT, docking STAT menyebabkan fosforilasi, disosiasi dari rantai reseptor, dimerisasi satu sama lain, dan berakhir translokasi ke inti sel. Transkripsi gen diaktifkan dan menghasilkan protein yang ikut serta dalam respons imun dan jalur peradangan, menciptakan dan berpotensi memperburuk umpan balik pro-inflamasi (Herrera-deGuise *et al.*, 2023).



Gambar 4. Jalur patofisiologi pensinyalan JAK-STAT (Herrera-deGuise *et al.*, 2023).

Target pensinyalan JAK/STAT sangat kompleks karena diketahui adanya tumpang tindih aktivasi JAK/STAT oleh berbagai sitokin dengan induksi lebih dari satu pensinyalan hilir tertentu, komponen JAK/STAT yang sama dapat diaktifkan oleh berbagai famili reseptor terkait meliputi sitokin dari famili reseptor interferon (IFN), yaitu IFN tipe I, II, atau III, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, famili reseptor rantai  $\gamma$  yang umum meliputi IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, famili reseptor gp130 meliputi IL-6, IL-11, IL-12, IL-23, reseptor rantai  $\beta$  yang umum meliputi GM-CSF, IL-3, IL-5 dan keluarga reseptor rantai tunggal meliputi Epo, dan GH (Cordes *et al.*, 2020).

## B. Obat *ulserative colitis*

### 1. Golongan obat aminosalisilat

Aminosalisilat merupakan salah satu obat yang paling umum digunakan untuk menginduksi dan mempertahankan remisi pada pasien UC ringan hingga sedang. Obat golongan asam aminosalisilat (5-ASA) murni atau derivatnya yaitu olsalazine atau mesalazine dengan dosis 2- 4 gram perharinya setelah terjadi remisi dalam 16-24 minggu dan kemudian diberikan dosis pemeliharaan 1,5-3,0 gram/ hari dalam terapi jangka panjang untuk mencegah terjadinya kanker kolorektal dengan cara apoptosis dan menurunkan proliferasi mukosa kolorektal (Avesina *et al.*, 2017). Purwarupa aminosalisilat adalah sulfasalazine yang terdiri dari gugus sulfonamida (sulfapiridin) dan mesalamine (asam 5-aminosalisilate) yang dihubungkan oleh ikatan diazo dalam molekul yang sama. Mesalamine melakukan pembersihan radikal bebas, menghambat motilitas leukosit, gangguan pada TNF- $\alpha$ , mengubah faktor pertumbuhan  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) dan faktor NF- $\kappa\beta$ , penekanan produksi IL-1, menghambat produksi leukotrien dan prostaglandin serta induksi dari PPAR $\gamma$ . Aminosalisilat digolongkan menjadi tiga berdasarkan cara kerjanya yang pertama golongan aminosalisilat topikal 5-ASA suppositoria yaitu Asacol suppositoria 250 mg, 500 mg dan 5-ASA enema yaitu pentasa enema 4 gram/60 ml. Golongan aminosalisilat sistemik mengobati UC ringan hingga sedang yaitu Asacol tablet 800 mg, pentasa 500 mg dan lialda 400 mg. dan golongan aminosalisilat pelepasan tertunda yaitu mesalamine 800 mg (Dipiro *et al.*, 2023).

### 2. Golongan obat kortikosteroid

Kortikosteroid adalah obat antiinflamasi sistemik non selektif yang kuat digunakan untuk menekan peradangan akut dalam pengobatan UC dengan cepat. kortikosteroid dapat diberikan secara parenteral, oral atau rektal. Menurut (Waljee *et al.*, 2016) dan (Jadhav *et al.*, 2023). Kortikosteroid efektif mengurangi peradangan usus dengan mengurangi permeabilitas usus, menekan terjadinya produksi faktor nekrosis tumor (TNF) dan menghambat NF- $\kappa\beta$ . 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dan GM-CSF, berkurangnya sintesis sitokin pro inflamasi membantu menginduksi remisi pada pasien UC (Elhag *et al.*, 2022). Kortikosteroid memodulasi sistem kekebalan tubuh dan menghambat produksi sitokin dan mediatornya. Budesonide merupakan

glukokortikoid yang berpotensi tinggi pada pengobatan UC. Budesonide yang diberikan secara oral dirancang untuk dilepaskan di ileum terminal atau usus besar (Dipiro *et al*, 2023). Obat-obat kortikosteroid yang dapat digunakan untuk pengobatan UC adalah prednison 20-60 mg per oral, budesonide 9 mg per oral dalam dosis pemeliharaan, metilprednisolon 15-60 mg per oral atau iv dan hidrokortison 300 mg iv, kortonema 100 mg rektal, kortifoam 90 mg rektal, dan anusol 25-50 mg rektal (Chislom-Burns *et al.*, 2016).

### **3. Golongan obat imunosupresan**

Terapi imunomodulator diberikan secara per oral dan intravena untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh dan mengurangi inflamasi, imunomodulator efektif dalam mempertahankan remisi dan diberikan pada pasien yang tidak dapat merespon terhadap penggunaan aminosalisilat dan kortikosteroid, atau sebagai pengobatan tambahan terhadap aminosalisilat dan kortikosteroid, sebagai pengobatan tambahan terhadap anti-TNF untuk mencegah terjadinya pembentukan antibodi, khususnya dengan infliximab atau sebagai pengobatan tambahan untuk anti-TNF dari MOA berbagai imunomodulator (Elhag *et al.*, 2022). Obat imunomodulator tacrolimus digunakan untuk menghambat transkripsi IL-2, metotreksat merupakan antagonis folat dalam penghambatan inhibitor DHFR, merkaptopurin dan siklosopurin digunakan untuk sintesis purin, dan azatioprin digunakan untuk inhibitor sel T (IL-2) (Chislom-Burns *et al.*, 2016).

### **4. Golongan antibiotik**

*Ulserative colitis* merupakan kondisi peradangan kronis yang mempengaruhi usus besar, gejalanya meliputi diare terus-menerus yang seringkali disertai darah dan nyeri pendarahan pada dubur. jangka panjang sering dihubungkan dengan disbiosis mikroba usus atau infeksi intra abdomen, selain itu UC berhubungan dengan abses (kantong nanah) atau fistula (sambungan penyakit usus ke bagian tubuh lain meliputi kandung kemih, kulit, bagian usus lain atau vagina) yang berhubungan dengan infeksi bakteri. Infeksi mikroba ini dapat mirip dengan gejala IBD yang kambuh sehingga dapat memanipulasi mikrobiota usus atau infeksi usus yang dapat dilakukan dengan prebiotik, antibiotik atau kombinasi. Menurut *British Society of Gastroenterology* (BSG) peran penting antibiotik untuk pengobatan komplikasi sekunder pada UC seperti abses dan pertumbuhan bakteri yang berlebihan. Pedoman *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO)

merekomendasikan penggunaan antibiotik dalam kasus akut, infeksi dan sebelum pasien operasi UC. Antibiotik yang digunakan meliputi ciprofolxacin, metronidazole, vankomisin, rifaximin, amoksisillin dan kombinasi metronidazole dengan tobramisin (Elhag *et al.*, 2022).

