

**STUDI ETNOVETERINER DAN *NETWORK PHARMACOLOGY*
TUMBUHAN OBAT RETENSI PLASENTA PADA TERNAK SAPI DI
KABUPATEN MOJOKERTO**

TESIS

Oleh:

ANDRI IMAM SETIAWAN

NIM. 240602210003



**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2026**

**STUDI ETNOVETERINER DAN *NETWORK PHARMACOLOGY*
TUMBUHAN OBAT RETENSI PLASENTA PADA TERNAK SAPI DI
KABUPATEN MOJOKERTO**

TESIS

Oleh:

ANDRI IMAM SETIAWAN

NIM. 240602210003

**diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Pascasarjana (M.Si)**

**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG**

2026

**STUDI ETNOVETERINER DAN *NETWORK PHARMACOLOGY*
TUMBUHAN OBAT RETENSI PLASENTA PADA TERNAK SAPI DI
KABUPATEN MOJOKERTO**

TESIS

Oleh:
Andri Imam Setiawan
NIM. 240602210003

telah diperiksa dan disetujui untuk diuji
tanggal: 22 Juni 2026

Pembimbing I



Prof. Dr. drh. Hj. Bayvinatul M., M.Si.
NIP. 19710910200003 2 001

Pembimbing II



Dr. Kiptiyah, M.Si.
NIP. 19731005200212 2 003

Mengetahui,
Ketua Program Studi



Dr. Dwi Suheriyanto, M.P.
NIP. 19740325 200312 1 001

**STUDI ETNOVETERINER DAN NETWORK PHARMACOLOGY
TUMBUHAN OBAT RETENSI PLASENTA PADA TERNAK SAPI
DI KABUPATEN MOJOKERTO**

TESIS

Oleh:
Andri Imam Setiawan
NIM. 240602210003

telah dipertahankan
didepan Dewan Penguji Tesis dan dinyatakan diterima sebagai salah satu
persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Sains (M.Si)

Tanggal: 22 Juni 2026

Ketua Penguji :

Dr. H. Eko Budi Minarno, M.Pd.
NIP. 19630114199903 1 001

(.....)

Anggota Penguji I :

Maharani Retna Duhita, M.Sc.,
Ph.D., Med.Sc.
NIP. 19880621202012 2 003

(.....)

Anggota Penguji II :

Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul
Muchtaromah., M.Si.
NIP. 19710910200003 2 001

(.....)

Anggota Penguji III :

Dr. Kiptiyah, M.Si.
NIP. 19731005200212 2 003

(.....)

Mengesahkan,
Ketua Program Studi



Dr. Dwi Suheriyanto, M.P.
NIP. 19740325 200312 1 001

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah dengan rasa syukur dipanjatkan kepada Allah SWT yang telah mencurahkan rahmat-Nya dalam kelancaran penulisan tesis ini. Sehingga dengan ini penulis mempersembahkannya kepada:

1. Keluarga kecilku, Istriku Emy Laily Masruroh, S.Hum., yang selalu memberikan dukungan dalam segala hal, khususnya kedua anakku Avisena Muhammad Kurniananta dan Erythrina Maiza Kurniananta yang selalu menemani dalam suka duka.
2. Segenap keluarga besar Penulis, khususnya Almh. Ibu Siti Afifah, Bapak Sahiful dan Ibu Maestri selaku orang tua, serta ayah ibu mertua yang senantiasa selalu memanjatkan doa akan selesainya penulisan tesis ini.
3. Segenap Civitas Akademika MBI Amanatul Ummah Pacet, Khususnya Gus Dr. H. Muhammad Ilyas, Lc.MA. Karena telah memberikan kesempatan juga bantuan biaya Pendidikan bagi saya. Sehingga saya dapat menuntaskan proses penelitian dan perkuliahan saya dengan baik.
4. Tidak lupa pula kepada seluruh bapak ibu dosen magister biologi yang telah membantu kelancaran studi saya. Semoga bapak ibu selalu dirahmati Allah SWT dalam setiap langkah kehidupan. Aamiin Yaa Rabbal Alamin

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andri Imam Setiawan
NIM : 240602210003
Program Studi : Magister Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Studi Etnoveteriner dan *Network Pharmacology* Tumbuhan Obat Retensi Plasenta Pada Ternak Sapi Di Kabupaten Mojokerto

menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar Pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tesis ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi akademik maupun hukum atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 Juni 2026

Yang membuat pernyataan,




Andri Imam Setiawan
NIM. 240602210003

HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS

Tesis ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan dengan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan.

MOTTO

“Khairunnas anfa'uhum linnas”

"Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia lainnya"

(HR. Ahmad dan Thabrani)

وَعَسَىٰ أَنْ تَكْرَهُوا شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ ۖ وَعَسَىٰ أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا وَهُوَ شَرٌّ لَّكُمْ
وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ ٢١٦

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal itu baik bagimu dan boleh jadi kamu menyukai sesuatu, padahal itu buruk bagimu. Allah mengetahui, sedangkan kamu tidak mengetahui”

QS. AL-BAQARAH (2) : 216

STUDI ETNOVETERINER DAN *NETWORK PHARMACOLOGY* TUMBUHAN OBAT RETENSI PLASENTA PADA TERNAK SAPI DI KABUPATEN MOJOKERTO

Andri Imam Setiawan, Bayyinatul Muchtaromah, Kiptiyah

Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains Dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Retensi plasenta merupakan gangguan reproduksi multifaktorial yang dapat menurunkan produktivitas ternak sapi. Di Kabupaten Mojokerto, khususnya Kecamatan Pacet, Trawas, dan Gondang, praktik etnoveteriner berbasis tumbuhan obat masih digunakan peternak sebagai pengobatan alternatif. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi tumbuhan obat yang digunakan masyarakat serta memprediksi mekanisme molekuler senyawa aktif dari tumbuhan terpilih melalui pendekatan *network pharmacology*. Penelitian ini merupakan studi deskriptif-eksploratif. Data etnoveteriner diperoleh melalui *in-depth interview* terhadap 35 responden, meliputi jenis tumbuhan, bagian yang digunakan, cara pemanfaatan, sumber perolehan, dan *Fidelity Level* (FL). Spesies dengan nilai FL tertinggi dipilih sebagai kandidat utama analisis *in silico*, sehingga kajian *network pharmacology* diarahkan pada tumbuhan yang paling disepakati masyarakat untuk penanganan retensi plasenta. Analisis dilakukan menggunakan SwissADME, SwissTargetPrediction, GeneCards, UniProt, STRING, Gene Ontology, KEGG pathway, dan BLASTp untuk validasi homologi terhadap sapi (*Bos taurus*). Hasil penelitian menunjukkan empat spesies digunakan, yaitu bambu apus (*Gigantochloa apus*), nangka (*Artocarpus heterophyllus*), waru (*Hibiscus tiliaceus*), dan pisang hijau (*Musa acuminata*). Bagian dominan yang dimanfaatkan adalah daun (90,38%), diberikan langsung sebagai pakan (100%), dengan sumber utama dari lingkungan liar (58,18%). Nilai FL tertinggi terdapat pada *G. apus* (74,29%), sehingga daun bambu apus dipilih sebagai fokus analisis *network pharmacology*. Senyawa aktif seperti linoleic acid, capric acid, ethyl linoleate, dan stearic acid diprediksi berinteraksi dengan IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG. Target tersebut berkaitan dengan Toll-like receptor, NF- κ B, dan IL-17 signaling pathway yang berperan dalam regulasi inflamasi, respons imun, metabolisme lipid, dan reproduksi. Temuan ini menunjukkan bahwa *G. apus* berpotensi bekerja melalui mekanisme *multi-compound–multi-target–multi-pathway* dalam modulasi retensi plasenta pada sapi.

