

**NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (*Curcuma zedoaria* [Berg.]
Roscoe) DAN AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra*) TERHADAP
HEPATITIS B**



**Oleh :
Fisthalia Ayu Armadani
26206103A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

**NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (*Curcuma zedoaria* [Berg.]
Roscoe) DAN AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra*) TERHADAP
HEPATITIS B**

SKRIPSI

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

**Oleh :
Fisthalia Ayu Armadani
26206103A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) DAN AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra*) TERHADAP HEPATITIS B

Oleh :

**Fisthalia Ayu Armadani
26206103A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 5 Januari 2024

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. apt. Iswandi, S.Si., M. Farm.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Penguji :

1. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.
2. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.
3. Destik Wulandari, S.Pd., M.Si.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1.

2.

3.

4.

PERSEMBAHAN

لَكُمْ اللَّهُ يَفْسَحْ فَأَفْسَحُوا الْمَجَالِسَ فِي تَفْسَحُوا لَكُمْ قِيلَ إِذَا ءَامَنُوا الَّذِينَ يَأَيُّهَا
لَمْ أَلْعِ أَوْتُوا وَالَّذِينَ مِنْكُمْ ءَامَنُوا الَّذِينَ لِلَّهِ يَرْفَعُ فَنَشْرُؤُوا أَنْشُرُوا قِيلَ وَإِذَا
۱۱ خَيْرٌ تَعْمَلُونَ بِمَا وَاللَّهُ ۖ دَرَجَاتٍ

“Wahai orang-orang yang beriman! Jika Anda diminta memberi ruang dalam pertemuan, lakukanlah. Allah akan memberi ruang bagimu dalam rahmat-Nya. Dan jika kamu disuruh bangkit, lakukanlah. Allah akan meninggikan derajat orang-orang beriman di antara kamu, dan meninggikan derajat orang-orang yang berilmu. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan.”

(Qs. Al-Mujadalah : 11)

Alhamdulillah saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala karunia, rahmat serta hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Saya persembahkan karya ini kepada :

Kedua orang tua yang saya cintai, yang memberikan semangat, motivasi, dukungan, doa terbaik yang tiada henti serta rela berkorban waktu dan tenaga untuk keberhasilan dan kesuksesan saya.

Adik saya yang sudah memberi semangat dan dukungan.

Keluarga dan teman-teman saya yang selalu mendoakan saya, mendukung, memberikan semangat dan motivasi kepada saya.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 23 Desember 2023



Fisthalia Ayu Armadani

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin segala puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan curahan rahmat, ridho, kesehatan dan kasih sayang-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan tugas akhir yang berjudul "*NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (Curcuma zedoaria [Berg.] Roscoe) DAN AKAR MANIS (Glycyrrhiza glabra) TERHADAP HEPATITIS B*". Skripsi ini disusun guna untuk memenuhi persyaratan Perguruan Tinggi Universitas Setia Budi Surakarta dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penulis dapat menyelesaikan penyusunan tugas akhir ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada :

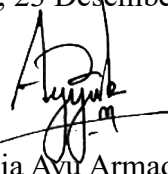
1. Dr. Ir. Djoni Tarigan MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi
2. Dr. Apt. Iswandi, S.Si., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi
3. Dr. Apt. Ika Puwidyaningrum, S.Farm., M.Sc. selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi dan pembimbing akademik
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si., selaku pembimbing utama dan Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, dukungan, pengarahan, ilmu, saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Keluarga besar teori 2 dan praktikum C atas dukungan dan semangatnya.
8. Teman seperjuangan satu team network pharmacology atas kerja sama dan semangatnya.
9. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga diberikan balasan yang lebih baik kepada mereka semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kata kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan adanya

kritik dan saran yang membangun guna memperbaiki skripsi ini dan semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta, 23 Desember 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fithalia Ayu Armadani', written over a horizontal line.

