

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Kunyit Putih

1. Sistematika Kunyit Putih

Sistematika tanaman kunyit putih (*Curcuma zedoaria* [Berg.] Roscoe) menurut Lianah (2020: 41) sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Curcuma
Jenis	: <i>Curcuma zedoaria</i> (Berg.) Roscoe



Gambar 1. Tanaman Kunyit Putih (Anand & Anil, 2019).



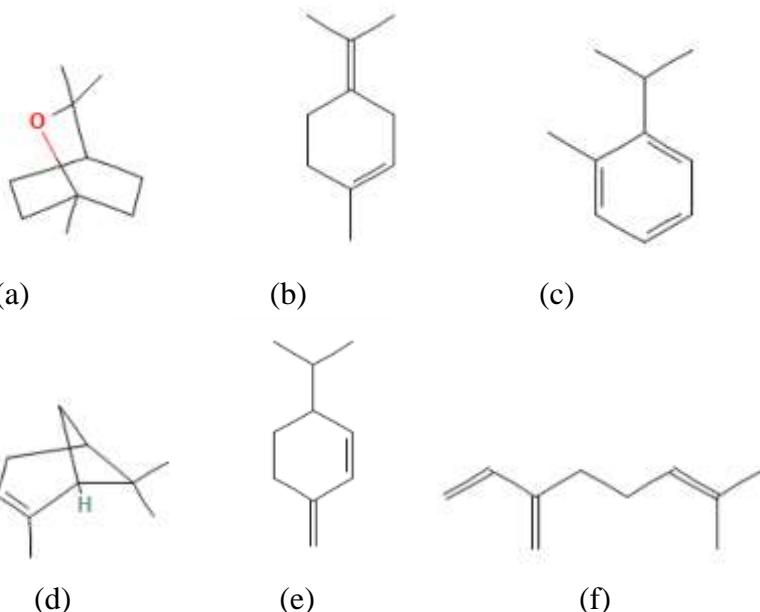
Gambar 2. Rimpang Kunyit Putih (Anand & Anil, 2019).

2. Kandungan Kimia

Kunyit putih mengandung berbagai senyawa kimia, salah satunya sebagai hepatoprotektor. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam kunyit putih didapat melalui web server KNAPSAcK, PubChem, dan jurnal-jurnal penelitian.

2.1 Golongan Terpenoid

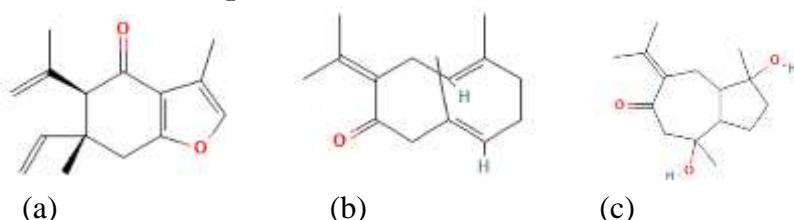
2.1.1 Monoterpen

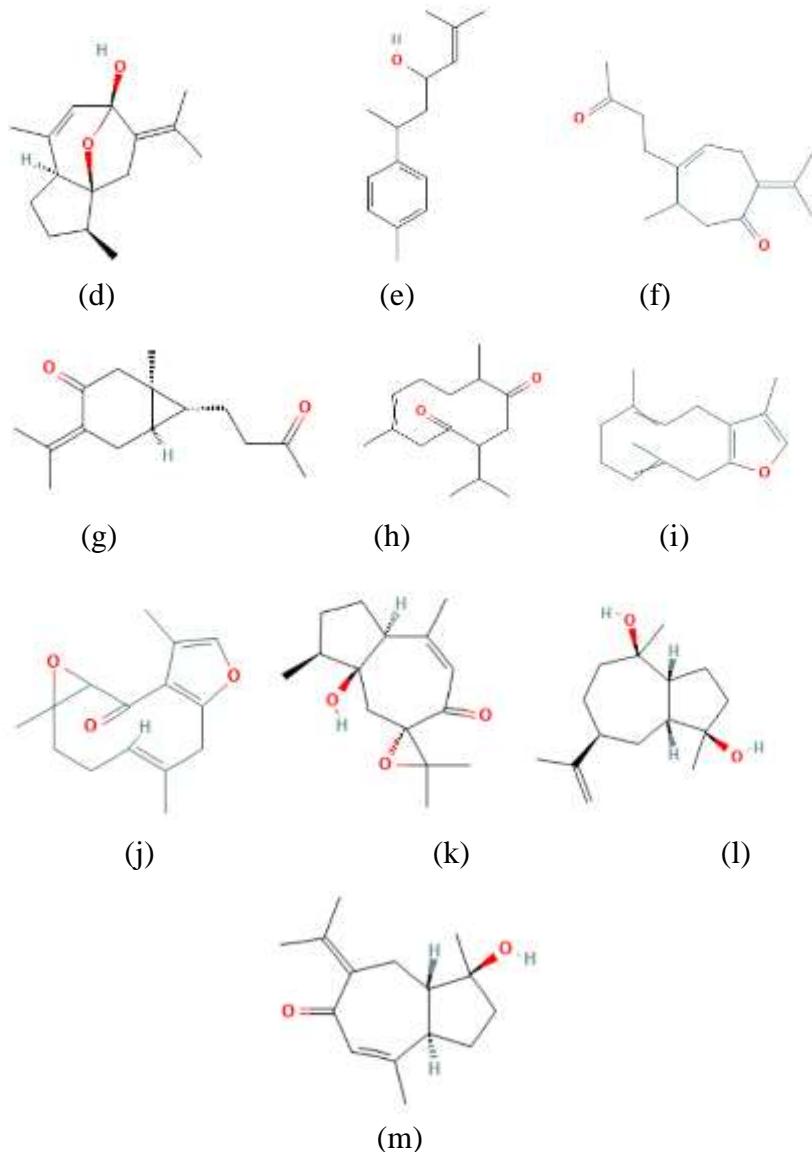


Gambar 3. Senyawa kimia kunyit putih monoterpane.