### C. Rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.)

Klasifikasi tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) *United states department of agriculture*, 2024.

Kingdom : Plantae  
Sub Kingdom : Tracheobionta  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Monocotyledoneae  
Sub Kelas : Zingiberidae  
Ordo : Zingiberales  
Famili : Zingiberaceae  
Genus : Curcuma  
Species : *Curcuma longa* L.



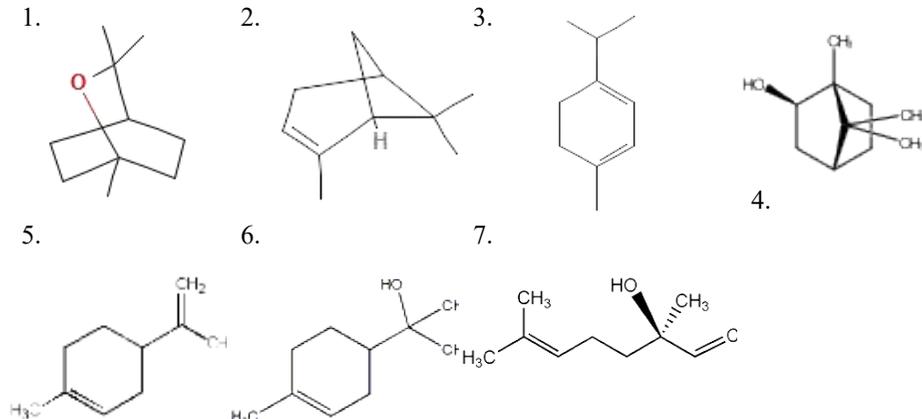
Gambar 5. Rimpang kunyit (Kementerian Pertanian, 2019).

#### 1. Kandungan kimia kunyit

Rimpang kunyit seperti pada gambar 5, mengandung berbagai senyawa kimia yang diantaranya sebagai antiinflamasi. Kandungan senyawa kimia pada rimpang kunyit didapat melalui *web server* KNApSAcK, Phytochem dan beberapa jurnal penelitian.

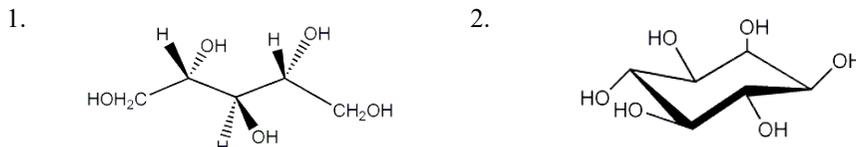
**1.1 Golongan terpenoid.** Rimpang kunyit mengandung 7 senyawa terpenoid monoterpen yaitu *cineole*, *alpha-pinene*, *alpha-terpinene*, *isoborneol*, *limonene*, *alpha-terpineol*, *linalool*.

### a. Monoterpen



**Gambar 6. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan terpenoid**  
*Cineole (1) Alpha-pinene (2) Alpha-terpinene (3) Isoborneol (4) limonene (5) Alpha-terpineol (6) Linalool (7) (Phytochem, 2024).*

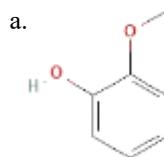
**1.2 Golongan polioli.** Rimpang kunyit mengandung 2 senyawa golongan polioli yaitu ribitol dan inositol.



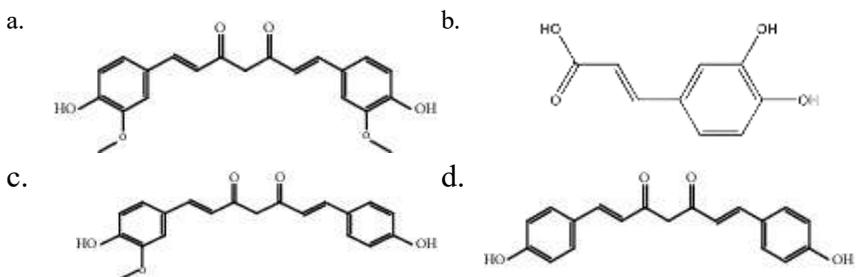
**Gambar 7. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan polioli**  
*Ribitol (1) Inositol (2) (KNAPsAcK, 2024)*

**1.3 Golongan fenolik.** Rimpang kunyit mengandung 1 senyawa fenolik fenol yaitu goaicol dan terdapat fenolik polifenol yaitu kurkumin, caffeic acid, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin.

#### 1) Fenol

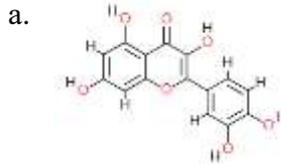


#### 2) Polifenol



### 3) Flavonoid

Rimpang kunyit mengandung 1 senyawa flavonoid flavonol yaitu quercetin.



**Gambar 8. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan fenolik**

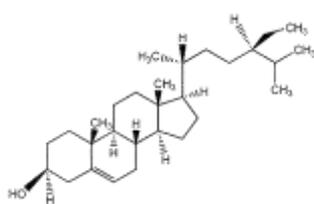
*Guaiacol (1a) kurkumin (2a) Caffeic acid (2b) (KNAPSAcK, 2024).*

*Demetoksikurkumin (2c) Bisdemetoksikurkumin (2d) (Liu et al., 2021). Quercetin(3a) (KNAPSAcK, 2024).*

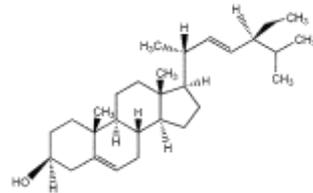
**1.4 Golongan Steroid.** Rimpang kunyit mengandung 2 senyawa golongan steroid fitosterol yaitu *beta-sitosterol* dan *stigmasterol*.

#### a. Fitosterol

1.



2.