Fithalia Ayu Armadani

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.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK.....	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tanaman Kunyit Putih	5
1. Sistematika Kunyit Putih	5
2. Kandungan Kimia	6
2.1 Golongan Terpenoid	6
2.2 Golongan Flavonoid	8
3. Aktivitas Farmakologi	8
B. Tanaman Akar Manis	9
1. Sistematika Akar Manis	9
2. Kandungan Kimia	10
2.1 Golongan Flavonoid	10
2.2 Golongan Triterpenoid	11
2.3 Golongan Saponin	11
3. Aktivitas Farmakologi	11
C. Hepatitis B	12

1.	Definisi.....	12
2.	Patofisiologi.....	13
2.1	Jalur TLR2 <i>signaling</i>	13
2.2	Jalur TLR3 <i>signaling</i>	14
3.	Obat Hepatitis B.....	15
3.1	Golongan Interferon	15
3.2	Golongan Analog Nukleosida	16
D.	Protein dan Gen Target.....	17
E.	<i>Network Pharmacology</i>	20
F.	Perangkat Lunak dan <i>Web Server</i>	20
1.	Perangkat Lunak	20
2.	<i>Web Server</i>	21
2.1	<i>KNApSack</i>	21
2.2	<i>PubChem</i>	21
2.3	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)</i>	21
2.4	Universal Protein Resource	21
2.5	<i>String</i>	21
2.6	<i>Swiss Target Prediction</i>	22
2.7	<i>SEA (Similarity Ensemble Approach)</i>	22
G.	Landasan Teori.....	22
H.	Keterangan Empiris.....	23
BAB III	METODE PENELITIAN.....	24
A.	Populasi dan Sampel	24
B.	Variabel Penelitian	24
1.	Identifikasi Variabel	24
2.	Klasifikasi Variabel.....	24
2.1	Variabel bebas.....	24
2.2	Variabel tergantung.....	24
2.3	Variabel terkontrol.	25
C.	Alat dan Bahan.....	25
1.	Alat.....	25
1.1	Perangkat keras.....	25
1.2	Perangkat lunak.	25
2.	Bahan	26
D.	Jalannya Penelitian.....	26
1.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein.....	26
2.	Validasi Nama Gen	26

3.	Skrining Aktivitas Biologi Senyawa.....	26
4.	Prediksi Protein Target dari Senyawa Bioaktif.....	27
E.	Skema Penelitian.....	28
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	29
A.	Hasil Penelitian	29
1.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein.....	29
1.1	MyD88 (<i>Myeloid differentiation primary response protein MyD88</i>).	29
1.2	TIRAP (<i>Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein</i>).....	32
1.3	IRAK4 (<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 4</i>)	34
1.4	IRAK1 (<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 1</i>)	36
1.5	JAK1 (<i>Tyrosine-protein kinase JAK1</i>).....	38
1.6	TNF (<i>Tumor necrosis factor</i>).....	40
1.7	IL6 (<i>Interleukin-6</i>).....	42
1.8	MAP2K7 (<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase 7</i>)	44
1.9	NFKB1 (<i>Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit</i>).....	47
1.10	MAPK8 (<i>Mitogen-activated protein kinase 8</i>)	49
1.11	TICAM1 (<i>TIR domain-containing adapter molecule 1</i>)	51
1.12	TRAF3 (<i>TNF receptor-associated factor 3</i>).	54
1.13	IKBKE (<i>Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon</i>).	56
1.14	TBK1 (<i>Serine/threonine-protein kinase TBK1</i>).	58
1.15	JUN (<i>Transcription factor AP-1</i>).....	60
1.16	Interaksi Semua Protein Target.....	62
2.	Validasi Nama Gen	63
3.	Skrining Aktivitas Biologi Senyawa.....	64
4.	Prediksi Protein Target dari Senyawa Bioaktif.....	66
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	67
5.1	TICAM1 dan IKBKE	69
5.2	MYD88, TIRAP.....	69

5.3	MAPK8, MAP2K7 dan JUN.....	70
5.4	TNF dan NFkB1	70
5.5	JAK1	71
5.6	IL6.	71
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	74
A.	Kesimpulan	74
B.	Saran	74
DAFTAR PUSTAKA		75