- (a) 1,8-cineole, (b) terpinolene, (c) o-Cymene, (d) alpha-Pinene,
 (e) beta -Phellandrene, dan (f) myrcene (PubChem)

2.1.2 Seskuiterpen

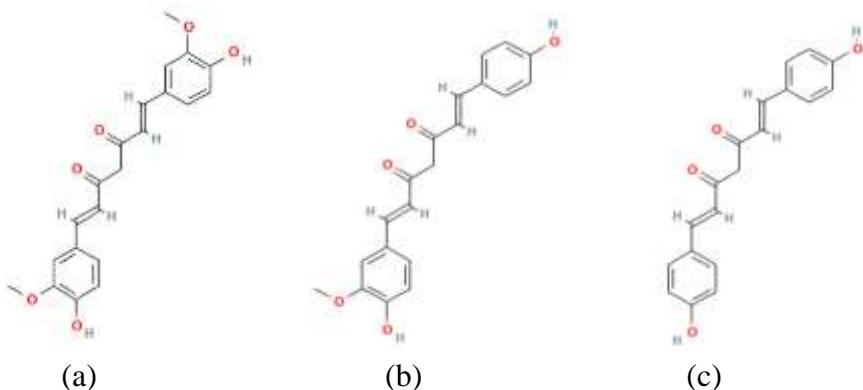




Gambar 4. Senyawa kimia kunyit putih seskuiterpen.

- (a) *Curzerenone*, (b) *germacrone*, (c) *zedoarondiol*, (d) *curcumenol*,
- (e) *bisacumol*, (f) *curcumadione*, (g) *curcumenone*, (h) *curdione*,
- (i) *furanodiene*, (j) *zederone* (k) *oxycurcumenol*
- (l) *guadiol*, dan (m) *procircumenol* (PubChem)

2.2 Golongan Flavonoid



Gambar 5. Senyawa kimia kunyit putih flavonoid.

(a) Kurkumin, (b) demetoksikurkumin, (c) bisdemetoksikurkumin
(PubChem)

3. Aktivitas Farmakologi

Penelitian Ma'at (2012) dengan metode *in vivo*, kunyit putih terbukti memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor yang dikombinasikan dengan buah mengkudu dengan hewan uji tikus *Albino wistar*. Lim (2016) telah melaporkan sesquiterpenoids furanogermanone yang diisolasi dari kunyit putih untuk aktivitas hepatotoksiknya pada lesi hati yang diinduksi karbon tetraklorida pada tikus. Morikawa *et al.* (2002) telah mempelajari efek hepatoprotektif dari ekstrak aseton berair 80% dari rimpang kunyit putih terhadap cedera hati akut yang diinduksi D-galaktosamin / lipopolisakarida pada tikus. Mereka telah melaporkan efek perlindungan yang kuat dari seskuiterpen dan kurkumin dari kunyit putih pada tikus. Singh (2015) telah melaporkan bahwa minyak atsiri diperoleh dari kunyit putih untuk aktivitas hepatoprotektifnya dan juga mereka telah membandingkan bioavailabilitas dengan formulasi konvensional.

Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan steroid pada ekstrak kunyit putih memiliki potensial terhadap antibakteri dan mampu menekan pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis* (Suriyawati, 2018). Kunyit putih mengandung senyawa aktif yaitu kurkumin yang berperan sebagai antitumor, antibakteri dan antioksidan (Putri, 2014; Muin *et al.*, 2017). Kunyit Putih mengandung alkaloid, fenol, saponin, glikosida, kurkumin, steroid, terpenoid, dan kandungan lain yang diduga dapat

digunakan sebagai antimikroba, antifungal, antikanker, antialergi, antioksidan, dan analgesic (Sumathi *et al.*, 2013).

Khasiat kunyit putih sebagai imunomodulator telah dibuktikan secara *in vivo* menggunakan tikus yang diinduksi oleh sel melanoma B16F10 murine. Ekstrak kunyit putih yang diberikan pada tikus secara oral dan intraperitoneal dapat menurunkan jumlah sel tumor menurunkan progresifitas pertumbuhan tumor, dan dapat digunakan sebagai immunomodulator (Putri, 2014). Efek polisakarida kunyit putih pada sistem imun diuji terhadap mencit Swiss Webster yang meliputi penentuan indeks fagositik sistem retikuloendotelial, titer antibodi total, reaksi hipersensitivitas tipe lambat, dan proliferasi splenosit. Hasilnya adalah polisakarida berpotensi sebagai imunomodulator (Faradilla dan Iwo, 2014).

B. Tanaman Akar Manis

1. Sistematika Akar Manis

Sistematika tanaman akar manis menurut Herbie (2015: 71) sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae Lindl
Bangsa	: Galegeae
Genus	: Glycyrrhiza
Spesies	: <i>Glycyrrhiza glabra</i>