**Gambar 9. Senyawa kimia rimpang kunyit golongan steroid**

**Beta-sitosterol (1) Stigmasterol (2) (KNAPSAcK, 2024)**

## 2. Aktivitas farmakologi

Kunyit mempunyai berbagai khasiat seperti antibakteri, antivirus, antijamur, antioksidan dan antiinflamasi (Laurindo *et al.*, 2023). Ekstrak etanol 200mg/kgBB diberikan pada tikus putih betina berumur dua bulan dengan berat badan 200 gram secara peroral, hewan uji sebelumnya diinduksi dengan dextran sodium sulphate (DSS) 1% secara ad libitum . pengujian dilakukan selama tiga hari, pemberian ekstrak kunyit diketahui mampu memperbaiki tinggi kripta rektum setelah hewan uji diinduksi DSS. Ekstrak etanol rimpang kunyit 200mg/kgBB dapat meningkatkan tinggi kripta dan jumlah sel goblet pada mukosa rektum tikus, sel goblet berperan sebagai pelindung lumen pada saluran pencernaan (Maziyyatun Nikmah *et al.*, 2019).

Larutan kunyit dengan dosis 200 mg /kgBB, kunyit secara efektif mengatur keseimbangan total sel Th dan subsetnya. Kunyit dapat mendorong diferensiasi mTh10 untuk meningkatkan IL-10 dengan menghambat pensinyalan JAK-STAT sekaligus menghambat mTh1, mTh7 dan mTh17 yang akhirnya menyebabkan penurunan sekresi proinflamasi meliputi INF- $\gamma$ , IL-17 dan IL-17A (Zheng *et al.*, 2023).

Larutan bubuk kunyit dengan dosis 10 mg/kgBB diberikan kepada tikus yang diinduksi asam asetat 4%, hewan uji yang diberikan kunyit memberikan respon signifikan terhadap perbaikan ulkus, peningkatan kadar *glutathione* serum sehingga membantu mengurangi stress oksidatif dan penurunan tingkat *myeloperoxidase* (MPO), IL-23 pada mukosa kolon tikus. Kunyit dalam penelitian tersebut menghambat *myeloperoxidase* kolon yang secara tidak langsung berhubungan dengan antioksidan dan sifat antiinflamasi (Bastaki *et al.*, 2016).

#### D. Protein dan Gen Target

Protein gen target meliputi target kerja suatu senyawa rimpang kunyit sebagai terapi *ulserative colitis* yang terlibat dalam jalur patofisiologi yaitu jalur pensinyalan NOD, jalur pensinyalan tool-like reseptor, jalur pensinyalan sel T reseptor, dan jalur pensinyalan JAK-STAT. Jalur pensinyalan NOD pada protein-protein target yang terlibat meliputi: TLR2, NOD2 dan NF- $\kappa$ B (KEGG *Pathway*, 2024) ditunjukkan pada gambar 10. Jalur pensinyalan tool-like reseptor pada protein-protein target yang terlibat meliputi: TLR5, TLR2, TLR4, NF- $\kappa$ B, dan TNF- $\alpha$  (KEGG *Pathway*, 2024) ditunjukkan pada gambar 10. Jalur pensinyalan sel T reseptor pada protein-protein target yang terlibat meliputi: IL-23, IL-23R dan IL12R $\beta$ 1 (KEGG *Pathway*, 2024) ditunjukkan pada gambar 10. Jalur pensinyalan JAK-STAT pada protein-protein target yang terlibat meliputi: STAT6, GATA-3, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-10 (KEGG *Pathway*, 2024) ditunjukkan pada gambar 10.

**Tabel 1. Protein target pada jalur NOD *ulserative colitis* (string, 2024).**

Nama protein/gen	Deskripsi singkat
<i>Tool Like Receptor 2</i> (TLR2)	TLR2 Bekerja sama dengan LY96 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein bakteri dan komponen dinding sel mikroba lainnya. Bekerja sama dengan TLR1 atau TLR6 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein atau lipopeptida bakteri. Bertindak melalui MYD88 dan TRAF6, menyebabkan aktivasi NF-kappa-B, sekresi sitokin dan respon inflamasi.
<i>Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2</i> (NOD2)	oligomerisasi pengikat nukleotida yang mengandung protein Terlibat dalam kekebalan gastrointestinal. Setelah distimulasi oleh muramyl dipeptida (MDP), sebuah fragmen peptidoglikan bakteri, mengikat RIPK2 yang berinteraksi dengan reseptor adaptor proksimal, yang merekrut ligase ubiquitin sebagai XIAP, BIRC2, BIRC3, INAVA dan kompleks LUBAC, memicu aktivasi MAP kinase dan aktivasi NF -kappa-B sinyal.

**Tabel 1. Protein target pada jalur NOD *ulserative colitis* (string, 2024).**

<b>Lanjutan</b>	
<b>Nama protein/gen</b>	<b>Deskripsi singkat</b>
<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (NF- $\kappa$ B)	NF-kappa-B adalah faktor transkripsi pleiotropik yang terdapat di hampir semua jenis sel dan merupakan titik akhir dari serangkaian peristiwa transduksi sinyal yang diprakarsai oleh beragam rangsangan yang terkait dengan banyak proses biologis seperti peradangan, imunitas, dan diferensiasi sel.
<i>major histocompatibility complex</i> (HLA-DMA)	antigen histokompatibilitas HLA kelas II, rantai alfa DM; Berperan penting dalam mengkatalisis pelepasan peptida rantai invarian terkait kelas II (CLIP) dari molekul MHC kelas II yang baru disintesis dan membebaskan situs pengikatan peptida untuk perolehan peptida antigenik. Dalam sel B, interaksi antara molekul HLA-DM dan MHC kelas II diatur oleh HLA-DO.

**Tabel 2. Protein target pada jalur TLR *ulserative colitis* (string, 2024).**

<b>Nama protein/gen</b>	<b>Deskripsi singkat</b>
<i>Tool Like Receptor 2</i> (TLR2)	TLR2 Bekerja sama dengan LY96 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein bakteri dan komponen dinding sel mikroba lainnya. Bekerja sama dengan TLR1 atau TLR6 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap lipoprotein atau lipopeptida bakteri. Bertindak melalui MYD88 dan TRAF6, menyebabkan aktivasi NF-kappa-B, sekresi sitokin dan respon inflamasi.
<i>Tool Like Receptor 5</i> (TLR5)	tol 5 Reseptor pengenalan pola (PRR) terletak di permukaan sel yang berpartisipasi dalam aktivasi imunitas bawaan dan respon inflamasi. Mengenali motif molekuler kecil bernama pola molekuler terkait patogen (PAMPs) yang diekspresikan oleh patogen dan pola molekuler terkait mikroba (MAMPs) yang biasanya diekspresikan oleh mikrobiota residen.
<i>Tool Like Receptor 4</i> (TLR4)	Reseptor tol 4 Bekerja sama dengan LY96 dan CD14 untuk memediasi respon imun bawaan terhadap bakteri lipopolisakarida (LPS). Bertindak melalui MYD88, TIRAP dan TRAF6, menyebabkan aktivasi NF-kappa-B, sekresi sitokin dan respon inflamasi.
<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (NF- $\kappa$ B)	NF-kappa-B adalah faktor transkripsi pleiotropik yang terdapat di hampir semua jenis sel dan merupakan titik akhir dari serangkaian peristiwa transduksi sinyal yang diprakarsai oleh beragam rangsangan yang terkait dengan banyak proses biologis seperti peradangan, imunitas, dan diferensiasi sel.
<i>Tumor necrosis factor alpha</i> (TNF- $\alpha$ )	Faktor nekrosis tumor, bentuk membran sitokin yang berikatan dengan TNFRSF1A/TNFR1 dan TNFR2. disekresikan oleh makrofag dan dapat menyebabkan kematian sel pada garis sel tumor tertentu.