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada hepatitis B.....	18
2. Skor interaksi protein-protein MyD88.	30
3. Skor interaksi protein-protein TIRAP	32
4. Skor interaksi protein-protein IRAK4	34
5. Skor interaksi protein-protein IRAK1	36
6. Skor interaksi protein-protein JAK1	38
7. Skor interaksi protein-protein TNF	41
8. Skor interaksi protein-protein IL6	43
9. Skor interaksi protein-protein MAP2K7	45
10. Skor interaksi protein-protein NFKB1	47
11. Skor interaksi protein-protein MAPK8	49
12. Skor interaksi protein-protein TICAM1	52
13. Skor interaksi protein-protein TRAF3.....	54
14. Skor interaksi protein-protein IKBKE.....	57
15. Skor interaksi protein-protein TBK1	59
16. Skor interaksi protein-protein JUN	61
17. Hasil Pengumpulan Data Validasi Nama Gen Protein Terhadap Hepatitis B.....	64
18. Data Hasil Pengumpulan Aktivitas Biologi Tanaman Kunyit Putih.....	65
19. Data Hasil Pengumpulan Aktivitas Biologi Tanaman Akar Manis	65
20. Hasil prediksi senyawa pada kunyit putih terhadap protein target hepatitis B.....	66
21. Hasil prediksi senyawa akar manis terhadap protein target hepatitis B.....	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman Kunyit Putih.	5
2. Rimpang Kunyit Putih.	5
3. Senyawa kimia kunyit putih monoterpene.	6
4. Senyawa kimia kunyit putih seskuiterpen.	7
5. Senyawa kimia kunyit putih flavonoid.	8
6. Tanaman Akar Manis.....	9
7. Senyawa kimia akar manis flavonoid.	10
8. Senyawa kimia akar manis triterpenoid.	11
9. Senyawa kimia akar manis saponin.....	11
10. Jalur TLR2 signaling.	14
11. Jalur TLR3 signaling	15
12. Jalur Pathway Hepatitis B	20
13. Skema Penelitian	28
14. Visualisasi interaksi protein-protein MyD88.....	30
15. Visualisasi interaksi protein-protein TIRAP.	32
16. Visualisasi interaksi protein-protein IRAK4.	34
17. Visualisasi interaksi protein-protein IRAK1.	36
18. Visualisasi interaksi protein-protein JAK1.....	38
19. Visualisasi interaksi protein-protein TNF.	40
20. Visualisasi interaksi protein-protein IL6.	43
21. Visualisasi interaksi protein-protein MAP2K7.....	45
22. Visualisasi interaksi protein-protein NFKB1.	47
23. Visualisasi interaksi protein-protein MAPK8.....	49
24. Visualisasi interaksi protein-protein TICAM1.	52
25. Visualisasi interaksi protein-protein TRAF3.	54
26. Visualisasi interaksi protein-protein IKBKE.....	56
27. Visualisasi interaksi protein-protein TBK1.	58
28. Visualisasi interaksi protein-protein JUN.....	60
29. Visualisasi interaksi semua protein target, protein target utama (merah muda) dan protein gen lain (biru).....	63
30. Profil network pharmacology protein target TICAM1 (1), IKBKE (2) terhadap senyawa kunyit putih dan senyawa akar manis.....	67
31. Profil network pharmacology protein target MYD88 (1),.....	68
32. Profil network pharmacology secara menyeluruh meliputi protein target (merah muda), senyawa kunyit putih PubChem (kuning), STP (jingga), dan senyawa akar manis PubChem (hijau muda), SEA (hijau tua).	73

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target dari KEGG Pathway Hepatitis B	84
2. Data kandungan senyawa kimia kunyit putih dari KNApSAcK ..	85
3. Data kandungan senyawa kimia akar manis dari KNApSAcK	85
4. Validasi nama gen protein target dari UniProt	86
5. Identifikasi interaksi protein-protein dari String	87
6. Data aktivitas biologi tanaman dari PubChem	88
7. Prediksi protein target dari Swiss Target Prediction.....	89
8. Prediksi protein target dari SEA.....	89
9. Visualisasi network pharmacology menggunakan Cytoscape.....	90

DAFTAR SINGKATAN

ALT	<i>Alanin aminotransferase</i>
ATF2	<i>Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-2</i>
ATF3	<i>Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-3</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EP300	<i>Histone acetyltransferase p300</i>
ETV	<i>Entecavir</i>
FOS	<i>Proto-oncogene c-Fos</i>
FOSB	<i>Protein fosB</i>
FOSL1	<i>Fos-related antigen 1</i>
FOSL2	<i>Fos-related antigen 2</i>
HBeAg	<i>Hepatitis B e-antigen</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IKBKE	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon</i>
IKBK6	<i>NF-kappa-B essential modulator</i>
IL1B	<i>Interleukin-1 beta</i>
IL6	<i>Interleukin-6</i>
IRAK1	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 1</i>
IRAK2	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase-like 2</i>
IRAK4	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 4</i>
IRF3	<i>Interferon regulatory factor 3</i>
JAK1	<i>Tyrosine-protein kinase</i>
JUN	<i>Transcription factor Jun</i>
JUNB	<i>Transcription factor jun-B</i>
JUND	<i>Transcription factor jun-D</i>
LY96	<i>Lymphocyte antigen 96</i>
MAP2K7	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 7</i>
MAP3K7	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7</i>
MAPK8	<i>Mitogen-activated protein kinase 8</i>
MAVS	<i>Mitochondrial antiviral-signaling protein</i>
MyD88	<i>Myeloid differentiation primary response protein</i>
NFKB1	<i>Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit</i>
Peg-IFN	<i>Pegylated interferon</i>
PPI	<i>Protein-protein interaction</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RT	<i>Reverse transcriptase</i>