Kata kunci: Etnoveteriner, Retensi plasenta, *Network pharmacology*, *Gigantochloa apus*, Kabupaten Mojokerto

ETHNOVETERINARY STUDY AND NETWORK PHARMACOLOGY OF MEDICINAL PLANTS FOR RETAINED PLACENTA IN CATTLE IN MOJOKERTO REGENCY

Andri Imam Setiawan, Bayyinatul Muchtaromah, Kiptiyah

Master Program in Biology, Faculty of Science and Technology
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRACT

Retained placenta is a multifactorial reproductive disorder that can reduce cattle productivity. In Mojokerto Regency, particularly in Pacet, Trawas, and Gondang Districts, ethnoveterinary practices using medicinal plants are still applied by farmers as an alternative treatment. This study aimed to identify medicinal plants used by the local community and to predict the molecular mechanisms of active compounds from the selected plant using a network pharmacology approach. This research was a descriptive-exploratory study. Ethnoveterinary data were collected through in-depth interviews with 35 respondents, covering plant species, plant parts used, methods of utilization, sources of acquisition, and Fidelity Level (FL). The species with the highest FL value was selected as the main candidate for further in silico analysis, thereby directing the network pharmacology study toward the plant most strongly agreed upon by the community for retained placenta management. The analysis was conducted using SwissADME, SwissTargetPrediction, GeneCards, UniProt, STRING, Gene Ontology, KEGG pathway, and BLASTp for homology validation against cattle (*Bos taurus*). The results showed that four plant species were used: apus bamboo (*Gigantochloa apus*), jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*), sea hibiscus (*Hibiscus tiliaceus*), and green banana (*Musa acuminata*). The most commonly used plant part was leaves (90.38%), which were administered directly as feed (100%), with the main source being wild plants from the surrounding environment (58.18%). The highest FL value was found in *G. apus* (74.29%); therefore, apus bamboo leaves were selected as the focus of the network pharmacology analysis. Active compounds such as linoleic acid, capric acid, ethyl linoleate, and stearic acid were predicted to interact with IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, and PPARG. These targets are associated with the Toll-like receptor, NF- κ B, and IL-17 signaling pathways, which play roles in regulating inflammation, immune response, lipid metabolism, and reproduction. These findings indicate that *G. apus* may act through a multi-compound–multi-target–multi-pathway mechanism in modulating retained placenta in cattle.

Keywords : Ethnoveterinary, Retained placenta, Network pharmacology, *Gigantochloa apus*, Mojokerto regency.

رأسة الإيثنوبيطرية و علم الشبكات الدوانية للنباتات الطبية المستخدمة في علاج احتباس المشيمة في الأبقار في محافظة موجوكيرتو

أندري إمام سيتياوان، باييناتول مختارمة، كيبتيية

كلية العلوم والتكنولوجيا، برنامج ماجستير علم، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج
الأحياء

ملخص البحث

يُعد احتباس المشيمة في الأبقار اضطرابًا تناسليًا متعدد العوامل يؤدي إلى انخفاض إنتاجية الماشية وكفاءة يُ التكاثُر. في منطقة موجوكيرتو، وخاصة في مقاطعات باتشيت وتراواس وغوندانغ، لا تزال الممارسات العرقية البيطرية القائمة على النباتات الطبية مستخدمة من قبل المربين كنهج بديل. ومع ذلك، لا تزال الدراسات التي تدمج المعرفة العرقية البيطرية المحلية مع منهجية علم الأدوية الشبكي لتوضيح الآليات الجزيئية المحتملة لاحتباس المشيمة في الأبقار محدودة. هدفت هذه الدراسة إلى تحديد النباتات الطبية المستخدمة في الطب البيطري الشعبي والتنبؤ بالآليات الجزيئية المحتملة لمركباتها الفعالة باستخدام منهج علم الأدوية الشبكي اعتمد هذا البحث علي دراسة وصفية استكشافية، حيث جُمعت البيانات العرقية البيطرية من خلال مقابلات معمقة مع 35 مبحوثًا. شمل التحليل أنواع النباتات، والأجزاء المستخدمة، وطرق الاستعمال، ومصادر كما أُجري التحليل الحاسوبي باستخدام أدوات (Fidelity Level - FL) الحصول عليها، ومستوى الثقة Gene و تحليل STRING و UniProt و GeneCards و SwissTargetPrediction و SwissADME أظهرت النتائج *Bos taurus* للتحقق من التشابه مع BLASTp إضافة إلى KEGG و مسار Gene Ontology وأوراق الجاك، (*Gigantochloa apus*) استخدام أربعة أنواع رئيسية من النباتات، وهي الخيزران أبوس والموز، (*Hibiscus tiliaceus*) وأوراق الخطمي البحري، (*Artocarpus heterophyllus*) فروت وكان الجزء الأكثر استخدامًا هو الأوراق بنسبة (90.38%)، حيث تُعطى (*Musa acuminata*) الأخضر جميعها كعلف (100%)، مع الحصول عليها غالبًا من البساتين البرية (58.18%). وسُجل أعلى مستوى ثقة بنسبة (74.29%)، مما يدل على أعلى إجماع في الاستخدام. وأظهر تحليل علم الأدوية *G. apus* في نبات الشبكي أن المركبات الفعالة مثل حمض اللينوليك، حمض الكابريك، إيثيل لينولييك، وحمض الستيريك قد وتشمل المسارات PPARG و ESR1 و PTGS2 و CXCL8 و IL6 تتفاعل مع أهداف رئيسية تشمل والتي ترتبط بتنظيم الاستجابات، IL-17 و مسار NF-κB و مسار Toll-like المعنية مسارات مستقبلات الالتهابية والمناعية في العمليات التناسلية. وتشير هذه النتائج إلى آلية متعددة المركبات والأهداف والمسارات قد تكون ذات صلة بتنظيم العمليات الالتهابية المرتبطة باحتباس المشيمة في الأبقار.

الكلمات المفتاحية: الطب البيطري الشعبي، علم الأدوية الشبكي، احتباس المشيمة، مقاطعة موجوكيرتو
Gigantochloa apus.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT. yang telah memberikan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Studi Etnoveteriner dan *Network Pharmacology* Tumbuhan Obat Retensi Plasenta Pada Ternak Sapi Di Kabupaten Mojokerto” secara tepat waktu. Sholawat serta salam, tak lupa dihaturkan pada baginda tercinta yaitu Nabi Muhammad SAW. yang kita nantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Penulis mengucapkan terima kasih pada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini baik dalam bentuk bimbingan, pikiran, motivasi, tenaga maupun doa. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nur Diana, M.Si., CAHRM., CRMP., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Agus Mulyono, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Dwi Suheriyanto, M.P. selaku Ketua Program Studi Magister Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
4. Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku pembimbing I sekaligus dosen wali dan Dr. Kiptiyah, M.Si. selaku pembimbing II yang telah membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan keikhlasan dalam meluangkan waktu untuk membimbing penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
5. Rekan-rekan seperjuangan Magister Biologi Angkatan 2024, terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama perkuliahan hingga proses penyusunan tesis ini.
6. Teman-teman Best Team ELVOZTHERN (Fahri Yiputra, Rafi Rizqi, Rehan Zaki, Kevin Maulana, Ahmad Nizar), terima kasih banyak telah membantu dalam proses pencarian data serta kebersamaan dalam proses penyusunan tesis ini.
7. Teman-teman kontrakan *home sweet home* (fahmi aulia, fahmi yaksya, Farhan fithon, ilham akbar, alil Khalili), terima kasih banyak telah membantu memberikan bantuan fasilitas tempat tinggal serta kebersamaan dalam proses perkuliahan serta penyusunan tesis ini.
8. Seluruh pihak yang mungkin penulis luput untuk disebutkan, yang membantu dan memberikan doa terbaiknya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Semoga kasih sayang Allah SWT tercurahkan kepada semuanya. Dalam penulisan tesis ini tentulah masih terdapat kekurangan namun penulis berharap ada ilmu yang bisa didapat serta bermanfaat bagi pembaca dan penulis.

Aamiin Allahumma Aamiin

Malang, 16 Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS	vi
MOTTO	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
ملخص البحث	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Batasan Masalah	8
1.5 Manfaat	9
BAB II	10
TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Sapi dalam Perspektif Islam sebagai Hewan Ternak	10
2.2 Retensi Plasenta pada Sapi.....	14
2.2.1 Pengertian Retensi Plasenta.....	14
2.2.2 Fisiologi Pelepasan Plasenta pada Sapi	15
2.2.2.1 Fisiologi Pelepasan Plasenta Normal pada Sapi	15
2.2.2.2 Perubahan Fisiologis pada Retensi Plasenta	16
2.2.3 Patofisiologi dan Faktor Risiko Retensi Plasenta pada Sapi	17
2.2.3.1 Gangguan Kontraksi Uterus.....	17
2.2.3.2 Gangguan Degradasi Jaringan Ikat Plasenta.....	18
2.2.3.3 Peran Sistem Imun dan Inflamasi	18
2.2.3.4 Faktor Risiko Retensi Plasenta pada Sapi.....	20
2.2.4 Dampak Retensi Plasenta terhadap Produktivitas Sapi	23
2.3 Penanganan Retensi Plasenta pada Sapi	24