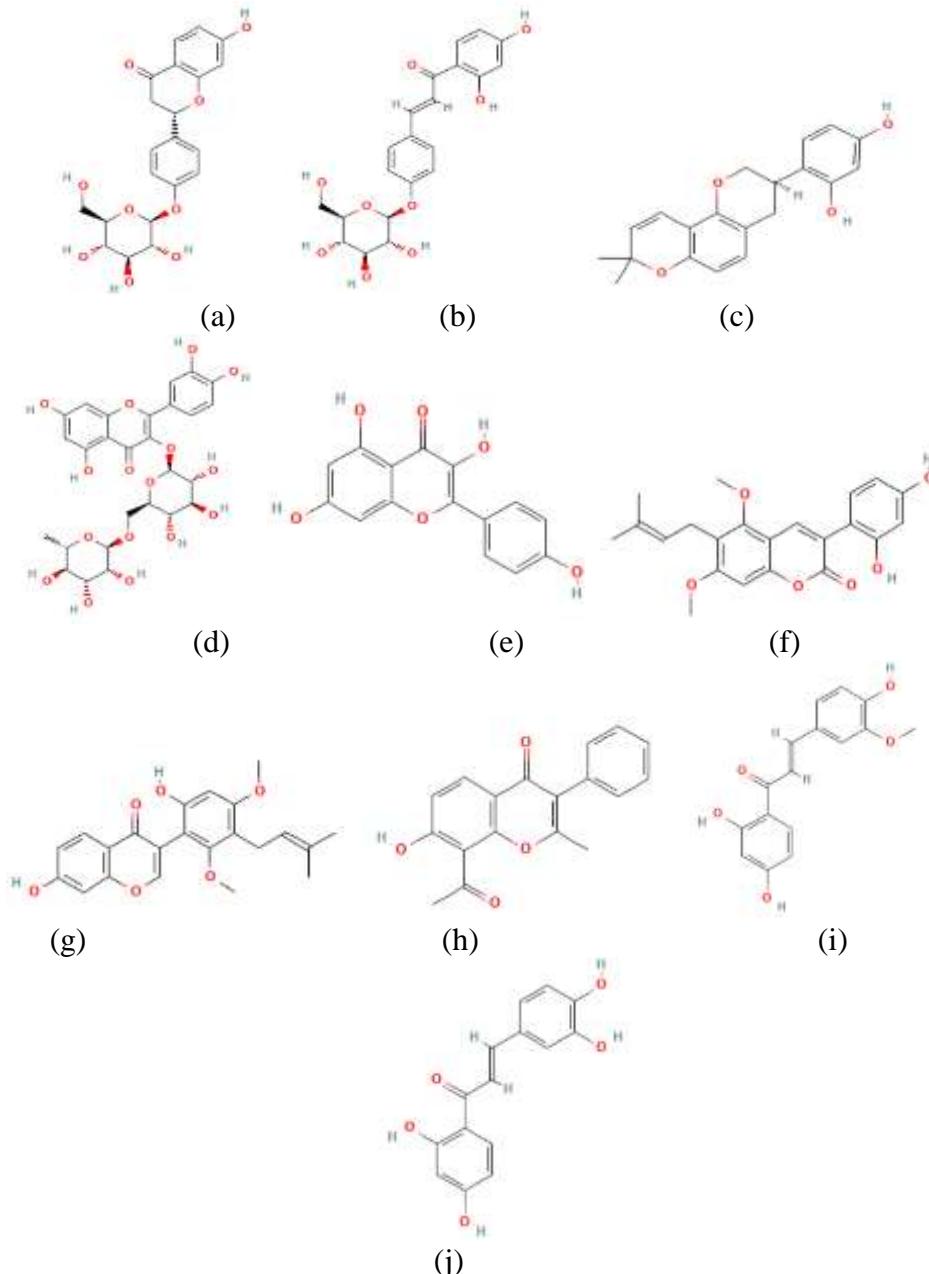


Gambar 6. Tanaman Akar Manis (Merrilon & Ramawat, 2017).

2. Kandungan Kimia

Akar manis mengandung berbagai senyawa kimia, salah satunya sebagai hepatoprotektor. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam kunyit putih didapat melalui web server KNAPSAcK, PubChem, dan jurnal-jurnal penelitian.

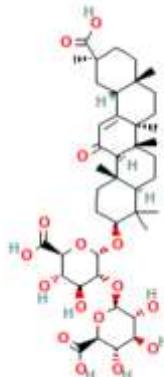
2.1 Golongan Flavonoid.



Gambar 7. Senyawa kimia akar manis flavonoid.

(a) Liquiritin, (b) isoliquiritin (c) glabridin (d) rutin (e) kaempferol (f) glycyrrhizin (g) licoricone (h) glyzarin (i) homobutein (j) butein (PubChem)

2.2 Golongan Triterpenoid

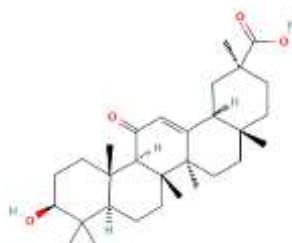


(a)

Gambar 8. Senyawa kimia akar manis triterpenoid.

(a) *Glycyrrhizin* (Merrillon & Ramawat, 2017)

2.3 Golongan Saponin



(a)

Gambar 9. Senyawa kimia akar manis saponin.

(a) *Glycyrrhetic acid* (Merrillon & Ramawat, 2017)

3. Aktivitas Farmakologi

Aktivitas hepatoprotektif dari *glycyrrhizin* dan *18β-glycyrrhetic acid* dengan menghambat pembentukan radikal bebas dan peroksidasi lipid telah banyak dilaporkan (Huo *et al.*, 2011). Salah satu studi ini menunjukkan bahwa ekstrak akar manis menunjukkan perlindungan yang signifikan terhadap hepatotoksitas yang diinduksi oleh karbon tetraklorida pada jaringan hati tikus (Sharma & Agrawal, 2017). Menurut Rizzato *et al.* (2017), *glycyrrhizin* dan asam *glycyrrhetic* mencegah cedera hati akibat obat dan memastikan gangguan metabolisme asam empedu pada manusia. Asam *glycyrrhetic* telah dilaporkan sebagai senyawa anti-inflamasi dan hepatoprotektif (Yin *et al.*, 2017). Selain itu, mencegah kerusakan oksidatif dan hati yang disebabkan oleh aflatoxin melalui peningkatan aktivitas CYP1A1 dan *glutathione-S-transferase*, berkontribusi pada aktivitas antikarsinogenik dengan penonaktifan metabolik hepatotoksin (Yang *et*

al., 2017). Mahmoud *et al.* (2017) melaporkan bahwa pengobatan dengan asam 18 β -glycyrrhetic acid secara signifikan mengurangi enzim serum, bilirubin, dan sitokin proinflamasi di hati, menurunkan ekspresi P450 E1.

Studi menunjukkan bahwa dua triterpenoid bertanggung jawab atas aktivitas antivirus yaitu *glycyrrhizin* dan asam 18 β -*glycyrrhetic acid*. Senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menghambat ekspresi dan replikasi gen virus, serta mengurangi ikatan HMGB1 pada DNA (Wang *et al.*, 2015). Ekstrak akar manis menghambat pertumbuhan virus, termasuk herpes simpleks, Varicella zoster, Japanese encephalitis, virus influenza, virus stomatitis vesikular dan virus influenza tipe A. *Glycyrrhizin* tidak memungkinkan pengikatan sel virus. Dengan demikian, akar manis dinyatakan memiliki aktivitas antivirus yang menonjol (Sinha *et al.*, 2021).