TANK	<i>TRAF family member-associated NF-kappa-B activator</i>
TBK1	<i>Serine/threonine-protein kinase TBK1</i>
TDF	Tenofovir
TICAM1	<i>TIR domain-containing adapter molecule 1</i>
TLR2	<i>Toll-like receptor 2</i>
TLR3	<i>Toll-like receptor 3</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TLR8	<i>Toll-like receptor 8</i>
TLR9	<i>Toll-like receptor 9</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TNFRSF1A	<i>Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A</i>
TRAF2	<i>TNF receptor-associated factor 2</i>
TRAF3	<i>TNF receptor-associated factor 3</i>
TRAF6	<i>TNF receptor-associated factor 6</i>
VHB	Virus Hepatitis B
2D	Dua dimensi
3D	Tiga dimensi

ABSTRAK

FISTHALIA AYU ARMADANI, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (Curcuma zedoaria [Berg.] Roscoe) DAN AKAR MANIS (Glycyrrhiza glabra) TERHADAP HEPATITIS B*, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Hepatitis B merupakan penyakit infeksi hati disebabkan oleh Virus Hepatitis B dan menyebabkan nekrosis hepatoseluler. Kunyit putih dan akar manis memiliki aktivitas hepatoprotektif dan imunomodulator. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui protein-protein yang menjadi target hepatitis B, mengetahui protein target yang diprediksi sebagai target kerja hepatitis B terhadap senyawa yang terkandung dalam kunyit putih dan akar manis, dan mengetahui profil *network pharmacology* senyawa kunyit putih dan akar manis terhadap protein target hepatitis B.

Metode penelitian menggunakan *network pharmacology*. Pengumpulan data senyawa kunyit putih dan akar manis menggunakan KNApSAcK dan literatur. Skrining zat aktif terhadap protein target didapatkan dari PubChem. Protein target yang terlibat pada target kerja hepatitis B didapatkan dari KEGG *Pathway* dan divalidasi menggunakan *Uniprot*. *String* untuk mengidentifikasi interaksi protein-protein. Prediksi protein dan gen menggunakan *Swiss Target Prediction* dan *SEA*. Visualisasi interaksi senyawa-protein dan protein-protein menggunakan *Cytoscape*.

Hasil visualisasi *network pharmacology* protein target yang terlibat dalam patofisiologi hepatitis B dengan senyawa tanaman kunyit putih dan akar manis adalah MYD88, TIRAP, JAK1, TNF, IL6, MAP2K7, NFKB1, MAPK8, TICAM1, IKBKE, dan JUN. Kandungan senyawa kunyit putih yaitu *kurkumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *oxycurcumenol*, *procurcumenol*, dan *guaidiol* serta kandungan senyawa akar manis yaitu *glychirrhizic acid*, *rutin*, *kaempferol*, *homobutein* dan *glycyrrin* dapat terbentuk *network pharmacology* dengan protein target hepatitis B.

Kata kunci : Akar manis, hepatitis B, kunyit putih, *network pharmacologi*

ABSTRACT

FISTHALIA AYU ARMADANI, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY KUNYIT PUTIH (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) DAN AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra*) TERHADAP HEPATITIS B*, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURABAYA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Hepatitis B is a liver infection caused by the Hepatitis B Virus and causes hepatocellular necrosis. White turmeric and licorice root have hepatoprotective and immunomodulatory activities. The aim of this research is to find out the proteins that are the targets of hepatitis B, find out the target proteins that are predicted to be the targets of action for hepatitis B against the compounds contained in white turmeric and licorice root, and find out the network pharmacology profile of white turmeric and licorice compounds against hepatitis B target proteins.