2.4	Pendekatan Etnoveteriner sebagai Alternatif Penanganan Retensi Plasenta pada Sapi	26
2.5	Tumbuhan Obat yang digunakan dalam Penanganan Retensi Plasenta	30
2.6	Studi In Silico (Network Pharmacology)	32
2.7	Deskripsi Wilayah Penelitian	35
2.7.1	Deskripsi Demografis	35
2.7.2	Deskripsi Geografis	37
2.8	Kerangka Konseptual	39
2.9	Uraian Kerangka Konseptual	40
BAB III.....		42
METODE PENELITIAN		42
3.1	Jenis Penelitian	42
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3	Penelitian Tahap I (Etnoveteriner)	42
3.3.1	Alat dan Bahan Penelitian Etnoveteriner	42
3.3.2	Populasi dan Sampel Penelitian Etnoveteriner	43
3.3.3	Instrumen Penelitian Etnovetriner	44
3.3.4	Prosedur Penelitian Etnovetriner	44
3.4	Analisis Data Penelitian Etnoveteriner	46
3.5	Penelitian Tahap II (<i>In Silico</i>)	48
3.5.1	Alat dan Bahan Penelitian Uji <i>In Silico</i>	48
3.5.2	Prosedur Penelitian <i>In silico</i>	51
3.5.3	Analisis Data <i>In Silico</i>	56
BAB IV		58
HASIL DAN PEMBAHASAN		58
4.1	Jenis Tumbuhan Obat yang Digunakan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto	58
4.1	Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi	61
4.2	Cara Pemanfaatan Tumbuhan Obat sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi	65
4.3	Cara Perolehan dan Tindakan Konservasi Tumbuhan Obat	68
4.4	Analisis <i>Fidelity Level</i> (FL) Tumbuhan Etnoveteriner pada Penanganan Retensi Plasenta Sapi	72
4.5	Identifikasi Senyawa Bioaktif Bambu apus	74
4.6	Evaluasi Karakteristik Fisikokimia dan Farmakokinetik Senyawa Bioaktif Bambu Apus	79
4.7	Prediksi dan Validasi Target Protein Senyawa Bambu apus	85
4.7.1	Prediksi Target Protein Menggunakan Swiss Target Prediction	86
4.8.2	Validasi UniProt	90

4.8.3	Validasi ChEMBL dan DrugBank.....	93
4.9	Identifikasi Target Molekuler Retensi Plasenta	99
4.10	Identifikasi Target Bersama (Overlapping Targets) antara Senyawa Aktif dan Retensi Plasenta	104
4.11	Analisis Protein–Protein Interaction (PPI).....	107
4.11.1	Hasil Analisis Jaringan PPI menggunakan STRING dan Cytoscape	107
4.11.2	Hasil Identifikasi Hub Protein menggunakan cytoHubba	111
4.12	Analisis Gene Ontology (GO)	115
4.12.1	Biological Process	115
4.12.2	Molecular Function	119
4.12.3	Cellular Component	122
4.13	Analisis Jalur Biologis (KEGG) Enrichment.....	125
4.14	Validasi Homologi Protein Target Bos taurus menggunakan BLASTP	128
4.15	Prediksi Mekanisme Kerja Multi-Compound, Multi-Target, dan Multi-Pathway Bambu Apus terhadap Retensi Plasenta pada Sapi	132
4.16	Tinjauan Hasil Penelitian dalam Perspektif Al-Quran.....	134
BAB V		138
PENUTUP.....		138
5.1	Kesimpulan	138
5.2	Saran	140
DAFTAR PUSTAKA.....		141

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Data Etnoveteriner tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta pada sapi di Kabupaten Mojokerto.....	44
3.2. Perhitungan Fidelity Level.....	47
4.1 Jenis Tumbuhan yang Digunakan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	58
4.2 Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	62
4.3 Cara Pemanfaatan Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	65
4.4 Cara Perolehan dan Upaya Konservasi Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	68
4.5 Nilai <i>Fidelity Level</i> (FL) Tumbuhan Etnoveteriner untuk Penanganan Retensi Plasenta pada Sapi.....	72
4.6.1 Klasifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Daun Bambu apus.....	75
4.7.1. Hasil Farmakokinetik Senyawa Bambu apus yang Lolos Seleksi.....	79
4.7.2. Hasil Evaluasi Druglikeness Senyawa Bambu apus yang Lolos Seleksi...	82
4.8.1. Target Protein Representatif Hasil Prediksi <i>Swiss Target Prediction</i> dari Senyawa Aktif Bambu apus (<i>Gigantochloa apus</i>).....	87
4.8.2 Hasil Validasi Protein Target Senyawa Aktif Bambu apus Menggunakan Basis Data UniProt.....	91
4.8.3 Hasil Validasi Protein Target Menggunakan Basis Data ChEMBL dan DrugBank.....	94
4.9. Protein target yang terkait dengan retensi plasenta hasil identifikasi melalui basis data GeneCards.....	100
4.11.1 Nilai centrality protein dalam jaringan PPI.....	110
4.14 Hasil Validasi Homologi Protein Target pada <i>Bos taurus</i> Menggunakan BLASTP.....	130

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Peta wilayah Kabupaten Mojokerto	37
4.2 Persentase Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	63
4.4 Persentase Cara Perolehan Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	70
4.6 Persentase Senyawa Golongan Metabolit Sekunder pada Daun Bambu apus.....	77
4.10 Diagram Venn hasil analisis overlapping targets.....	105
4.11.1 Visualisasi Jaringan Protein–Protein Interaction (PPI) menggunakan STRING dan Cytoscape.....	108
4.11.2. Hasil identifikasi hub protein menggunakan cytoHubba.....	111
4.12.1 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Biological Process pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO.....	116
4.12.2 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Molecular Function pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO.....	119
4.12.3 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Cellular Component pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO.....	123
4.13 Hasil analisis pengayaan jalur KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pada lima hub gene (Homo sapiens) menggunakan ShinyGO.....	126
4.14 Hasil analisis pengayaan jalur KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pada lima hub gene (Bos taurus) menggunakan ShinyGO.....	131

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Pedoman Wawancara Etnoveteriner Tumbuhan Obat Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto.....	160
Lampiran 2 Data Perhitungan Persentase Etnoveteriner.....	162
Lampiran 3 Daftar Jenis Tumbuhan Hasil Studi Etnoveteriner.....	163
Lampiran 4 Daftar Protein Target Dari Swiss Target Dari Bambu Apus.....	164
Lampiran 5 Daftar Protein Target Retensi Plasenta Sapi Dari Genecard Database.....	169
Lampiran 6 Daftar Protein Hasil Validasi Uniport Id, ChEMBL Serta Drug Bank.....	173
Lampiran 7 Dokumentasi Kegiatan Wawancara Dan Observasi Dengan Masyarakat Kabupaten Mojokerto.....	193

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hewan ternak merupakan salah satu karunia Allah SWT yang memiliki banyak manfaat bagi kehidupan manusia, baik sebagai sumber pangan, sarana penunjang ekonomi, maupun bagian dari keberlanjutan kehidupan sosial masyarakat. Dalam Al-Qur'an, pemanfaatan ternak dijelaskan dalam Surah Yasin ayat 71–73 sebagai bentuk nikmat dan amanah yang diberikan Allah kepada manusia. Sebagaimana firman Allah SWT berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا أَنَّا خَلَقْنَا لَهُمْ مِمَّا عَمِلَتْ أَيْدِينَا أَنْعَمًا فَهُمْ لَهَا مَالِكُونَ ٧١

“Dan tidakkah mereka melihat bahwa Kami telah menciptakan hewan ternak untuk mereka, yaitu sebagian dari apa yang telah Kami ciptakan dengan kekuasaan Kami, lalu mereka menguasainya ?”

وَدَلَّلْنَاهَا لَهُمْ فَمِنْهَا رَكُوبُهُمْ وَمِنْهَا يَأْكُلُونَ ٧٢

“Dan Kami menundukkannya (hewan-hewan itu) untuk mereka; lalu sebagiannya untuk menjadi tunggangan mereka dan sebagian untuk mereka makan.”

وَلَهُمْ فِيهَا مَنَافِعُ وَمَشَارِبٌ ۖ أَفَلَا يَشْكُرُونَ ٧٣

“Dan mereka memperoleh berbagai manfaat dan minuman darinya. Maka mengapa mereka tidak bersyukur?”

Ayat tersebut menunjukkan bahwa ternak bukan hanya memiliki nilai ekonomi, tetapi juga merupakan bagian dari sistem kehidupan yang menunjang kesejahteraan manusia. Tafsir Atabik (2017) menjelaskan bahwa ayat tersebut mengandung pesan syukur atas karunia Allah berupa hewan ternak karena memberikan manfaat dalam aspek pangan, transportasi, dan kesejahteraan ekonomi masyarakat. Oleh karena itu, pemanfaatan ternak perlu disertai tanggung jawab manusia dalam menjaga kesehatan dan kesejahteraan hewan agar manfaat yang diperoleh dapat berlangsung secara berkelanjutan.