**Tabel 3. Protein target pada jalur sel T reseptor ulserative colitis (string, 2024).**

Nama protein/gen	Deskripsi singkat
<i>protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC)</i>	Protein tirosi fosfatase yang dibutuhkan untuk aktivasi sel T melalui reseptor antigen, bertindak sebagai pengatur positif koaktivasi sel T setelah mengikat DPP4. Setelah aktivasi sel T, merekrut dan mendefosforilasi SKAP1 dan FYN. Mendefosforilasi LYN, dan dengan demikian memodulasi aktivasi LYN.
<i>lymphocyte cell-specific protein tyrosine kinase (LCK)</i>	memainkan peran penting dalam pemilihan dan pematangan sel-T yang sedang berkembang di timus dan dalam fungsi sel-T yang matang. Memainkan peran penting dalam jalur transduksi sinyal yang terkait dengan reseptor antigen sel T (TCR). Secara konstitutif terkait dengan bagian sitoplasma reseptor permukaan CD4 dan CD8.
<i>zeta chain of T cell receptor associated protein kinase 70 (ZAP 70)</i>	ZAP 70 memainkan peran penting dalam pengaturan respons imun adaptif. Mengatur motilitas, adhesi, dan ekspresi sitokin sel T dewasa, serta perkembangan timosit. Berkontribusi juga pada perkembangan dan aktivasi limfosit B primer. Ketika sel penyaji antigen (APC) mengaktifkan reseptor sel T (TCR).
<i>linker for activation of T cells (LAT)</i>	LAT diperlukan untuk pensinyalan yang dimediasi TCR (reseptor antigen sel T) dan pra-TCR, baik pada sel T dewasa maupun selama perkembangannya.
<i>phospholipase gamma 1 (PLCG1)</i>	Memediasi produksi molekul pembawa pesan kedua diacylglycerol (DAG) dan inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3). Berperan penting dalam pengaturan kaskade pensinyalan intraseluler. Menjadi aktif sebagai respons terhadap aktivasi tirosin kinase tipe reseptor yang dimediasi ligan, seperti PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, FGFR2, FGFR3, dan FGFR4. Berperan dalam reorganisasi aktin dan migrasi sel.
<i>Nuclear factor of activated T cells 1 (NFATC1)</i>	Berperan dalam induksi ekspresi gen sitokin pada sel T, terutama pada induksi transkripsi gen IL-2 atau IL-4. Juga mengontrol ekspresi gen dalam sel jantung embrio. Dapat mengatur tidak hanya aktivasi dan proliferasi tetapi juga diferensiasi dan kematian terprogram limfosit T serta sel limfoid dan non-limfoid.
<i>Interleukin-2 (IL-2)</i>	Interleukin 2 diproduksi oleh sel T sebagai respons terhadap rangsangan antigenik atau mitogenik, IL-2 diperlukan untuk proliferasi sel T dan aktivitas lain yang penting untuk pengaturan respons imun.
<i>Interleukin-10 (IL-10)</i>	Interleukin-10 merupakan Sitokin pengatur kekebalan tubuh utama yang bekerja pada banyak sel sistem kekebalan tubuh yang memiliki fungsi anti-inflamasi yang mendalam, membatasi gangguan jaringan berlebihan yang disebabkan oleh peradangan.
<i>Interleukin-4 (IL-4)</i>	Interleukin-4 ikut dalam beberapa proses aktivasi sel B serta jenis sel lainnya, kostimulator sintesis DNA, menginduksi ekspresi molekul MHC kelas II pada sel B yang beristirahat, dan meningkatkan sekresi dan ekspresi permukaan sel IgE dan IgG1.