The research method uses network pharmacology. Data collection on white turmeric and liquorice compounds used KNApSACk and literature. Screening of active substances against target proteins was obtained from PubChem. Target proteins involved in the action of hepatitis B were obtained from KEGG Pathway and validated using Uniprot. String to identify protein-protein interactions. Protein and gene prediction using Swiss Target Prediction and SEA. Visualization of compound-protein and protein-protein interactions using Cytoscape.

The results of visualization of the network pharmacology profile of target proteins involved in the pathophysiology of hepatitis B with white turmeric and liquorice plant compounds are MYD88, TIRAP, JAK1, TNF, IL6, MAP2K7, NFKB1, MAPK8, TICAM1, IKBKE, and JUN. The compounds contained in white turmeric, namely curcumin, bisdemethoxycurcumin, oxycurcumenol, procucumenol, and guaidiol, as well as the compounds contained in licorice, namely glycyrrhizic acid, rutin, kaempferol, homobutein and glycyrrhizin, can form a pharmacological network with hepatitis B target proteins.

Keyword : Liquorice, hepatitis B, white turmeric, network pharmacology

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hepatitis B merupakan suatu penyakit yang menginfeksi hati berpotensi mengancam jiwa disebabkan oleh virus hepatitis B (VHB). Prevalensi hepatitis B di Indonesia tahun 2020 terhadap anak usia di bawah lima tahun mencapai 1,3%. Persentase tersebut merupakan tertinggi di Asia Tenggara yang disusul oleh Myanmar, Timor Leste, Laos, Vietnam, Filipina, Thailand, Kamboja, Singapura, Brunai Darusalam, dan Malaysia (WHO, 2022). WHO memperkirakan pada tahun 2019 sebanyak 296 juta orang hidup terinfeksi hepatitis B kronis dengan 1,5 juta infeksi baru setiap tahunnya dan mengakibatkan sekitar 820.000 kematian, sebagian besar diakibatkan oleh sirosis dan karsinoma hepatoseluler (WHO, 2022). Menurut Badan Pusat Statistik (2019) persentase kabupaten/kota yang melakukan pemeriksaan dini terhadap infeksi hepatitis B sebesar 17,12% pada tahun 2016, 33,66% tahun 2017, dan 69,65% tahun 2018.

Pengobatan Hepatitis B yang ada di Indonesia ada 2 jenis, yaitu golongan interferon (peginterferon α -2a dan peginterferon α -2b) dan golongan analog nukleosida (PNPK, 2019). Interferon tidak aktif jika diberikan secara oral melainkan harus diberikan secara intravena atau subkutan dan dimetabolisme di dalam hati. Analog nukleosida bekerja dengan menghambat fungsi DNA polimerase virus dengan target reverse transcriptase (RT) VHB (Campagna *et al.*, 2013). Obat yang sering digunakan adalah Peg-IFN, TDF dan ETV. Namun, di Indonesia lebih sering menggunakan lamivudine dan telbivudine karena harganya yang relatif murah dan ditanggung oleh asuransi kesehatan pemerintah (Maimunah *et al.*, 2019).

Penggunaan obat cukup lama dapat terjadi efek samping akibat resistensi dan mutasi spesifik pada virus. Monoterapi lamivudine dengan cepat menyebabkan perkembangan resistensi. Sekitar 20% pasien HBeAg-positif mengembangkan resistensi setelah satu tahun yang meningkat hingga 70% setelah lima tahun.

Resistensi terhadap adefovir dapat dikaitkan dengan peningkatan viral load, flare hepatitis dan dekompensasi hepatitis (Clercq *et al.*, 2020).

Tanaman kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) memiliki senyawa aktif kurkumin digunakan sebagai hepatoprotektor

dan mampu meningkatkan jumlah limfosit yang dibuktikan dari hasil penelitian eksperimental pada mencit galur Balb/c yang ditandai dengan meningkatnya jumlah limfosit tertinggi pada hari ke-21 sebesar 2338/mm³ darah (Citrawati *et al.*, 2018). Menurut Wei (2017) menyatakan bahwa kurkumin menghambat replikasi gen HBV melalui penurunan regulasi asetilasi histone terikat cccDNA dan memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen antivirus penargetan cccDNA untuk hepatitis B. Menurut Handayani (2022) kandungan kunyit putih berperan sebagai imunomodulator yaitu kurkumin dan fraksi polisakarida yang dibuktikan dengan meningkatnya jumlah limfosit tertinggi pada pemberian perasan kunyit putih kadar 100% selama 21 hari serta meningkatnya aktivitas makrofag pada pemberian fraksi polisakarida rimpang kunyit putih dosis 100 dan 300 mg/kg berat badan.