Sejalan dengan perspektif tersebut, kajian ilmiah modern juga menegaskan bahwa ternak sapi memiliki peran strategis dalam mendukung ketahanan pangan dan pembangunan ekonomi masyarakat. Subsektor peternakan merupakan bagian penting dari sektor pertanian yang berkontribusi signifikan terhadap pertumbuhan ekonomi nasional. Berdasarkan analisis Produk Domestik Bruto (PDB), subsektor peternakan menyumbang sekitar 1,5% terhadap sektor pertanian dan menjadi salah satu pendorong pembangunan wilayah melalui pemanfaatan sumber daya alam, sumber daya manusia, serta sistem budidaya berkelanjutan (Hajirin dkk., 2020). Selain sebagai sumber protein hewani, peternakan sapi juga berperan dalam meningkatkan pendapatan masyarakat pedesaan melalui sistem integrasi tanaman–ternak yang mendukung efisiensi produksi dan keberlanjutan lingkungan (Paruliana, Muntheb, & Halohoc, 2019; Widianingrum & Septio, 2023; Wattiaux, 2023).

Meskipun memiliki peran penting dalam mendukung ketahanan pangan dan ekonomi masyarakat, produktivitas ternak sapi sangat dipengaruhi oleh efisiensi reproduksi. Salah satu gangguan reproduksi yang sering menjadi kendala pada sapi potong maupun sapi perah adalah retensi plasenta. Retensi plasenta merupakan kondisi kegagalan pengeluaran membran fetal atau selaput janin setelah proses kelahiran. Pada kondisi normal, plasenta sapi umumnya dapat keluar dalam waktu kurang dari 6–8 jam pascapartus, sedangkan retensi plasenta terjadi apabila plasenta tidak keluar dalam waktu 12 hingga 24 jam setelah kelahiran (Qu et al., 2014). Kondisi ini menyebabkan involusi uterus terganggu dan meningkatkan risiko infeksi reproduksi pada ternak.

Retensi plasenta menjadi salah satu masalah reproduksi yang penting karena berdampak langsung terhadap performa reproduksi dan produktivitas ternak. Gangguan ini dapat menyebabkan metritis, infertilitas, penurunan produksi susu maupun bobot badan, peningkatan angka seleksi ternak, serta kerugian ekonomi akibat meningkatnya biaya pengobatan dan perawatan (Tucho & Ahmed, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi retensi plasenta masih cukup tinggi di berbagai wilayah. Penelitian di Kabupaten Sleman, Yogyakarta, melaporkan prevalensi retensi plasenta pada sapi potong sebesar 9,74% dengan faktor risiko berupa jumlah kelahiran, riwayat abortus, dan distokia (Sadewo &

Prihatno, 2023). Penelitian di Desa Sandingrowo, Kecamatan Soko, Kabupaten Tuban, menunjukkan prevalensi sebesar 4,5% selama periode Januari–Juli 2024 (Romadhon, 2025), sedangkan penelitian di Tulungagung mencatat prevalensi mencapai 19,91% dengan faktor risiko meliputi usia induk, kualitas pakan, dan paparan sinar matahari (Rohmah et al., 2023).

Selain di Indonesia, kasus retensi plasenta juga dilaporkan di berbagai negara. Penelitian pada sapi perah menunjukkan prevalensi retensi plasenta berkisar antara 4–18% dari total kelahiran dan umumnya berkaitan dengan infeksi reproduksi serta defisiensi selenium dan vitamin E (Cahyo et al., 2021). Di Brasil, infeksi *Anaplasma marginale* diketahui meningkatkan risiko retensi plasenta pada sapi Holstein (Souza et al., 2022), sedangkan penelitian di Rumania melaporkan prevalensi sebesar 13% terutama pada sapi berusia lebih dari tujuh tahun (Ioniță et al., 2021). Faktor lain seperti distokia, hipokalsemia, dan penanganan partus yang tidak higienis juga dilaporkan berkontribusi terhadap kejadian retensi plasenta (Rahma et al., 2023). Data tersebut menunjukkan bahwa retensi plasenta masih menjadi tantangan serius dalam sistem peternakan modern dan memerlukan penanganan yang tepat untuk menjaga produktivitas ternak.

Penanganan retensi plasenta pada sapi umumnya dilakukan melalui pendekatan medis veteriner berupa pemberian antibiotik, hormon oksitosin, maupun pengeluaran plasenta secara manual. Penggunaan antibiotik bertujuan mencegah infeksi sekunder, sedangkan oksitosin digunakan untuk membantu kontraksi uterus dan mempercepat pelepasan plasenta. Pada beberapa kasus, dilakukan *manual removal* dengan menarik jaringan plasenta secara hati-hati untuk mengurangi risiko komplikasi. Penanganan kasus retensi plasenta pada sapi Bali di Riau dilakukan melalui metode pengeluaran plasenta secara manual yang diikuti pemberian antibiotik Vet-Oxy LA dan multivitamin Biodin secara intramuskular (Alfitriah, 2024). Penanganan serupa juga dilakukan di KPS Kunak Bogor dengan pemberian antibiotik colibact bolus intrauterus dan Vet-Oxy intramuskular (Deswanto, 2022).

Meskipun metode medis veteriner cukup banyak digunakan, pendekatan tersebut masih memiliki beberapa keterbatasan seperti biaya pengobatan yang relatif tinggi, risiko residu obat pada produk ternak, potensi resistensi antibiotik,

serta keterbatasan akses layanan kesehatan hewan pada peternak kecil di pedesaan. Oleh karena itu, masyarakat peternak di berbagai daerah masih mempertahankan praktik pengobatan tradisional berbasis tumbuhan obat atau etnoveteriner sebagai alternatif penanganan gangguan reproduksi ternak.

Etnoveteriner merupakan pengetahuan dan praktik pengobatan hewan tradisional yang berkembang di masyarakat dan diwariskan secara turun-temurun. Praktik ini memanfaatkan sumber daya lokal, terutama tanaman obat, untuk menjaga kesehatan ternak dan mengatasi berbagai penyakit reproduksi maupun infeksi. Pendekatan etnoveteriner memiliki beberapa keunggulan, antara lain bahan mudah diperoleh, biaya relatif murah, mudah diaplikasikan oleh peternak, serta lebih ramah lingkungan karena minim residu kimia. Selain itu, praktik etnoveteriner juga menjadi bagian dari kearifan lokal yang mencerminkan pengalaman empiris masyarakat dalam pengelolaan kesehatan ternak.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa praktik etnoveteriner masih digunakan di banyak negara untuk menangani gangguan reproduksi termasuk retensi plasenta. Di British Columbia, Kanada, peternak memanfaatkan *Alchemilla vulgaris* dan *Hedera helix* untuk membantu kontraksi uterus dan mempercepat pengeluaran plasenta (Lans, 2007). Di Ethiopia, tanaman seperti *Vernonia amygdalina*, *Plumbago zeylanica*, dan *Bryophyllum pinnatum* digunakan karena dipercaya memiliki aktivitas antibakteri dan uterotonik (Abdisa, 2018). Penelitian di India juga melaporkan penggunaan *Azadirachta indica*, *Calotropis gigantea*, *Curcuma longa*, dan *Zingiber officinale* untuk membantu pelepasan plasenta dan mencegah infeksi uterus (Mishra, 2015). Selain itu, formula herbal tradisional Tiongkok seperti *Guixiong Yimu San* dilaporkan efektif dalam mencegah retensi plasenta pada sapi (Cui et al., 2024).

Praktik etnoveteriner juga berkembang di Indonesia, salah satunya di Kabupaten Mojokerto, Provinsi Jawa Timur. Kabupaten Mojokerto dikenal sebagai wilayah agraris dengan populasi ternak sapi yang cukup tinggi, terutama di Kecamatan Pacet, Trawas, dan Gondang. Data Badan Pusat Statistik Kabupaten Mojokerto tahun 2025 menunjukkan bahwa populasi sapi potong mencapai 36.259 ekor, sedangkan sapi perah mencapai 1.371 ekor (BPS Mojokerto, 2025). Tingginya populasi ternak tersebut menunjukkan besarnya aktivitas peternakan di

wilayah ini sekaligus meningkatkan risiko terjadinya gangguan reproduksi seperti retensi plasenta, terutama pada sistem pemeliharaan tradisional.