Penelitian Pandey (2017) membuktikan bahwa akar manis pada 100 μ g/ml konsentrasi, memiliki efek imunostimulan. Akar manis meningkatkan produksi limfosit TCD69 dan makrofag dari granulosit manusia. Studi yang dilaporkan, ekstrak akar manis ditemukan untuk mencegah peningkatan jumlah kompleks imunterkait dengan penyakit autoimun seperti lupus systemic eritematosus. Selain itu, penelitian tentang polisakarida yang diperoleh dari akar manis menurunkan TNF α dan meningkatkan kadar IL-2, IL-6, IL-7 dan serum sitokin antitumor (Ayeka *et al.*, 2017).

C. Hepatitis B

1. Definisi

Hepatitis B adalah suatu penyakit hati yang disebabkan oleh “Virus Hepatitis B” (VHB), suatu anggota famili Hepadnavirus, virus DNA beruntai ganda yang bereplikasi yang dapat menyebabkan peradangan hati akut atau menahun yang pada sebagian kecil kasus dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati (Zuckerman, 1996). Infeksi Hepatitis B disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB), virus DNA berenvelope yang menginfeksi hati, menyebabkan nekrosis hepatoseluler dan inflamasi (WHO, 2015).

Infeksi VHB dapat berupa akut dan kronik, dan penyakit berkaitan dengan tingkat keparahan dari yang tidak bergejala sampai bergejala, atau penyakit progresif (WHO, 2016). Hepatitis B akut mengacu pada infeksi jangka pendek yang terjadi dalam 6 bulan pertama

setelah seseorang terinfeksi virus (CDC, 2015). Hepatitis B kronik didefinisikan sebagai persistensi Hepatitis B surface antigen (HBsAg) selama enam bulan atau lebih (WHO, 2016).

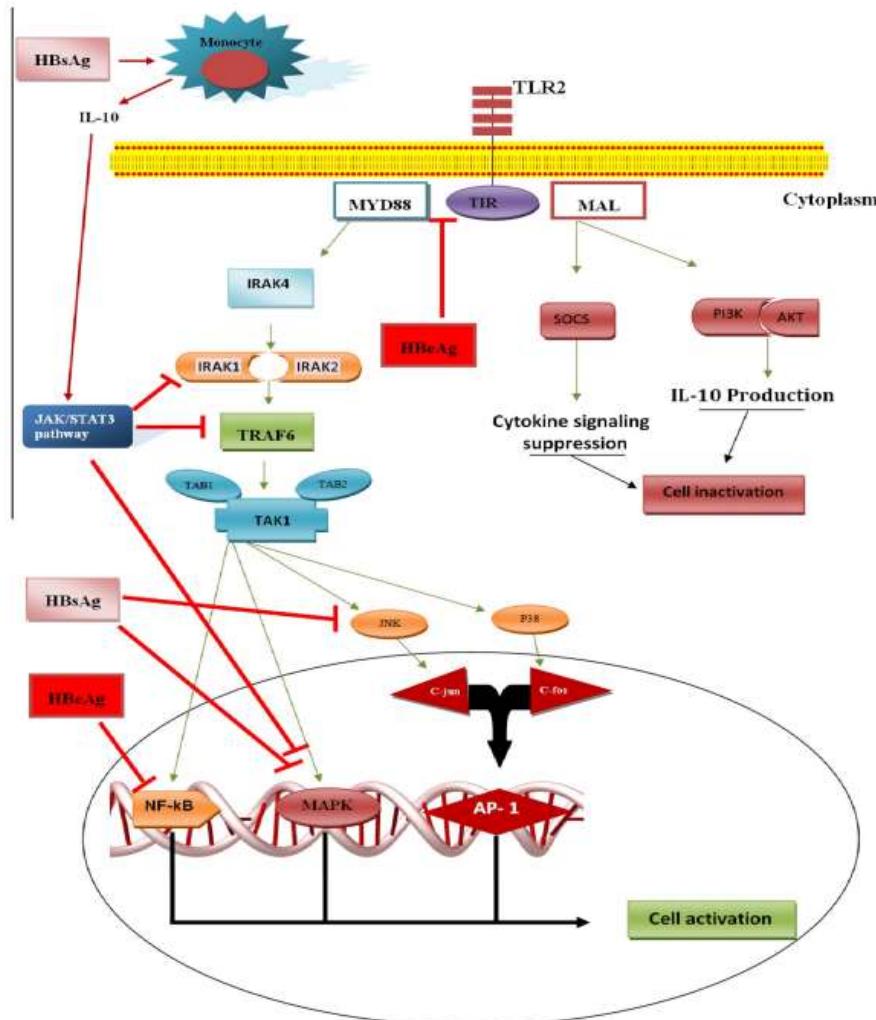
2. Patofisiologi

Infeksi replikasi virus hepatitis B yaitu menempelnya virion ke reseptor permukaan sel hepatosit. Virion mengandung kapsid internal yang melindungi sebagian DNA beruntai ganda didalam inti hepatosit dan berintegrasi ke dalam DNA kromosom inang. Inti DNA diubah menjadi tertutup, DNA sirkular (cccDNA) yang berfungsi sebagai template untuk RNA pregenomik untuk mentranskripsi berbagai protein virus dan dimulai siklus hidup virus. Genom virus memiliki empat bingkai pembacaan yang dikodekan untuk berbagai protein dan enzim yang diperlukan untuk replikasi virus (Dipiro, 2020).

Patogenesis infeksi virus hepatitis melibatkan respons imun humorai dan seluler. Virus bereplikasi di dalam hepatosit, dimana virus tersebut tidak bersifat sitopatik, sehingga yang membuat kerusakan sel hati dan manifestasi klinis bukan disebabkan oleh virus yang menyerang hepatosit, tetapi oleh karena respon imun yang dihasilkan oleh tubuh. Respon antibodi terhadap antigen permukaan berperan dalam eliminasi virus. Respon sel T terhadap selubung, nukleokapsid, dan antigen polymerase berperan dalam eliminasi sel yang terinfeksi (Setiati *et al.*, 2014). Hepatitis B memiliki 2 jalur yaitu jalur TLR2 *signaling* dan jalur TLR4 *signaling*.