**Tabel 3. Protein target pada jalur sel T reseptor ulserative colitis (string, 2024).  
(Lanjutan)**

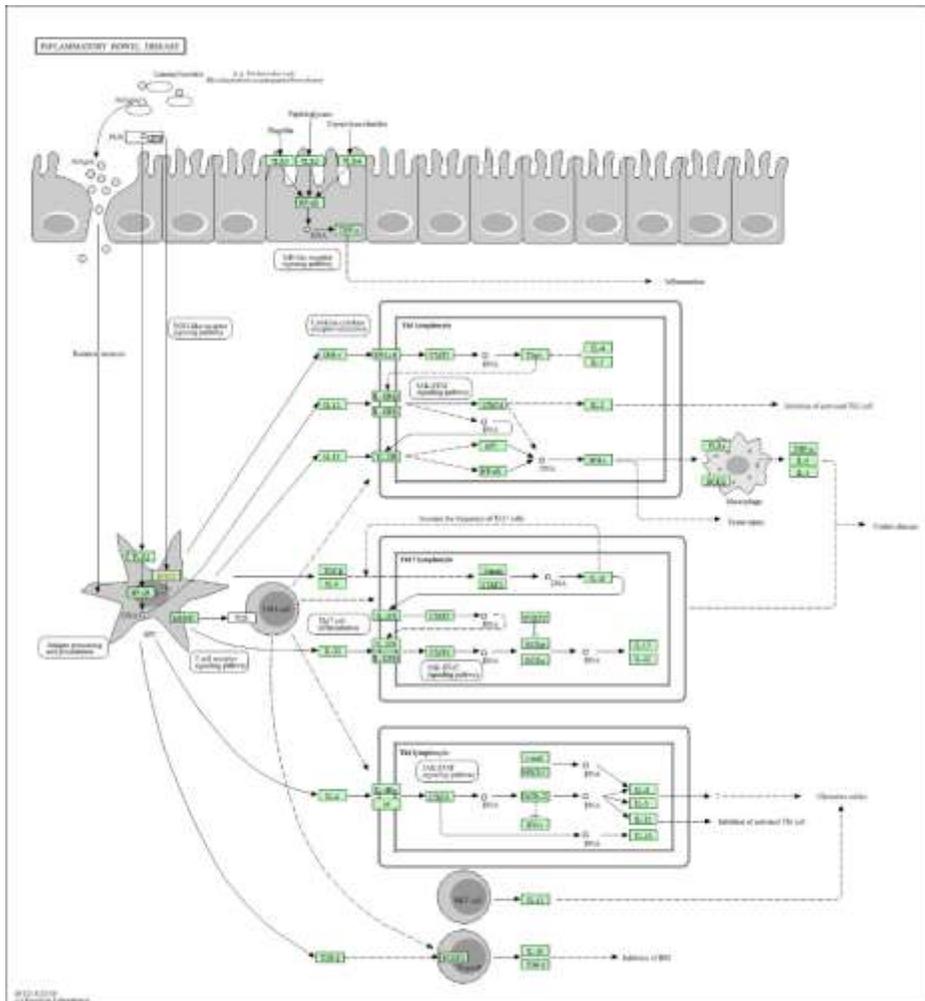
<b>Nama protein/gen</b>	<b>Deskripsi singkat</b>
<i>Interleukin-5 (IL-5)</i>	Interleukin-5 merupakan Faktor yang menginduksi diferensiasi terminal sel B yang berkembang lambat menjadi sel yang mensekresi imunoglobulin.
<i>Tumor necrosis factor alpha (TNF- <math>\alpha</math>)</i>	Faktor nekrosis tumor, bentuk membran sitokin yang berikatan dengan TNFRSF1A/TNFR1 dan TNFR. disekresikan oleh makrofag dan dapat menyebabkan kematian sel pada garis sel tumor tertentu.
<i>colony stimulating factor 2 (CSF2)</i>	Sitokin yang merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel prekursor hematopoietik dari berbagai garis keturunan, termasuk granulosit, makrofag, eosinofil, dan eritrosit.

**Tabel 4. Protein target pada jalur JAK/STAT ulserative colitis (string, 2024).**

<b>Nama protein/gen</b>	<b>Deskripsi singkat</b>
<i>Janus Activated Kinase (JAK1)</i>	Tirosin-protein kinase JAK1, Tirosin kinase dari tipe non-reseptor, terlibat dalam jalur sinyal IFN-alpha/beta/gamma. Kinase bermitra untuk reseptor interleukin (IL)-2 serta reseptor interleukin (IL)-10.
<i>Janus Activated Kinase (JAK2)</i>	Tirosin-protein kinase JAK2, Tirosin kinase non-reseptor terlibat dalam berbagai proses seperti pertumbuhan sel, perkembangan, diferensiasi atau modifikasi histon. Memediasi peristiwa sinyal penting dalam imunitas bawaan dan adaptif. Dalam sitoplasma, memainkan peran penting dalam transduksi sinyal melalui hubungannya dengan reseptor tipe I seperti hormon pertumbuhan (GHR), prolaktin (PRLR), leptin (LEPR), eritropoietin (EPOR), trombopoietin (THPO); atau reseptor tipe II termasuk IFN-alpha, IFN-beta, IFN-gamma dan beberapa interleukin.
<i>Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)</i>	aktivator transkripsi 6 Melakukan fungsi ganda transduksi sinyal dan aktivasi transkripsi. Terlibat dalam pensinyalan yang dimediasi IL4/interleukin-4- dan IL3/interleukin-3.
<i>GATA binding protein 3 (GATA-3)</i>	Trans-aktin faktor transkripsi spesifik sel T GATA-3, Aktivator transkripsional yang berikatan dengan penambah gen alfa dan delta reseptor sel T.
<i>Reseptor interleukin 4 (IL4R)</i>	Subunit reseptor interleukin-4 larut alfa, Reseptor untuk interleukin 4 dan interleukin 13. Berpasangan dengan jalur JAK1/2/3-STAT6. Respons IL4 terlibat dalam mendorong diferensiasi Th2. Respons IL4/IL13 terlibat dalam pengaturan produksi IgE dan produksi kemokin dan mukus di lokasi peradangan alergi.

**Tabel 4. Protein target pada jalur JAK/STAT ulserative colitis (string, 2024).  
(Lanjutan)**

Nama protein/gen	Deskripsi singkat
<i>gamma subunit reseptor interleukin 2 (IL2RG)</i>	Gamma subunit umum reseptor sitokin; Subunit umum untuk reseptor berbagai interleukin. berhubungan dengan IL15RA, terlibat dalam stimulasi fagositosis neutrofil oleh IL15.
<i>Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene (MAF)</i>	Maf, Bertindak sebagai aktivator atau penekan transkripsional. Terlibat dalam pengembangan sel serat lensa embrionik. Merekrut koaktivator transkripsional CREBBP dan/atau EP300 ke promotor kristalin yang mengarah pada peningkatan regulasi gen kristalin selama diferensiasi sel serat lensa. Mengaktifkan ekspresi IL4 di sel T helper 2 (Th2). Meningkatkan kerentanan sel T terhadap apoptosis dengan berinteraksi dengan MYB dan menurunkan ekspresi BCL2. Bersama dengan PAX6, melakukan transaktivasi kuat promotor gen glukagon melalui elemen G1.
<i>Nuclear factor of activated T cells 1 (NFATC1)</i>	Berperan dalam induksi ekspresi gen sitokin pada sel T, terutama pada induksi transkripsi gen IL-2 atau IL-4. Juga mengontrol ekspresi gen dalam sel jantung embrio. Dapat mengatur tidak hanya aktivasi dan proliferasi tetapi juga diferensiasi dan kematian terprogram limfosit T serta sel limfoid dan non-limfoid.
<i>Interferon gamma (IFN-<math>\gamma</math>)</i>	Interferon gamma diproduksi oleh limfosit yang diaktifkan oleh antigen atau mitogen tertentu. IFN gamma, selain memiliki aktivitas antivirus, memiliki fungsi imunoregulasi yang penting. Ia merupakan aktivator makrofag yang poten, ia memiliki efek antiproliferatif pada sel yang ditransformasi dan ia dapat mempotensiasi efek antivirus dan antitumor dari interferon tipe I.
<i>Interleukin-4 (IL-4)</i>	Interleukin-4 ikut dalam beberapa proses aktivasi sel B serta jenis sel lainnya, kostimulator sintesis DNA, menginduksi ekspresi molekul MHC kelas II pada sel B yang beristirahat, dan meningkatkan sekresi dan ekspresi permukaan sel IgE dan IgG1.
<i>Interleukin-5 (IL-5)</i>	Interleukin-5 merupakan Faktor yang menginduksi diferensiasi terminal sel B yang berkembang lambat menjadi sel yang mensekresi imunoglobulin.