Selain memiliki potensi peternakan yang besar, wilayah Mojokerto juga memiliki keanekaragaman hayati yang mendukung pemanfaatan tanaman obat tradisional. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa sebagian peternak di Kecamatan Pacet masih mempraktikkan pengobatan etnoveteriner menggunakan tanaman lokal untuk menangani retensi plasenta pada sapi. Beberapa tumbuhan yang digunakan antara lain daun bambu apus, daun waru, daun nangka, dan buah pisang hijau muda. Namun demikian, praktik pengobatan tradisional tersebut hingga saat ini belum terdokumentasi dan teridentifikasi secara ilmiah dengan baik, baik terkait jenis tanaman yang digunakan maupun dasar farmakologisnya.

Sebagian besar penelitian etnoveteriner yang telah dilakukan sebelumnya masih berfokus pada identifikasi jenis tumbuhan obat, bagian tanaman yang digunakan, serta cara pengolahan dan pemberiannya kepada ternak. Kajian-kajian tersebut umumnya masih bersifat deskriptif dan belum banyak menjelaskan hubungan antara senyawa bioaktif tumbuhan dengan mekanisme molekuler yang berperan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Padahal, tumbuhan obat diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi farmakologis terhadap sistem reproduksi, seperti flavonoid, saponin, terpenoid, tannin, alkaloid, dan cyclotides. Kondisi ini menunjukkan bahwa kajian etnoveteriner terkait retensi plasenta masih memerlukan pendekatan ilmiah yang lebih komprehensif untuk menjelaskan interaksi biologis senyawa aktif tanaman terhadap target molekuler yang terlibat dalam kontraksi uterus, inflamasi, dan pelepasan plasenta.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dan terpenoid dapat menstimulasi pembentukan prostaglandin yang berperan dalam kontraksi uterus, sedangkan saponin membantu meningkatkan kontraktilitas otot uterus melalui peningkatan permeabilitas ion kalsium. Cyclotides juga dilaporkan memiliki aktivitas menyerupai oksitosin yang mampu memicu kontraksi ritmis miometrium sehingga membantu proses pelepasan plasenta (Chimbwali et al., 2022; Nabatanzi et al., 2024; Kanji, 2022; Abdisa, 2018; Moreki et al., 2012; Gruber & O'Brien, 2011). Selain itu, beberapa senyawa fitokimia seperti genistein, prunetin, dan

kaempferol diketahui memiliki aktivitas estrogenik yang berpotensi memperkuat respons uterus terhadap oksitosin dan prostaglandin (Bello et al., 2024; Guo et al., 2012). Meskipun demikian, hubungan antara senyawa bioaktif tanaman obat dengan target biologis retensi plasenta pada sapi masih belum banyak dikaji secara sistematis.

Untuk menjembatani pengetahuan etnoveteriner dan pendekatan ilmiah modern, diperlukan metode yang mampu mengungkap mekanisme biologis dari pemanfaatan tumbuhan obat secara komprehensif. Network pharmacology merupakan pendekatan sistem biologi yang menganalisis interaksi multi-senyawa (multi-compound), multi-target (multi-target), dan multi-jalur biologis (multi-pathway), sehingga sesuai untuk kajian obat herbal dengan komposisi kompleks. Pendekatan ini memungkinkan prediksi interaksi senyawa aktif tumbuhan dengan protein target serta jalur pensinyalan yang berperan dalam proses inflamasi, kontraksi uterus, dan pelepasan plasenta pada kasus retensi plasenta sapi.

Meskipun *network pharmacology* telah banyak digunakan dalam studi *ethnopharmacology*, namun penerapannya pada konteks etnoveteriner lokal yang terintegrasi dengan data lapangan berbasis Fidelity Level masih terbatas. Selain itu, sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada eksplorasi tanaman obat atau analisis farmakologi umum tanpa mengaitkan secara spesifik mekanisme molekuler terhadap penyakit reproduksi pada ternak, khususnya retensi plasenta pada sapi. Lebih lanjut, belum banyak studi yang mengintegrasikan data etnoveteriner masyarakat peternak di wilayah spesifik seperti Kabupaten Mojokerto dengan analisis *network pharmacology* untuk mengidentifikasi mekanisme kerja senyawa aktif secara sistematis.

Oleh karena itu, penelitian ini menawarkan kebaruan dalam integrasi data etnoveteriner berbasis masyarakat peternak sapi di Kabupaten Mojokerto yang diprioritaskan melalui analisis Fidelity Level dengan pendekatan *network pharmacology* untuk mengungkap mekanisme molekuler tumbuhan obat terhadap retensi plasenta pada sapi. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan obat veteriner berbasis bahan alam yang lebih rasional, sekaligus memperkuat dasar ilmiah pemanfaatan kearifan lokal dalam praktik peternakan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apa saja jenis tumbuhan obat yang digunakan sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto?
2. Apa saja organ tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto?
3. Bagaimana cara pemanfaatan tumbuhan obat sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto?
4. Bagaimana cara perolehan tumbuhan obat sebagai alternatif pengobatan penyakit reproduksi pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto?
5. Senyawa apa saja yang terdapat pada tumbuhan obat hasil etnoveteriner dalam menangani retensi plasenta?
6. Apa saja target molekuler dan jalur biologis pada retensi plasenta?
7. Bagaimana mekanisme kerja tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta sapi ditinjau dari pendekatan *network pharmacology*

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menginventarisasi jenis tumbuhan obat yang digunakan untuk alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto.
2. Mengidentifikasi organ tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto.
3. Mengeksplorasi cara pemanfaatan tumbuhan obat sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto.

4. Mengeksplorasi cara perolehan dan tindakan konservasi tumbuhan obat sebagai alternatif pengobatan penyakit retensi plasenta pada sapi oleh masyarakat di Kabupaten Mojokerto.
5. Mengidentifikasi senyawa bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan obat hasil etnoveteriner yang digunakan untuk menangani retensi plasenta pada sapi.
6. Menganalisis target molekuler dan jalur biologis yang berhubungan dengan retensi plasenta melalui pendekatan *network pharmacology*.
7. Menganalisis mekanisme kerja tumbuhan obat hasil etnoveteriner dalam penanganan retensi plasenta pada sapi berdasarkan interaksi senyawa, target molekuler, dan jalur biologis menggunakan pendekatan *network pharmacology*.

1.4 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini antara lain:

1. Penelitian dilaksanakan di Kecamatan Pacet, Kecamatan Trawas, dan Kecamatan Gondang yang termasuk dalam wilayah administratif Kabupaten Mojokerto, Provinsi Jawa Timur.
2. Penelitian difokuskan pada inventarisasi tumbuhan obat yang dimanfaatkan masyarakat sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi.
3. Pengumpulan data etnoveteriner dilakukan melalui wawancara dan observasi terhadap peternak, tokoh masyarakat, serta paramedis veteriner yang memiliki pengetahuan mengenai pengobatan tradisional ternak berbasis tumbuhan obat.
4. Parameter penelitian meliputi jenis tumbuhan obat, organ tumbuhan yang dimanfaatkan, cara pemanfaatan, cara perolehan, serta upaya konservasi tumbuhan obat.
5. Identifikasi senyawa bioaktif dilakukan berdasarkan database kimia daring dan literatur ilmiah, tanpa dilakukan uji fitokimia.
6. Analisis *network pharmacology* dibatasi pada identifikasi senyawa aktif, target molekuler, dan jalur biologis yang berkaitan dengan retensi plasenta.

7. Analisis jaringan interaksi dibatasi pada hubungan antara senyawa bioaktif, target molekuler, dan jalur biologis berdasarkan data yang tersedia pada database dan perangkat lunak bioinformatika yang digunakan.
8. Target biologis penelitian difokuskan pada retensi plasenta pada sapi dengan pendekatan homologi gen dan protein berbasis data manusia (*Homo sapiens*) yang tersedia pada database.
9. Penelitian ini tidak mencakup pengujian *in vitro*, *in vivo*, analisis toksisitas, formulasi obat, maupun penentuan dosis dan keamanan penggunaan tumbuhan obat secara eksperimental.

1.5 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Manfaat Teoretis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai praktik etnoveteriner masyarakat Kabupaten Mojokerto dalam pemanfaatan dan pelestarian tumbuhan obat untuk penanganan retensi plasenta pada sapi. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi dan dasar pengembangan penelitian lanjutan di bidang etnoveteriner, farmakologi veteriner, dan network pharmacology berbasis bahan alam.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa bioaktif, target molekuler, dan jalur biologis tumbuhan obat yang digunakan sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi. Hasil penelitian juga diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan obat veteriner herbal yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan serta mendukung pelestarian kearifan lokal masyarakat peternak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sapi dalam Perspektif Islam sebagai Hewan Ternak

Sapi merupakan salah satu hewan ternak yang memperoleh perhatian khusus dalam ajaran Islam. Di dalam Al-Qur'an, sapi termasuk ke dalam kelompok *an 'ām*, yaitu hewan ternak yang diciptakan Allah SWT sebagai salah satu nikmat bagi kehidupan manusia (Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an, 2012). Keistimewaan sapi bahkan tercermin dari diabadikannya nama *Al-Baqarah* (sapi betina) sebagai nama surah terpanjang dalam Al-Qur'an yang memuat berbagai hukum syariat, kisah umat terdahulu, serta nilai-nilai akidah dan moral (Ibad, 2025).