2.1 Jalur TLR2 signaling. Interaksi TLR2/ligan menginduksi aktivasi pensinyalan intraseluler yang mengarah pada inisiasi atau penekanan respons proinflamasi bawaan. Pensinyalan intraseluler TLR2 dan efek penekanan HBV pada molekul-molekul dalam sel dendritik plasmacytoid (pDCs). HBsAg dan HBeAg mengarah pada penekanan molekul pensinyalan TLR2. HBsAg secara tidak langsung menekan pensinyalan TLR2 melalui induksi monosit untuk menghasilkan IL-10 dan selanjutnya menghasilkan aktivasi jalur JAK/STAT3 dalam sel imun. Jalur JAK/STAT3 menonaktifkan molekul pensinyalan TLR2. HBsAg juga secara langsung menekan jalur MAPK dan JNK. HBeAg menghambat interaksi TIR/TIR dan aktivasi NF-kB. Pensinyalan TLR2 menyebabkan penipisan IRAK1 dan akibatnya menghambat induksi IFN tipe I oleh TLR lain seperti TLR7. (Bagheri *et al.*, 2014). Protein yang terlibat dalam jalur TLR2 *signaling* seperti MyD88, TIRAP, IRAK4,

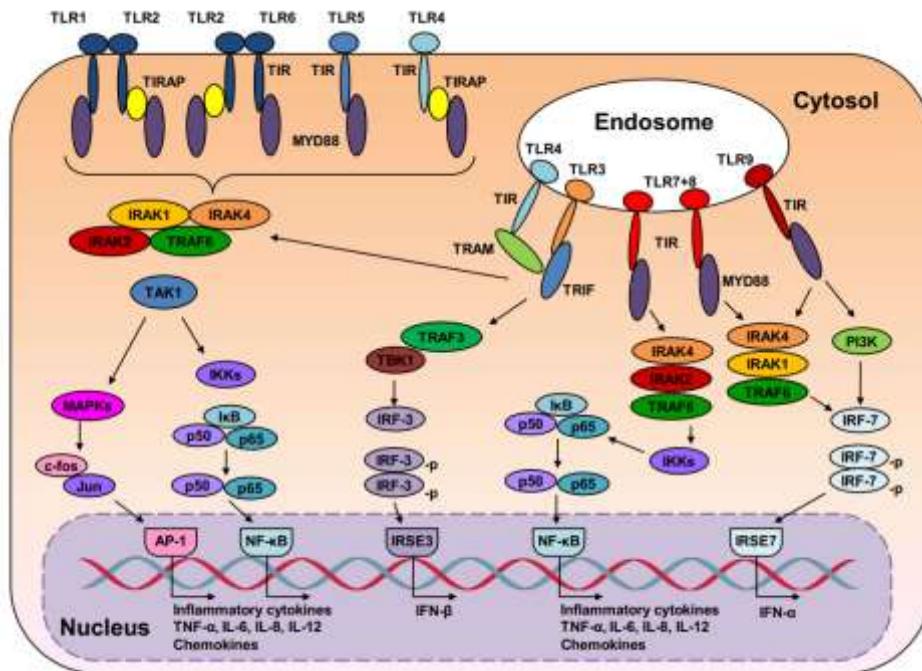
IRAK1, JAK1, TNF, IL6, MKK7/MAP2K7, MAPK8, NFKB dan AP-1(JUN).



Gambar 10. Jalur TLR2 signaling (Bagheri *et al.*, 2014).

2.2 Jalur TLR3 signaling. Aktivasi TLR3 menghasilkan produksi IFN tipe I dalam tipe sel yang berbeda. IFN- β telah diidentifikasi sebagai faktor antivirus utama yang diproduksi oleh NPC sebagai respons terhadap TLR3 (Wu *et al.*, 2007). Setelah aktivasi TLR oleh ligannya masing-masing, molekul adaptor MYD88, TIRAP, TRIF, dan TRAM direkrut dan selanjutnya mengaktifkan kinase TAK1, MAPKs, TRAF3, TBK1, dan IKKs, menghasilkan translokasi nuklir faktor transkripsi AP-1, NF- κ B, IRF3, dan transkripsi selanjutnya dari IFNs dan sitokin pro-inflamasi (Zhang dan Mengji, 2014). Protein yang

terlibat dalam jalur pensinyalan TLR3 yaitu TICAM1, TRIF, TRAF3, IKBKE, TBKI, dan IRF3/7.



Gambar 11. Jalur TLR3 *signaling* (Zhang dan Mengji, 2014)

3. Obat Hepatitis B

3.1 Golongan Interferon

3.1.1 Pegylated Interferon. Terapi IFN-alfa adalah terapi pertama yang disetujui untuk pengobatan HBV dan meningkatkan hasil jangka panjang dan kelangsungan hidup. Pasien yang menggunakan terapi IFN cenderung lebih respon tahan lama dibandingkan dengan lamivudine, kemungkinan sebagai konsekuensi dari stimulasi IFN terhadap respon imun untuk serokonversi. Namun, serokonversi dengan terapi IFN kemungkinan besar terjadi pada pasien dengan HBeAg positif dan yang memiliki ALT yang terus meningkat. Durasi terapi yang direkomendasikan adalah 48 minggu. Terapi berbasis IFN masih dibatasi oleh beberapa efek samping. Risiko tinggi infeksi menghalangi penggunaan IFN pada pasien sirosis dekompensasi merupakan kontra indikasi pada pasien dengan penyakit autoimun, penyakit kejiwaan yang tidak terkontrol, sitopenia, jantung parah penyakit, dan kejang yang tidak terkontrol. Namun, sisi substansial efek, kebutuhan pemantauan, dan toksisitas terapi berbasis IFN tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama oleh WHO (Dipiro, 2020).