Gambar 10. Jalur patofisiologi metabolisme *ulserative colitis* (KEGG Pathway, 2024)

### E. Identifikasi protein target obat sintesis *ulserative colitis*

Protein target obat sintesis *ulserative colitis* diidentifikasi menggunakan web server DrugCentral yang ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Identifikasi protein target obat sintesis *ulserative colitis* (DrugCentral, 2024)

No	Protein target	Nama Obat
1	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>	<i>Infliximab, adalimumab, certolizumab</i>
2	<i>Integrin alpha 4 beta 7</i>	<i>Vedolizumab, natalizumab</i>
3	<i>1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole</i>	<i>Azathioprine</i>
4	<i>Interleukin-12 and interleukin-23</i>	<i>Ustekinumab</i>
5	<i>JAKs Phosphorylate and activate signal transducers and activators of transcription (STATs)</i>	<i>Tofacitinib</i>
6	<i>Arachidonate 5-lipoxygenase</i>	<i>Sulfasalazine, mesalamine</i>
7	<i>Cell T-lymphocytes</i>	<i>Siklosporin</i>

## **F. *Network pharmacology***

*Network pharmacology* adalah ilmu memahami interaksi antara sistem biologis dan obat pada tingkat jaringan. Fokus utama *network pharmacology* adalah identifikasi dan analisis hubungan kompleks antara obat, target, dan penyakit dalam sistem biologis. Pendekatan ini memungkinkan pemahaman komprehensif tidak hanya mengenai target dan jalur individu, namun juga bagaimana proses terapeutik bekerja dan dampaknya terhadap jaringan biologis. *Network pharmacology* mencakup alat biologi komputasi dan sistem untuk mengidentifikasi dan menganalisis data biologis dan farmakologis skala besar, *Network pharmacology* telah terbukti menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk mempercepat pengembangan terapi dan menjelaskan mekanisme kerja berbagai obat yang ditargetkan. *network pharmacology* memahami penyakit sebagai kelainan jaringan biologis kompleks yang saling berhubungan dan menentukan mekanisme kerja obat berdasarkan topologi jaringan dengan komputasi. Data yang digunakan meliputi data genetik, proteomik dan jalur biologis, serta jaringan farmakologi dapat mendukung penemuan dan pengembangan obat secara lebih efisien dan efektif (Ihya *et al.*, 2024).

*Network pharmacology* telah diterapkan pada penelitian yang dilakukan Cui *et al.*, (2020), mengenai prediksi mekanisme molekuler kerja gallincin untuk pengobatan UC, dengan menggunakan *network pharmacology* diperoleh hasil 12 target antara gallincin dan UC termasuk protein kinase yang teraktivasi atau mitogen. Hasil menunjukkan bahwa gallincin menghambat peradangan dan kerusakan mukosa, selain itu pemetaan gen target antara obat dan penyakit termasuk protein kinase teraktivasi mitogen yang diidentifikasi menggunakan *network pharmacology* analisis jalur gen target menunjukkan keterlibatan dalam regulasi proses peradangan.

## **G. *Software dan web server***

### **1. *Software***

Perangkat lunak yang digunakan pada penelitian ini yaitu *Cytoscape*. *Cytoscape* merupakan lingkungan bioinformatika sumber terbuka untuk analisis, integrasi, visualisasi dan kueri jaringan biologis. *Cytoscape* berpusat pada data dengan fungsionalitas umum untuk mengimpor dan ekspor serta mengintegrasikan jaringan dengan omics kumpulan data besar yang lain. Mode penggunaan *cytosacpe* adalah

menafsirkan data omics melalui integrasi dengan jaringan interaksi molekuler, dengan analisis dan visualisasi jaringan. Penggunaan meliputi jaringan data dari data interaksi, memberi anotasi pada node dengan data eksperimental seperti perubahan lipatan ekspresi diferensia, menerapkan tata letak yang melingkupi hubungan node dan struktur jaringan, dan menyajikan data menggunakan gaya visual berbasis aturan (Pratt *et al.*, 2023).

## 2. *Web server*

**2.1 KNApSAcK.** KNApSAcK [http://www. Knapsack family. com/KNApSAcK/](http://www.Knapsackfamily.com/KNApSAcK/) merupakan suatu *web server* berbasis kumpulan data yang dapat menyajikan signifikansi dari metabolit spesies tumbuhan. Web server ini memiliki sistem inti serta 24 sub basis data, basis data pada KNApSAcK memiliki hubungan sistem inti dari database yang berisi ribuan struktur kimia. KNApSAcK menyimpan 50.048 data metabolit yang berasal dari 20.741 spesies tanaman dan menghasilkan sekitar 101.500 hubungan spesies dan metabolit (Hasanah Alifatun, 2018). Secara umum KNApSAcK mempunyai tiga database yaitu IBS, NANPDB dan SANCBD yang memiliki rasio >1.0, 10 database memiliki nilai rasio antara 0,5-1,0 dan 5 database memiliki nilai rasio >0,5. Hasil menunjukkan bahwa sebagian besar database memiliki sejumlah besar struktur duplikat.

**2.2 *Dr. duke's phytochemical and ethnobotanical database.*** *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database* <https://phytochem.nal.usda.gov/> adalah database yang berisi berbagai informasi botani, kimia, aktivitas, dan etnobotani yang dikumpulkan dari lebih dari 2000 makalah. *Dr. Database Dukes* adalah tautan ke database penting seperti Ecosys, EthnobotDB, FoodplantDB, MPNA DB, PhytochemDM, dll. Basis data ini juga menggabungkan fitur-fitur seperti mengidentifikasi aktivitas umum untuk daftar bahan kimia, mencari tumbuhan atau bahan kimia beserta aktivitasnya, dan mencari tumbuhan atau bahan kimia berdasarkan tingkat sindrom aktivitas. Basis data ini berisi tumbuhan, fitokimia, aktivitas biologis, sindrom, dan penggunaan etnobotani (Neil Sarkar *et al.*, 2019).

**2.3 IJAH *Analytics.*** IJAH *Analytics* <http://ijah.apps.cs.ipb.ac.id/#/home> adalah web server yang dapat digunakan untuk menentukan jumlah metabolit yang ada didalam tanaman unggulan utama dengan berbasis farmakologi jaringan yang digunakan untuk mengidentifikasi jenis senyawa yang dihasilkan

tanaman obat, protein yang ditargetkan pada tubuh manusia, dan jenis penyakit yang dapat disembuhkan. Hasil dari analisis akan memberikan zat terbaik untuk pengobatan dan pencegahan penyakit tertentu. Hasil dari IJAH *Analytics* disesuaikan dengan penyakit dan pasien yang berpotensi untuk diobati (Syukur Siregar *et al.*, 2022).