Penyebutan tersebut menunjukkan bahwa sapi bukan sekadar hewan ternak yang bernilai ekonomis, tetapi juga memiliki makna edukatif, spiritual, dan historis dalam kehidupan manusia. Dalam perspektif Islam, seluruh hewan ternak merupakan bagian dari makhluk Allah yang memiliki kehidupan dan fungsi ekologis masing-masing. Oleh karena itu, manusia sebagai khalifah di bumi berkewajiban memanfaatkan hewan secara bijaksana, penuh kasih sayang, serta memperhatikan kesejahteraannya sebagai bentuk tanggung jawab terhadap amanah yang telah diberikan Allah SWT (Surtinah & Yasser, 2024). Penjelasan mengenai penciptaan, penundukan, dan berbagai manfaat hewan ternak tersebut ditegaskan dalam firman Allah SWT pada QS. Yā-Sīn ayat 71–73 berikut.

أَوَلَمْ يَرَوْا أَنَّا خَلَقْنَا لَهُمْ مِمَّا عَمِلَتْ أَيْدِينَا أَنْعَمًا فَهُمْ لَهَا مَالِكُونَ ٧١

“Dan tidaklah mereka melihat bahwa Kami telah menciptakan hewan ternak untuk mereka, yaitu sebagian dari apa yang telah Kami ciptakan dengan kekuasaan Kami, lalu mereka menguasainya?”

وَدَلَّلْنَاهَا لَهُمْ فَمِنْهَا رَكُوبُهُمْ وَمِنْهَا يَأْكُلُونَ ٧٢

“Dan Kami menundukkannya (hewan-hewan itu) untuk mereka; lalu sebagiannya untuk menjadi tunggangan mereka dan sebagian untuk mereka makan.”

وَلَهُمْ فِيهَا مَنَافِعُ وَمَشَارِبٌ ۖ أَفَلَا يَشْكُرُونَ ٧٣

“Dan mereka memperoleh berbagai manfaat dan minuman darinya. Maka mengapa mereka tidak bersyukur?”

Sebagaimana dijelaskan dalam ayat tersebut, Allah SWT menciptakan berbagai jenis hewan ternak, seperti sapi, unta, kambing, kuda, bighal, keledai, hingga gajah sebagai bukti kekuasaan dan keesaan-Nya (Zuhri, 2018; Atabik, 2017). Tafsir ayat tersebut menjelaskan bahwa hewan-hewan tersebut ditundukkan sehingga dapat dipelihara, digiring, ditunggangi, serta dimanfaatkan tenaganya oleh manusia meskipun secara fisik memiliki ukuran dan kekuatan yang lebih besar. Selain itu, Allah juga menjadikan hewan ternak sebagai sumber berbagai kebutuhan hidup, mulai dari daging, susu, lemak, kulit, bulu, hingga hasil ikutan lainnya yang bermanfaat bagi kehidupan manusia (Zuhri, 2018; Atabik, 2017).

Oleh karena itu, pemanfaatan hewan ternak dalam Islam tidak hanya dimaknai sebagai bentuk pemenuhan kebutuhan hidup, tetapi juga sebagai amanah yang harus disertai rasa syukur dan tanggung jawab moral terhadap kesejahteraan hewan. Salah satu bentuk nikmat Allah yang secara khusus dijelaskan dalam Al-Qur'an adalah proses terbentuknya susu sebagai hasil fisiologis yang memberikan manfaat besar bagi kesehatan manusia sebagaimana dijelaskan dalam QS. An-Nahl ayat 66 berikut.

وَإِنَّ لَكُمْ فِي الْأَنْعَامِ لَعِبْرَةً ۚ نُسْقِيكُمْ مِمَّا فِي بُطُونِهِ مِنْ بَيْنِ فَرْثٍ وَدَمٍ لَبًّا
خَالِصًا سَائِغًا لِلشُّرْبِ ۚ

“ Sesungguhnya pada hewan ternak itu benar-benar terdapat pelajaran bagi kamu. Kami memberi kamu minum dari sebagian apa yang ada dalam perutnya, dari antara kotoran dan darah (berupa) susu murni yang mudah ditelan oleh orang-orang yang meminumnya”

Ayat tersebut menjelaskan salah satu kemukjizatan ilmiah Al-Qur'an mengenai proses terbentuknya susu yang keluar dari antara kotoran dan darah sebagai minuman yang bersih, murni, dan mudah dicerna (Asyafa dkk., 2024). Penjelasan ini sejalan dengan ilmu fisiologi modern yang menerangkan bahwa zat-zat hasil pencernaan diserap ke dalam aliran darah, kemudian diproses oleh sel sekretori pada kelenjar ambing menjadi susu yang kaya protein, lemak, vitamin, mineral, dan berbagai komponen bioaktif lainnya (Zakiyyah, 2021).

Kandungan nutrisi tersebut menjadikan susu sapi sebagai salah satu bahan pangan yang berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan, serta pemeliharaan kesehatan manusia. Bahkan Rasulullah SAW menganjurkan

konsumsi susu sebagai salah satu makanan yang memiliki manfaat bagi kesehatan sehingga ayat ini menunjukkan keselarasan antara wahyu dan perkembangan ilmu pengetahuan modern (Zakiyyah, 2021; Asyafa dkk., 2024). Selain menjelaskan manfaat biologis sapi, Al-Qur'an juga menghadirkan sapi sebagai bagian dari kisah yang sarat dengan nilai keimanan dan pendidikan karakter melalui peristiwa yang diabadikan dalam QS. Al-Baqarah ayat 67,68,73 berikut.

وَإِذْ قَالَ مُوسَىٰ لِقَوْمِهِ إِنَّ اللَّهَ يَأْمُرُكُمْ أَنْ تَذْبَحُوا بَقَرَةً ۖ قَالُوا أَتَتَّخِذُنَا هُزُوًا ۖ قَالَ أَعُوذُ بِاللَّهِ أَنْ أَكُونَ مِنَ الْجَاهِلِينَ ٦٧

“Dan (ingatlah) ketika Musa berkata kepada kaumnya, "Allah memerintahkan kamu agar menyembelih seekor sapi betina." Mereka bertanya, "Apakah engkau akan menjadikan kami sebagai ejekan?" Dia (Musa) menjawab, "Aku berlindung kepada Allah agar tidak menjadi orang-orang yang bodoh”

قَالُوا ادْعُ لَنَا رَبَّكَ يُبَيِّنْ لَنَا مَا هِيَ ۖ قَالَ إِنَّهُ يَقُولُ إِنَّهَا بَقَرَةٌ لَا فَارِضٌ وَلَا بِكْرٌ ۖ عَوَانٌ بَيْنَ ذَلِكَ ۖ فَافْعَلُوا مَا تُؤْمَرُونَ ٦٨

“Mereka berkata, "Mohonkanlah kepada Tuhanmu untuk kami agar Dia menjelaskan kepada kami tentang (sapi betina) itu." Dia (Musa) menjawab, "Dia (Allah) berfirman, bahwa sapi betina itu tidak tua dan tidak muda, (tetapi) pertengahan antara itu. Maka kerjakanlah apa yang diperintahkan kepadamu!"

فَقُلْنَا اضْرِبُوهُ بِبَعْضِهَا ۖ كَذَلِكَ يُحْيِي اللَّهُ الْمَوْتَىٰ ۖ وَيُرِيكُمْ آيَاتِهِ لَعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ

٧٣

“Lalu Kami berfirman, "Pukullah (mayat) itu dengan bagian dari (sapi) itu!" Demikianlah Allah menghidupkan (orang) yang telah mati, dan Dia memperlihatkan kepadamu tanda-tanda (kekuasaan-Nya) agar kamu mengerti”

Kisah penyembelihan sapi pada masa Nabi Musa AS merupakan salah satu pelajaran penting yang menunjukkan bahwa sapi tidak hanya memiliki nilai ekonomi, tetapi juga nilai spiritual dan edukatif. Menurut Ibad (2025), perintah Allah kepada Bani Israil untuk menyembelih seekor sapi merupakan ujian keimanan dan ketaatan yang bertujuan menghilangkan sifat materialistis serta kebiasaan menyembah selain Allah. Shihab (2016) menjelaskan bahwa melalui peristiwa tersebut Allah juga memperlihatkan kekuasaan-Nya dalam menghidupkan kembali orang yang telah meninggal sebagai bukti adanya hari

kebangkitan. Dengan demikian, kisah sapi dalam Surah Al-Baqarah mengajarkan bahwa manusia harus mendahulukan ketaatan kepada Allah dibandingkan kepentingan duniawi serta menjadikan hewan sebagai sarana mengambil pelajaran, bukan sekadar objek pemanfaatan (Surtinah & Yasser, 2024). Nilai-nilai tersebut kemudian semakin memperkuat pandangan Islam bahwa pemanfaatan sapi harus diiringi dengan pemahaman terhadap karakteristik biologisnya agar manfaat yang diberikan dapat dioptimalkan secara bertanggung jawab.