3.2 Golongan Analog Nukleosida

3.2.1 Entecavir. Entecavir adalah NA guanosin oral yang bekerja dengan menghambat replikasi HBV. Entecavir mempunyai kemanjuran dan tingkat resistensi yang rendah serta dianggap lebih kuat daripada lamivudine dan adefovir dalam menekan DNA HBV serum tingkat, perbaikan histologi hati, dan normalisasi tingkat ALT. Tarif serokonversi HBeAg meningkat dengan tahun-tahun berikutnya pengobatan. Obat tersebut diberikan dengan dosis 0,5 mg secara oral setiap hari untuk orang dewasa. Namun, resistensi terhadap lamivudine tidak merekomendasikan penggunaan entecavir pada pasien dengan pengalaman lamivudine sebelumnya. Entecavir aman dan dapat ditoleransi dengan baik (Dipiro, 2020).

3.2.2 Tenofovir. Tenofovir memiliki hambatan resistansi yang tinggi. Ada dua bentuk tenofovir yang tersedia yaitu tenofovir disoproxil fumarat (tenofovir DF) dan tenofovir alafenamide. Tenofovir DF tersedia sebagai dosis 300 mg untuk HBV. Tenofovir alafenamide adalah prodrug yang diubah menjadi tenofovir aktif di hepatosit, memungkinkan untuk dosis yang lebih rendah pada 25 mg. Secara historis, tenofovir diprovoxil digunakan untuk HBV yang sangat tinggi efektif dalam penekanan virus DNA HBV menunjukkan regresi fibros. Tenofovir alafenamide memiliki beberapa keunggulan dibandingkan tenofovir DF yaitu memungkinkan penghantaran tenofovir secara langsung ke hepatosit dan tindakan lebih langsung terhadap replikasi HBV. Pada HBeAg-positif dan Pasien HBeAg-negatif, tenofovir alafenamide sama efektifnya dengan tenofovir DF dan lebih cenderung menghasilkan normalisasi ALT. Kemampuan untuk mengurangi paparan sistemik terhadap tenofovir memungkinkan profil keamanan yang lebih baik (Dipiro, 2020).

3.2.3 Lamivudine. Lamivudine suatu NA yang memiliki aktivitas antivirus terhadap HIV dan HBV tetapi tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk infeksi HBV kronis. Dosis 100 mg diberikan secara oral setiap hari. Keterbatasan utama penggunaan lamivudine adalah kemungkinan resistensi yang dianggap dapat merusak nilai pengobatan, resisten meningkat tiap tahunnya sampai mendekati 80% setelah 5 tahun terapi, dan dikaitkan dengan kembalinya serum DNA HBV dan peningkatan kadar ALT. Kekambuhan juga dikaitkan dengan pengembalian manfaat histologis. Resistensi adalah masalah

yang sangat menakutkan, dengan demikian lamivudine merupakan terapi yang kurang disukai (Dipiro, 2020).

3.2.4 Adefovir. Adefovir dipivoxil adalah NA asiklik dari adenosin monofosfat yang menghambat HBV reverse transcriptase dan DNA polimerase. Peran Adefovir dalam HBV terapi tidak jelas. Obat ini tidak lagi direkomendasikan sebagai monoterapi oleh internasional pedoman karena memiliki penghalang yang relatif rendah terhadap resistensi dan keduanya entecavir dan tenofovir adalah terapi yang lebih manjur dibandingkan adefovir (Dipiro, 2020).

3.2.5 Telbivudine. Telbivudine bertindak sebagai inhibitor kompetitif virus reverse transcriptase dan DNA polimerase untuk menghambat sintesis DNA HBV. Telbivudine dibandingkan dengan lamivudine merupakan penekan DNA HBV yang lebih kuat. Namun, mirip dengan lamivudine, telbivudine memiliki tingkat mutasi yang tinggi yang membatasi kemanjurannya. Monoterapi telbivudine memiliki peran terbatas dalam pengobatan HBV dan bukan pengobatan yang direkomendasikan (Dipiro, 2020).

D. Protein dan Gen Target

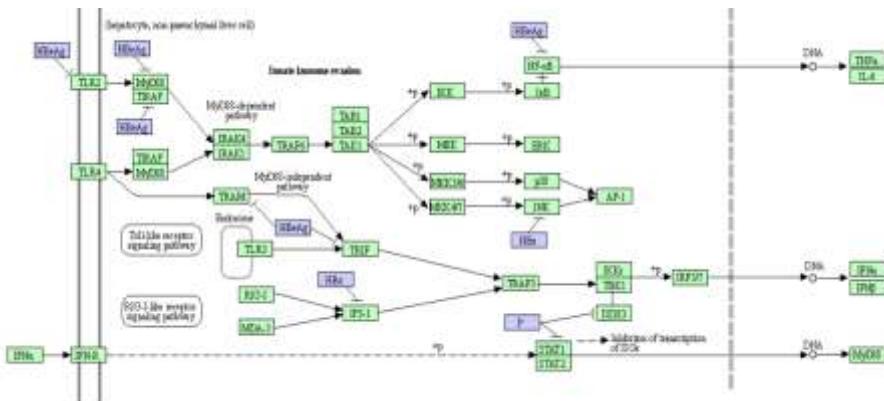
Protein menurut Bintang (2010) adalah makromolekul yang terbentuk dari asam amino yang tersusun dari atom nitrogen, karbon, dan oksigen, beberapa jenis asam amino yang mengandung sulfur (metionin, sistin dan sistein) yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Francis Crick (1916) gen yaitu suatu bagian dari molekul yang kompleks dan ditemukan dalam inti semua sel DNA (asam deoksiribonukleat) molekul.

Jalur hepatitis B ditunjukkan pada KEGG *pathway* melibatkan protein-protein target yang diprediksi berperan sebagai target kerja aktivitas senyawa tanaman. Pada molekuler patofisiologi sistem hepatitis B ada banyak jalur seperti jalur pensinyalan TLR2 melibatkan beberapa protein seperti MyD88, TIRAP, IRAK4, IRAK1, JAK1, NFKB1, JUN, MAP2K7, MAPK8, TNF dan IL6. Jalur pensinyalan TLR3 melibatkan beberapa protein seperti TICAM1, TRAF3, IKBKE, dan TBK1.