**2.4 KEGG Pathway.** KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) adalah sumber database praktis yang terdiri dari enam belas database yang dikurasi secara manual pada empat kategori meliputi *systems information*, *genomic information*, *chemical information*, dan *health information*. untuk pengurutan genom dan teknologi eksperimen polimer yang mengintegrasikan berbagai objek biologis yang dikategorikan ke dalam informasi sistem, genomik, kimia dan kesehatan. Aspek penting dalam pengorganisasian sistem dan informasi genom dalam KEGG yang didasarkan pada konsep ortolog fungsional dan diimplementasikan sebagai sistem KEGG Orthology (KO), KO merupakan ortolog fungsional dalam konteks jaringan molekuler dengan berbagai tingkat kesamaan urutan. Database dapat diakses melalui website <https://www.kegg.jp> (Kanehisa *et al.*, 2023).

**2.5 UniProt.** UniProt <https://www.uniprot.org/> merupakan database urutan rangkaian protein yang komprehensif, berkualitas tinggi, dan dapat diakses secara bebas yang dilengkapi dengan informasi fungsional. UniProt merupakan basis data yang mendukung dalam penelitian biologi serta biomedis, mengumpulkan, menstandarisasi dan mengatur pengetahuan tentang protein dan fungsinya untuk menciptakan kerangka referensi untuk integrasi analisis dan biomedis multiskala. dengan menyediakan ringkasan lengkap dari semua data urutan protein yang diketahui dan dihubungkan dengan ringkasan informasi fungsional yang diverifikasi secara eksperimental, atau diprediksi secara komputasi, tentang protein tersebut. Organisme diurutkan pada seluruh tingkat genom, dan proyek pengurutan eukariotik, prokariotik, dan metagenomik yang berkontribusi terhadap peningkatan keragaman data sekuens dalam database *UniProt* (Bateman *et al.*, 2021).

**2.6 GeneCards.** *GeneCards* <https://www.genecards.org/> merupakan database yang menyediakan data mencakup genomik, proteomik, transkriptomik, genetik dan fungsional pada semua gen manusia yang diprediksi. *GeneCards* membantu dalam pemetaan varian non-coding ke enhancer, dan melalui gen terikat dalam membentuk dasar

dalam menganalisis varian fenotipe dari sekuens pada seluruh genom dalam kesehatan serta penyakit (Fishilevich *et al.*, 2016).

**2.7 PubChem.** PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> adalah database bahan kimia publik yang dirancang oleh National Library of Medicine (NLM), dalam lembaga *National Institutes of Health* (NIH). PubChem berfungsi sebagai sumber informasi kimia primer bagi penelitian biomedis di berbagai bidang meliputi kimia informatika, biologi kimia, kimia obat dan penemuan obat. PubChem mengatur data dalam tiga base yaitu *substance*, *compound* dan *bioassay*. PubChem memberikan tampilan alternatif melalui halaman web yang menyajikan data terkait gen, protein, jalur dan paten tertentu, data PubChem dapat diunduh secara interaktif melalui antarmuka web atau secara terprogram melalui beberapa rute akses layanan web termasuk PUG-REST dan PUG-View (Kim *et al.*, 2021).

**2.8 Super-PRED.** Super-PRED <https://prediction.charite.de/> adalah web server yang memprediksi kode Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) dan prediksi targetmolekul kecil atau senyawa, sehingga mendapatkan informasi tentang senyawa untuk proses pengembangan obat. Prediksi ATC dan prediksi target didasarkan pada model pembelajaran mesin, menggunakan model regresi logistik dan sidik jari Morgan dengan panjang 2048. Prediksi target untuk senyawa input dapat dieksekusi di situs Target-Prediction. Senyawa kueri dievaluasi dan diberi skor oleh model pembelajaran mesin, memeringkat setiap kelas ATC dan mengembalikan kelas dengan skor tertinggi (Super-Pred, 2022).

**2.9 String.** String <https://string-db.org/> merupakan database yang secara sistematis mengumpulkan dan mengintegrasikan interaksi protein-protein baik interaksi fisik maupun asosiasi fungsional yang berasal dari sejumlah sumber meliputi interaksi komputasi, konteks genom, database eksperimen interaksi, dan kompleks jalur yang diketahui dari sumber yang dikurasi. Perkembangan terbaru dalam STRING meliputi: 1) STRING digunakan untuk membuat, menelusuri, dan menganalisis jaringan interaksi penuh untuk genom baru dengan mengirimkan komplemen protein yang dikodekan, 2) ko-saluran ekspresi menggunakan auto-encoder variasiional untuk memprediksi interaksi, RNA-seq sel tunggal dan data proteomik eksperimental, 3) kepercayaan pada setiap interaksi yang diperoleh secara eksperimental diperkirakan berdasarkan metode deteksi yang digunakan. STRING

terbukti berguna dalam menafsirkan dan mengurangi kumpulan data skrining genetik yang baru didapatkan, STRING dapat digunakan untuk menyaring data tersebut menjadi kumpulan pengamatan dan lebih mudah untuk dikelola, STRING digunakan sebagai penyedia data dalam metodologi baru dan sumber daya komputasi, baik itu termasuk kedalam database baru dan algoritme baru (Szklarczyk *et al.*, 2023).

**2.10 Swiss target prediction.** *Swiss target prediction* <http://www.swisstargetprediction.ch/> merupakan *web server* yang bertujuan untuk memprediksi target protein molekul kecil yang paling mungkin berdasarkan pada prinsip keamanan melalui penyaringan terbalik. Prinsip dasar dari Prediksi Target Swiss adalah jika terdapat dua molekul, maka molekul tersebut akan dideteksi oleh vektor analog yang menunjukkan pengukuran satuan. Swiss Prediksi Targetnya adalah jika terdapat dua molekul maka akan terdeteksi oleh vektor analog yang menunjukkan pengukuran satu. Model Target Swiss dari Sebagai subsets diketahui mengenai ukuran dari bahan aktif yang sudah untuk menimbang parameter kesamaan 2D serta 3D pada skor gabungan serta memasang regresi logistik berganda. Bila koefisien korelasinya kurang koefisien korelasi dari 0,5, hal ini menunjukkan bahwa molekul-molekul tersebut berikatan dengan protein target yang sama secara konsisten. kurang dari 0,5, hal ini menunjukkan bahwa molekul tersebut berikatan dengan protein target yang sama secara konsisten. Sebaliknya kontras, skor gabungan memungkinkan seseorang untuk mengidentifikasi segala jenis target molekuler yang dapat dianggap bioaktif dan berpotensi menargetkan protein tertentu. Gabungan memungkinkan seseorang untuk mengidentifikasi segala jenis target molekuler yang dapat dianggap bioaktif dan berpotensi menargetkan protein tertentu (Daina *et al.*, 2019).