Secara biologis, sapi merupakan hewan ruminansia yang memiliki sistem pencernaan kompleks sehingga mampu mengonversi hijauan berserat menjadi sumber protein hewani berkualitas tinggi berupa daging dan susu (Ali, 2020). Kemampuan biologis tersebut menjadikan sapi sebagai salah satu ternak utama dalam mendukung ketahanan pangan. Selain itu, Al-Qur'an juga mengisyaratkan pentingnya mempelajari makhluk hidup yang diciptakan berpasang-pasangan sebagai bagian dari upaya menjaga kelangsungan reproduksi, keseimbangan populasi, dan kelestarian alam (Firmania, 2023). Keragaman bentuk tubuh, warna, suara, maupun sifat genetis sapi merupakan tanda kebesaran Allah yang mendorong manusia untuk terus mengembangkan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang peternakan, reproduksi, genetika, dan kesehatan hewan (Shihab, 2002; Ali, 2020). Selain memberikan manfaat biologis melalui produk ternaknya, sapi juga memiliki kontribusi yang besar terhadap aspek ekonomi dan keberlanjutan lingkungan.

Usaha peternakan sapi terbukti mampu meningkatkan pendapatan rumah tangga peternak, memperkuat perekonomian pedesaan, serta membuka berbagai peluang usaha berbasis peternakan (Dewi dkk., 2025). Tidak hanya menghasilkan daging dan susu, limbah ternak sapi juga dapat dimanfaatkan sebagai pupuk organik maupun sumber energi alternatif berupa biogas sehingga mendukung konsep pertanian berkelanjutan. Dalam perspektif hukum Islam, pemanfaatan kotoran sapi sebagai bahan baku biogas diperbolehkan (*mubah*) melalui konsep *istihalah*, yaitu perubahan suatu zat menjadi bentuk baru yang berbeda sifat sehingga memberikan kemaslahatan bagi manusia (Wahyuni, 2010). Oleh karena itu, seluruh potensi yang dimiliki ternak sapi, baik sebagai sumber pangan, penopang ekonomi, maupun penyedia energi terbarukan, merupakan karunia Allah SWT yang harus dimanfaatkan secara bertanggung jawab dengan tetap menjunjung tinggi prinsip

kesejahteraan hewan, kelestarian lingkungan, dan rasa syukur kepada Allah sebagai Pencipta seluruh makhluk.

2.2 Retensi Plasenta pada Sapi

2.2.1 Pengertian Retensi Plasenta

Retensi plasenta atau *retained placenta (RP)* pada sapi perah merupakan salah satu gangguan reproduksi pascapartus yang sering terjadi dan memberikan dampak signifikan terhadap kesehatan serta produktivitas ternak. Retensi plasenta didefinisikan sebagai kegagalan pengeluaran seluruh atau sebagian plasenta dalam waktu 24 jam setelah proses kelahiran. Kondisi ini dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi uterus, memperlambat involusi uterus, serta menimbulkan komplikasi seperti endometritis kronis, degenerasi kistik ovarium, dan piometra. Akibat dari gangguan tersebut adalah penurunan produksi susu, perpanjangan interval beranak, serta penurunan efisiensi reproduksi yang secara langsung berdampak pada performa ekonomi peternakan (Li et al., 2022). Selain itu, retensi plasenta juga dilaporkan memengaruhi sekitar 5–10% dari total kelahiran pada sapi perah dan menjadi penyebab utama gangguan kesuburan pascapartus akibat kolonisasi mikroorganisme yang menimbulkan peradangan serta gangguan keseimbangan hormonal (Jain et al., 2024).

Secara epidemiologis, insidensi retensi plasenta pada sapi perah dilaporkan berkisar antara 4–11%, meskipun angka tersebut dapat meningkat pada ternak dengan kondisi kesehatan yang kurang baik atau manajemen reproduksi yang tidak optimal. Retensi plasenta umumnya terjadi pada periode periparturien dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik infeksius maupun non-infeksius. Faktor predisposisi yang sering dikaitkan antara lain gangguan metabolik, stres oksidatif, kekurangan mineral dan vitamin, gangguan hormonal, serta ketidakseimbangan nutrisi selama masa kebuntingan dan awal laktasi. Gangguan ini juga dapat memicu komplikasi sistemik seperti demam uterus, kehilangan bobot tubuh, penurunan nafsu makan, serta penurunan produksi susu yang signifikan, sehingga menyebabkan kerugian ekonomi yang besar pada peternak (Maletić et al., 2022; Pooja & Kumar, 2023).

Secara fisiologis, plasenta merupakan organ penting yang berperan dalam pertukaran nutrisi dan oksigen antara induk dan janin selama kebuntingan. Pada kondisi normal, plasenta akan terlepas dalam waktu sekitar 8–12 jam setelah kelahiran, namun bila tertahan lebih dari 12-24 jam maka kondisi tersebut dikategorikan sebagai retensi plasenta. Retensi ini menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan mikroorganisme di dalam uterus, yang selanjutnya menimbulkan peradangan, demam, penurunan nafsu makan, kehilangan berat badan, dan penurunan produksi susu. Dalam kasus berat, infeksi dapat berkembang menjadi metritis akut atau bahkan septikemia yang dapat menyebabkan kematian pada hewan (Yusuf, 2016). Oleh karena itu, retensi plasenta dianggap sebagai gangguan reproduksi yang serius karena tidak hanya memengaruhi kesehatan reproduksi pascapartus, tetapi juga berdampak jangka panjang terhadap produktivitas dan efisiensi ekonomi peternakan (Li et al., 2022).

2.2.2 Fisiologi Pelepasan Plasenta pada Sapi

2.2.2.1 Fisiologi Pelepasan Plasenta Normal pada Sapi

Secara fisiologis, pelepasan plasenta pada sapi merupakan proses yang berlangsung secara terkoordinasi melalui interaksi mekanisme hormonal, imunologis, mekanik, dan molekuler setelah pedet dilahirkan. Pada sapi normal, plasenta umumnya akan keluar dalam waktu 3–8 jam setelah partus sebagai hasil dari pemisahan kotiledon fetal dari karunkula maternal secara alami (Abdisa, 2018). Keberhasilan proses ini bergantung pada koordinasi berbagai faktor biologis yang bekerja secara sinergis sehingga pelepasan plasenta berlangsung sempurna.

Menjelang kelahiran, aktivasi poros hipotalamus–pituitari–adrenal (*hypothalamic–pituitary–adrenal axis*) pada janin menyebabkan peningkatan sekresi kortisol. Peningkatan kortisol merangsang sintesis prostaglandin $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) dan estrogen ($E2$), disertai penurunan kadar progesteron ($P4$). Kombinasi perubahan hormonal tersebut meningkatkan kontraktilitas miometrium, meningkatkan sensitivitas uterus terhadap oksitosin, serta merangsang sekresi relaksin yang membantu relaksasi serviks dan ligamen pelvis sehingga proses pengeluaran fetus maupun plasenta dapat berlangsung secara fisiologis (Sakatani et al., 2024).

Selain perubahan hormonal, pelepasan plasenta normal juga melibatkan perubahan sistem imun. Menjelang partus terjadi peningkatan ekspresi *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I pada jaringan plasenta sehingga jaringan fetal mulai dikenali sebagai benda asing oleh sistem imun maternal. Kondisi ini memicu infiltrasi makrofag dan neutrofil serta pelepasan berbagai sitokin yang berperan dalam memulai proses pemisahan jaringan plasenta dari dinding uterus (Sakatani et al., 2024).

Pada tingkat jaringan, pemisahan kotiledon dan karunkula berlangsung melalui degradasi matriks ekstraseluler yang dimediasi oleh enzim kolagenase dan *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-2 dan MMP-9. Aktivitas enzim tersebut menyebabkan perombakan serabut kolagen pada daerah perlekatan plasenta sehingga hubungan antara jaringan maternal dan fetal menjadi semakin longgar. Penurunan kadar serotonin menjelang partus turut meningkatkan aktivitas MMP sehingga proses degradasi kolagen berlangsung lebih efektif dan mendukung pelepasan plasenta secara sempurna (Abdisa, 2018).