Tabel 1. Protein target pada hepatitis B

Simbol Gen	Nama Protein/Gen	Deskripsi Singkat
MyD88	<i>Myeloid differentiation primary response protein</i>	Protein adaptor yang terlibat dalam reseptor seperti <i>Toll</i> dan jalur pensinyalan reseptor IL-1 dalam respon imun bawaan.
TIRAP	<i>Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein</i>	Adaptor terlibat dalam jalur pensinyalan TLR2 dan TLR4 dalam respon imun bawaan.
IRAK4	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 4</i>	Serin/treonin-protein kinase yang memainkan peran penting dalam memulai respon imun bawaan terhadap patogen asing. Terlibat dalam jalur sinyal TLR dan IL-1R, dengan cepat diambil oleh MYD88 ke kompleks pensinyalan reseptor setelah aktivasi TLR untuk membentuk Myddosome bersama dengan IRAK2.
IRAK1	<i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 1</i>	Serin/treonin-protein kinase yang memainkan peran penting dalam memulai respon imun bawaan terhadap patogen asing. Terlibat dalam jalur sinyal TLR dan IL-1R, dengan cepat diambil oleh MYD88 ke kompleks pensinyalan reseptor setelah aktivasi TLR. Asosiasi dengan MYD88 menyebabkan fosforilasi IRAK1 oleh IRAK4 dan selanjutnya autofosforilasi dan aktivasi kinase.
JAK1	<i>Tirosin-protein kinase JAK1</i>	Tirosin kinase dari tipe non-reseptor, terlibat dalam jalur sinyal IFN-alpha/beta/gamma. Kinase untuk reseptor interleukin (IL)-2 serta reseptor interleukin (IL)-10.
NFKB1	<i>Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit</i>	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, diferensiasi, dan sel.
JUN	<i>Transcription factor AP-1</i>	Faktor transkripsi yang mengenali dan mengikat motif heptamer penambah 5'-TGA[CG]TCA-3'. Mengenalkan aktivitas NR5A1 ketika terfosforilasi oleh HIPK3 yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen steroidogenik setelah stimulasi jalur sinyal cAMP.

Simbol Gen	Nama Protein/Gen	Deskripsi Singkat
MAPK8	<i>Mitogen-activated protein kinase 8/9/10 (c-jun n-terminal kinase)</i>	Serin/treonin-protein kinase terlibat dalam berbagai proses seperti proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, transformasi, dan kematian sel terprogram.
MAP2K7	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 7</i>	Protein kinase spesifitas ganda yang bertindak sebagai komponen penting dari jalur transduksi sinyal MAP kinase.
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>	Sitokin yang berikatan dengan TNFRSF1A/TNFR1 dan TNFRSF1B/TNFBR terutama disekresikan oleh makrofag dan dapat menginduksi kematian sel dari garis sel tumor tertentu.
IL6	<i>Interleukin-6</i>	Sitokin dengan berbagai macam fungsi biologis. Ini adalah penginduksi kuat dari respons fase akut. Memainkan peran penting dalam diferensiasi akhir sel B menjadi sel yang mensekresi Ig.
TICAM1	<i>TIR domain-containing adapter molecule 1</i>	Terlibat dalam kekebalan bawaan terhadap patogen yang menyerang. Adaptor digunakan oleh TLR3 dan TLR4 (melalui TICAM2) untuk memediasi aktivasi NF-kappa-B dan <i>interferon-regulatory factor</i> (IRF), dan untuk menginduksi apoptosis.
TRAF3	<i>TNF receptor-associated factor 3</i>	Mengatur jalur yang mengarah ke aktivasi NF-kappa-B dan MAP kinase, dan memainkan peran sentral dalam pengaturan kelangsungan hidup sel-B.
IKBKE	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon</i>	Serine/threonine kinase yang memainkan peran penting dalam mengatur respons inflamasi terhadap infeksi virus, melalui aktivasi pensinyalan IFN tipe I, NF-kappa-B dan STAT.
TBK1	<i>Serine/threonine-protein kinase TBK1</i>	Serine/threonine kinase yang memainkan peran penting dalam mengatur respon inflamasi terhadap agen asing.



Gambar 12. Jalur Pathway Hepatitis B (KEGG, 2023)

E. Network Pharmacology

Network pharmacology adalah suatu metode ilmiah yang dapat menggabungkan biologi, farmakologi, bioinformatika, dan teknologi komputer yang digunakan untuk mempelajari secara sistematis mekanisme efektif obat multikomponen serta multitarget (Zhang *et al.*, 2020). *Network pharmacology* bergantung pada jalur biomolekuler dan jejaring interaksi untuk mengeksplorasi interaksi kompleks dalam sistem biologis dari perspektif holistik. Jejaring tersebut mampu memberikan pendekatan sistematis untuk mengungkapkan mekanisme molekuler penyakit multi-genetik kompleks dan mampu menghubungkan ruang kimia dan jaringan obat-obatan. (Fotis *et al.*, 2018). *Network pharmacology* atau farmakologi jaringan lebih efektif untuk membangun jaringan “senyawa-protein/gen-protein” dan mampu memberikan gambaran kompleksitas antara sistem biologis, obat-obatan, dan penyakit perspektif jaringan (Zhang, 2019).

F. Perangkat Lunak dan Web Server

1. Perangkat Lunak

Cytoscape merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk menganalisis jaringan biologis dan integrasi data yang dikembangkan dalam bentuk visualisasi jejaring interaksi antar protein. Prinsip dari perangkat lunak tersebut yaitu berupa grafik jaringan meliputi gen, protein, sel, dan pasien yang direpresentasikan sebagai *node* atau simpul sedangkan interaksi biologis direpresentasikan sebagai tepi antara *node*. Nilai data digunakan untuk aspek visual dari node tepi misalnya bentuk, warna, dan ukuran untuk melakukan pencarian jejaring yang kompleks

(Smooth *et al.*, 2011). Nilai tinggi dari *node* dianggap sebagai kunci dalam jejaring (Luo *et al.*, 2020).

2. Web Server

2.1 KNAPSAck. *KNAPSAck* adalah suatu *database* yang menyediakan kumpulan data hasil metabolit tanaman untuk memudahkan peneliti dalam mencari data senyawa dapat dicari dengan nama metabolit atau organisme, berat molekul, dan formula molekul. Data yang diperoleh dari web server tersebut dimasukkan pada Pubchem untuk melihat aktivitas yang terkandung pada senyawa tanaman (Magfiroh *et al.*, 2018; Shinbo *et al.*, 2006).