**2.11 Similarity ensemble approach (SEA).** *Similarity ensemble approach* <https://sea.bkslab.org/> merupakan database yang menghubungkan protein satu sama lain berdasarkan kesamaan kimia diantara ligan terikatnya. SEA menunjukkan bahwa ada perbedaan yang mengejutkan antara pendekatan berbasis ligan dan berbasis urutan, SEA dibangun berdasarkan berbagai jenis sidik jari molekuler (Wang *et al.*, 2016).

**2.12 DrugCentral.** *DrugCentral* <http://drugcentral.org> merupakan database ringkasan obat dengan akses terbuka yang menghubungkan antara dasar ilmiah bahan obat dengan produk farmasi

yang disetujui mencakup struktur, sifat obat, rincian peraturan, profil bioaktivitas, target mekanisme aksi (MoA), tindakan farmakologis, aplikasi terapeutik, kontraindikasi, efek samping, formulasi, dan produk obat (Halip *et al.*, 2023).

## H. Landasan Teori

*Ulserative colitis* merupakan kelainan inflamasi kronis dan berulang pada saluran cerna yang ditandai dengan peradangan mukosa dimulai dari rektum dan meluas ke segmen proksimal usus besar. Gejala klinis *ulserative colitis* meliputi kelelahan, peningkatan frekuensi buang air besar, keluarnya lendir, inkontinesia, ketidaknyamanan perut, dan diare berdarah (H. Cheng *et al.*, 2022). Protein target yang diprediksi menjadi target kerja patofisiologi *ulserative colitis* meliputi empat jalur antara lain jalur pensinyalan NOD, jalur pensinyalan *tool-like* reseptor, jalur pensinyalan sel T, dan jalur pensinyalan JAK-STAT. Jalur pensinyalan NOD pada protein target yang terlibat meliputi TLR2, NOD2 dan NF-Kb, jalur pensinyalan *tool-like* reseptor pada protein target yang terlibat meliputi TLR5, TLR2, TLR4, NF- $\kappa$ B, dan TNF- $\alpha$ . Jalur pensinyalan sel T reseptor pada protein target yang terlibat meliputi IL-23, IL-23R dan IL12R $\beta$ 1. Jalur pensinyalan JAK-STAT pada protein target yang terlibat meliputi STAT6, GATA-3, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-10.

Terapi farmakologi untuk penyakit *ulserative colitis* terdapat beberapa golongan yaitu golongan aminosalisilat seperti sulfasalazin, mesalamine, olsalazin dan balsalazida. Golongan kortikosteroid seperti prednison, prednisolone, budesonida, metilprednisolon dan hidrokortison. Golongan immunosupresan seperti metotreksat, siklosporin, infliximab, adalimumab, vedolizumab, dan natalizumab. Golongan antibiotik seperti metronidazole dan ciprofloxacin (Chislom-Burns *et al.*, 2016). Golongan kortikosteroid umum digunakan pada pengobatan *inflammatory bowel disease* karena dapat mengurangi peradangan usus dengan mengurangi permeabilitas usus, menekan terjadinya produksi faktor nekrosis tumor (TNF) dan menghambat NF- $\kappa$ B. Terapi obat-obatan tersebut dapat menimbulkan efek samping yang menurunkan kualitas hidup pasien yaitu termasuk katarak, osteoporosis, hipertensi, hiperglikemia dan penekanan adrenal sehingga perlu pengganti dengan penggunaan obat herbal yang minim efek samping,

kunyit memiliki kandungan senyawa yang digunakan untuk mengobati *ulserative colitis*.

Kunyit memiliki berbagai komponen senyawa kimia diantaranya meliputi diarylheptanoids, diarylpentanoids, kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, alkaloid, monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen dan asam lemak (Suprihatin *et al.*, 2020). Kunyit diklaim dapat mengurangi peradangan dengan mengurangi gen yang terikat dengan stres oksidatif dan jalur fibrogenesis. *Curcuma longa* dapat meningkatkan neutrofil dan menurunkan kadar fosforilasi PI3K dan AKT, kunyit dapat membersihkan radikal bebas dan melindungi aktivitas SOD dalam jaringan, oleh karena itu kunyit memiliki efek antiinflamasi yang baik dalam pengobatan *ulserative colitis*.

Pendekatan satu target atau satu penyakit dalam penemuan obat saat ini menghadapi banyak tantangan dalam hal keamanan, kemanjuran dan keberlanjutan. Pendekatan biologi jaringan dan polifarmakologi baru-baru ini mendapat apresiasi sebagai metode integrasi *information omics* dan pengembangan obat multitarget. Kombinasi kedua pendekatan ini menciptakan paradigma baru yang disebut farmakologi jaringan (NP) yang mengamati efek obat pada tingkat interaksi dan penyakit. Sebuah disiplin baru yang disebut farmakologi jaringan (NP) memahami kerja obat dan interaksi dengan berbagai target dengan menggunakan kekuatan komputasi untuk secara sistematis membuat katalog interaksi molekuler dari molekul obat dalam sel hidup. NP muncul sebagai alat penting dalam memahami hubungan kompleks yang mendasari antara ekologi botani dan seluruh tubuh. Hal ini juga berupaya untuk menemukan petunjuk dan target obat baru dan menggunakan kembali molekul obat yang ada untuk kondisi terapeutik yang berbeda. Namun, upaya ini memerlukan beberapa panduan untuk memilih jenis target yang tepat dan perancah molekul obat yang baru. Pengetahuan tradisional dapat memainkan peran penting dalam proses penemuan formulasi dan penggunaan kembali obat-obatan yang sudah ada. Dengan menggabungkan kemajuan dalam sistem biologi dan NP, dimungkinkan untuk merancang generasi berikutnya dari obat-obatan bebas secara rasional. Analisis NP tidak hanya membuka pilihan terapi baru, namun juga bertujuan untuk meningkatkan keamanan dan kemanjuran obat yang ada (Chandran *et al.*, 2017).

## I. Hipotesis

Pada penelitian ini hipotesis meliputi :

Pertama, mendapatkan data dari protein-protein yang terlibat dalam patofisiologi *ulcerative colitis*

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

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