Menurut Sharma dan Agrawal (2014) ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki potensi hepatoprotektif pada mencit Swiss albino dengan dosis 300 dan 600 mg/kg berat badan menunjukkan potensi hepatoprotektif yang signifikan terhadap CCl₄ yang diinduksi oxidative-stress dimediasi hepatotoksitas dalam uji 't' ($p < 0,05$) dengan cara tergantung dosis pada jaringan hati tikus albino Swiss. Senyawa glycyrrhizin dari tanaman akar manis sebagai hepatoprotektor bekerja sebelum protease seperti CPP32 mampu menghentikan tikus terkena hepatitis yang disebabkan oleh antibodi anti-Fas (Ali *et al.*, 2018). Ekstrak etanol akar manis dengan dosis 400 mg/kg berat badan tikus mampu memberikan efek hepatoprotektif terhadap hepatitis kronis dan silymarin melalui mekanisme antiinflamasi dan antioksidan (Maksoud *et al.*, 2018). Fraksi polisakarida yang diperoleh dari akar manis merangsang makrofag dan karena hal tersebut maka dapat berperan dalam meningkatkan dan membantu stimulasi kekebalan. Asam glisirrhizic yang ada di tanaman akar manis menghambat pertumbuhan virus dan menonaktifkan partikel virus merupakan sumber potensial imunomodulator (Ahmed *et al.*, 2021).

Akar manis merupakan salah satu komponen yang ada dalam ramuan *Xiaochaihu* memberikan efek terapeutik pada hepatitis B melalui berbagai komponen, target, dan jalur. Sebanyak 174 jalur diperoleh dengan analisis jalur KEGG, terutama yang melibatkan hepatitis B yaitu jalur pensinyalan PI3K-AKT dan jalur pensinyalan MAPK (Shaohang *et al.*, 2021). Akar manis dalam kapsul *Yiganling* dapat mengatur secara langsung 8 jalur dengan bekerja pada protein berbeda, yaitu pensinyalan

reseptor seperti pensinyalan *Toll*, pensinyalan Sphingolipid, pensinyalan reseptor seperti RIG-I, p53, pensinyalan reseptor seperti NOD, pensinyalan neurotrophin, MAPK, HIF- 1, dan FoxO (Lu *et al.*, 2020). Rimpang temulawak mempunyai senyawa kurkumin memiliki ikatan dengan reseptor Virus Hepatitis B dengan ID protein 1A7L dan 1IUD dapat dijadikan kandidat obat antihepatitis (Prasetiawati *et al.*, 2021).

Hasil dari beberapa studi literatur tanaman kunyit putih dan akar manis memiliki khasiat sebagai hepatoprotektif dan imunomodulator sehingga perlu disaring dan diidentifikasi hubungan antara senyawa-senyawa kimianya dengan protein-protein target pada penyakit hepatitis B. Salah satu penelitian untuk mengetahui suatu tanaman memiliki aktivitas terhadap protein target suatu penyakit adalah *network pharmacology*. *Network pharmacology* merupakan suatu metode pendekatan baru yang digunakan untuk mengetahui interaksi kandungan kimia dari suatu tanaman dengan protein target suatu penyakit (Luthfi, 2014). Pada penelitian ini akan dilakukan *network pharmacology* kunyit putih dan akar manis terhadap hepatitis B sehingga diharapkan dapat memberikan data ilmiah terkait kedua tanaman tersebut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan, peneliti dapat merumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apa saja protein-protein target yang terlibat dalam penyakit hepatitis B?
2. Apa saja protein target yang menjadi target kerja pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*)?
3. Bagaimana profil *network pharmacology* interaksi senyawa pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap protein target hepatitis B?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang permasalahan, peneliti memiliki tujuan untuk melakukan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui protein-protein target yang terlibat dalam penyakit hepatitis B.
2. Mengetahui protein target yang menjadi target kerja pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*).

3. Mengetahui profil *network pharmacology* interaksi senyawa pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap protein target hepatitis B.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan dari penelitian *network pharmacology* kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap hepatitis B yaitu diharapkan dapat memberikan data ilmiah dari hasil interaksi senyawa kunyit putih dan akar manis terhadap protein target hepatitis B serta memberikan informasi kepada masyarakat luas bahwa aktivitas kunyit putih dan akar manis dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan hepatitis B.