2.2 PubChem. *PubChem* adalah situs yang dikembangkan dan dikelola oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika (*National Institutes of Health*) dalam mengakses informasi kimia. Situs ini digunakan untuk menemukan molekul secara struktural mirip dengan senyawa yang sudah diketahui, menemukan ligan poli farmakologis (multi-target), mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya, dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia dalam memprediksi efek samping obat. Database yang tersedia pada *PubChem* yaitu *Substance*, *Compound*, dan *BioAssay* (Kim, 2016).

2.3 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). KEGG adalah situs pengetahuan yang berbasis gen dan genom yang telah dikembangkan menjadi KEGG jejaring dengan database khusus manusia dan memberikan gambaran yang lebih rinci dalam memahami suatu penyakit berbasis jaringan. KEGG berisi ID gen manusia, protein, faktor lingkungan, dan obat-obatan yang digunakan dalam memahami jaringan molekuler akibat penyakit (Kanehisa, 2017). Basis data KEGG biasanya digunakan dalam farmakologi jaringan untuk melihat anotasi pada jalur gen target, memahami jalur yang terlibat, dan untuk menganalisis mekanisme kerja obat dalam farmakologi jaringan (Xiong, 2019).

2.4 Universal Protein Resource. UniProt adalah database yang dikembangkan secara khusus untuk protein target dan keterlibatannya terhadap penyakit. Menurut *The UniProt Consortium* (2014) terdapat empat bagian yaitu UniProtKB (terdiri dari Swiss-Prot dan TrEMBL), UniParc, UniRef, dan UniProt *Metagenomic and Environmental Sequence* (UniMES).

2.5 String. *String* adalah *database* yang digunakan untuk menemukan kumpulan jaringan protein pada organisme. *String*

mengandung protein sebanyak 9.643.743 dari 2.031 jaringan yang telah melibatkan 1.380.838.440 kelompok interaksi. Target gen yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam database string untuk mendapatkan interaksi jaringan protein-protein (Zhang *et al.*, 2019). Web server tersebut biasanya digunakan untuk membangun PPI pada jaringan dengan spesies terbatas pada “*homo sapiens*” juga dikenal platform dan memperkirakan interaksi protein dan mendefinisikan PPI dengan rentang kepercayaan untuk data skor (Shi, 2020).

2.6 Swiss Target Prediction. *Swiss Target Prediction* merupakan *web server* untuk memprediksi target molekul bioaktif berdasarkan nilai kesamaan 2D dan 3D yang diketahui dari jumlah ligan (Gfeller *et al.*, 2014). Prinsip dari web server tersebut yaitu nilai *probability* lebih tinggi dari 0,5 menunjukkan kesamaan molekuler dari struktur kimia senyawa *kueri* yang dipresentasikan sebagai SMILES dan sudah melalui proses komputasi pada web server tersebut yang dapat bekerja pada protein target hasil prediksi (Daina *et al.*, 2019).

2.7 SEA (Similarity Ensemble Approach). SEA adalah *web server* untuk memprediksi protein target dari senyawa berdasarkan kemiripannya (DeGraw *et al.*, 2010). Prinsip dari SEA yaitu apabila nilai *Tc Max* lebih tinggi dari 0,5 menunjukkan kesamaan molekuler dari struktur kimia senyawa dengan target protein (Keisser *et al.*, 2007).

G. Landasan Teori

Protein target yang diprediksi pada patofisiologi hepatitis B ada 2 yaitu jalur pensinyalan TLR2 dan jalur pensinyalan TLR3. Jalur pensinyalan TLR2 melibatkan beberapa protein seperti MyD88, TIRAP, IRAK4, IRAK1, TRAF6, TAB1, TAB2, TAK1, MKK4/7, MAPK, IKK, dan NFKB. Jalur pensinyalan TLR3 melibatkan beberapa protein seperti TRIF, TRAF3, IKBKE, TBKI, dan IRF3/7.

Pengobatan pada penyakit hepatitis B menurut Dapiro (2020) ada 6 obat yaitu interferon, entecavir, tenofovir, lamivudine, adefovir, dan telbivudine. Penggunaan obat cukup lama dapat terjadi efek samping yaitu terjadinya resistensi dan mutasi spesifik pada virus. Monoterapi lamivudine menyebabkan perkembangan resistensi yang cukup cepat. Resistansi terhadap adefovir dapat dikaitkan dengan peningkatan *viral load*, flare hepatik dan dekompensasi hepatik (Clercq *et al.*, 2020).

Tanaman kunyit putih mempunyai senyawa aktif kurkumin 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). Akar manis dalam kapsul *Yiganling* dapat bekerja pada jalur pensinyalan yang berbeda, yaitu pensinyalan reseptor seperti Toll, pensinyalan Sphingolipid, pensinyalan reseptor seperti RIG-I, p53, pensinyalan reseptor seperti NOD, pensinyalan neurotrophin, MAPK, HIF- 1, dan FoxO (Lu *et al.*, 2020).

Network pharmacology pada jalur biomolekuler dan jejaring interaksi untuk mengeksplorasi interaksi kompleks dalam sistem biologis dari perspektif holistik. Jejaring tersebut mampu memberikan pendekatan sistematis untuk mengungkapkan mekanisme molekuler penyakit multi-genetik kompleks dan mampu menghubungkan ruang kimia dan jaringan obat-obatan. (Fotis *et al.*, 2018).

H. Keterangan Empiris

1. Protein-protein target yang terlibat dalam penyakit hepatitis B memiliki interaksi satu dengan yang lain yang dapat diketahui dalam *webserver KEGG Pathway* dan *String* seperti MYD88, IRAK1, IRAK2, IRAK4, IKBKE, JAK1, TNF, IL6, NFKB, JUN, dan MAPK8.
2. Protein target yang menjadi target kerja hepatitis B mempunyai interaksi pada senyawa kimia pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*), salah satunya jalur pensinyalan TLR.
3. Profil *network pharmacology* yang terbentuk diperoleh dari senyawa kimia pada kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) dan akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) yang memiliki interaksi terhadap protein target utama dan protein gen lainnya pada hepatitis B.