Selain itu, pelepasan plasenta normal juga melibatkan proses apoptosis fisiologis pada sel trofoblas. Proses ini dikendalikan oleh keseimbangan ekspresi gen proapoptotik, seperti *FAS*, dan gen antiapoptotik, seperti *BCL2*. Peningkatan ekspresi *FAS* disertai penurunan ekspresi *BCL2* mengaktifkan jalur *caspase cascade* yang menyebabkan kematian sel trofoblas secara terprogram sehingga ikatan antara kotiledon dan karunkula dapat terlepas secara fisiologis (Attupuram et al., 2016).

2.2.2.2 Perubahan Fisiologis pada Retensi Plasenta

Retensi plasenta terjadi apabila plasenta tidak dapat keluar secara sempurna dalam waktu lebih dari 12–24 jam setelah partus akibat terganggunya mekanisme fisiologis pelepasan plasenta (Abdisa, 2018). Gangguan tersebut dapat terjadi pada berbagai jalur biologis, meliputi regulasi hormonal, respon imun, degradasi matriks ekstraseluler, maupun apoptosis sel trofoblas sehingga menyebabkan kotiledon tetap melekat pada karunkula. Pada kasus retensi plasenta, perubahan hormonal berupa gangguan peningkatan $\text{PGF2}\alpha$ dan estrogen atau masih tingginya kadar progesteron menyebabkan kontraksi uterus menjadi kurang optimal sehingga kemampuan uterus untuk mengeluarkan plasenta menurun (Sakatani et al., 2024).

Kondisi ini sering disertai penurunan sensitivitas uterus terhadap oksitosin sehingga proses ekspulsi plasenta menjadi tidak efektif.

Dari aspek imunologis, retensi plasenta juga dikaitkan dengan terganggunya aktivasi sistem imun maternal. Penurunan aktivitas makrofag dan neutrofil menyebabkan proses pengenalan jaringan fetal sebagai benda asing menjadi tidak optimal. Akibatnya, pelepasan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-8 (IL-8) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), menjadi tidak seimbang sehingga proses pemisahan kotiledon dan karunkula berjalan lambat (Attupuram et al., 2016). Gangguan tersebut selanjutnya berdampak pada aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP-2 dan MMP-9). Penurunan aktivitas kedua enzim ini menyebabkan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler pada daerah perlekatan plasenta tidak berlangsung secara optimal sehingga hubungan antara jaringan maternal dan fetal tetap kuat (Abdisa, 2018; Attupuram et al., 2016).

Selain itu, retensi plasenta juga berkaitan dengan ketidakseimbangan regulasi apoptosis. Penurunan ekspresi *FAS* atau peningkatan ekspresi *BCL2* akan menghambat terjadinya apoptosis sel trofoblas sehingga pemisahan jaringan plasenta menjadi terhambat. Akibatnya, plasenta tetap melekat pada karunkula meskipun proses kelahiran telah selesai (Attupuram et al., 2016).

2.2.3 Patofisiologi dan Faktor Risiko Retensi Plasenta pada Sapi

2.2.3.1 Gangguan Kontraksi Uterus

Salah satu mekanisme utama yang berperan dalam pelepasan plasenta adalah kontraksi miometrium yang berfungsi membantu ekspulsi plasenta setelah pedet lahir. Kontraksi uterus dipengaruhi oleh perubahan hormonal menjelang partus, yaitu meningkatnya kadar prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) dan estradiol disertai penurunan kadar progesteron. Kombinasi perubahan hormonal tersebut meningkatkan kontraktilitas miometrium sehingga pelepasan plasenta berlangsung secara optimal. Sebaliknya, pada kasus retensi plasenta terjadi ketidakseimbangan hormonal berupa tingginya kadar progesteron dan kortisol yang tidak diikuti peningkatan estradiol maupun PGF $_{2\alpha}$ sehingga kontraksi uterus menjadi lemah dan proses pengeluaran plasenta tidak berlangsung secara sempurna (Attupuram et al., 2016).

Selain itu, sintesis prostaglandin juga dipengaruhi oleh aktivitas enzim prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2/COX-2) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin selama proses inflamasi dan partus. Perubahan ekspresi PTGS2 dapat menyebabkan produksi $\text{PGF}_{2\alpha}$ menurun sehingga kontraksi uterus berkurang dan pelepasan plasenta menjadi terhambat. Sebaliknya, peningkatan prostaglandin E_2 (PGE_2) yang lebih dominan dibandingkan $\text{PGF}_{2\alpha}$ pada jaringan alantochorion menyebabkan kemampuan kontraksi uterus semakin menurun (Beagley et al., 2010).

2.2.3.2 Gangguan Degradasi Jaringan Ikat Plasenta

Selain kontraksi uterus, keberhasilan pelepasan plasenta juga bergantung pada degradasi jaringan ikat yang menghubungkan kotiledon fetal dengan karunkula maternal. Proses ini dimediasi oleh aktivitas enzim kolagenase dan *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-2 dan MMP-9, yang berfungsi mendegradasi kolagen serta matriks ekstraseluler pada daerah perlekatan plasenta (Patel & Parmar, 2016). Penurunan aktivitas kedua enzim tersebut menyebabkan jaringan ikat tetap utuh sehingga pemisahan kotiledon dan karunkula menjadi terhambat.

Pada tingkat molekuler, proses tersebut juga dipengaruhi oleh molekul adhesi sel seperti intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) dan platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) yang berperan dalam migrasi leukosit menuju jaringan plasenta. Penurunan ekspresi kedua molekul ini menyebabkan infiltrasi neutrofil menjadi tidak optimal sehingga aktivitas degradasi kolagen ikut menurun (Attupuram et al., 2016). Selain itu, proses apoptosis sel trofoblas yang secara fisiologis membantu pemisahan jaringan plasenta juga mengalami gangguan. Rendahnya ekspresi FAS serta perubahan aktivitas caspase-3 (CASP3) menyebabkan kematian sel terprogram tidak berlangsung secara optimal sehingga hubungan antara jaringan maternal dan fetal tetap bertahan (Patel & Parmar, 2016).

2.2.3.3 Peran Sistem Imun dan Inflamasi

Pelepasan plasenta secara fisiologis tidak hanya bergantung pada kontraksi uterus dan degradasi jaringan ikat, tetapi juga memerlukan respons imun dan inflamasi lokal yang berlangsung secara terkontrol. Menjelang partus, terjadi

infiltrasi makrofag dan neutrofil ke daerah perlekatan kotiledon–karunkula yang diikuti pelepasan berbagai sitokin proinflamasi untuk memfasilitasi degradasi matriks ekstraseluler dan pemisahan jaringan maternal dengan fetal. Pada sapi yang mengalami retensi plasenta, aktivitas kemotaksis dan fagositosis neutrofil dilaporkan menurun sejak satu minggu sebelum hingga setelah partus, sehingga respons inflamasi fisiologis yang diperlukan untuk pelepasan plasenta tidak berlangsung secara optimal (Beagley et al., 2010).

Penurunan fungsi neutrofil tersebut berkaitan erat dengan perubahan ekspresi berbagai mediator inflamasi yang berperan dalam mengatur aktivasi dan rekrutmen sel imun. Di antara mediator tersebut, interleukin-6 (IL6) berfungsi sebagai sitokin proinflamasi yang mengatur aktivasi berbagai sel imun dan respons inflamasi, sedangkan interleukin-8 (IL8/CXCL8) berperan sebagai kemokin utama yang mengarahkan migrasi neutrofil menuju daerah perlekatan plasenta. Disregulasi ekspresi kedua sitokin tersebut menyebabkan infiltrasi leukosit berkurang sehingga pelepasan enzim proteolitik, seperti kolagenase dan *matrix metalloproteinase* (MMP), menjadi tidak optimal. Akibatnya, degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler pada antarmuka kotiledon–karunkula terhambat sehingga proses pelepasan plasenta mengalami kegagalan (Attupuram et al., 2016).

Selain dikendalikan oleh sitokin proinflamasi, respons imun selama pelepasan plasenta juga dipengaruhi oleh berbagai regulator molekuler yang berperan dalam menjaga keseimbangan metabolisme dan aktivitas hormonal pada jaringan reproduksi. Salah satu regulator tersebut adalah peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), yaitu faktor transkripsi yang berfungsi mengatur metabolisme lipid, homeostasis glukosa, diferensiasi sel, serta keseimbangan respons imun selama kebuntingan. Disregulasi PPARG dapat mengganggu homeostasis inflamasi dan fungsi trofoblas sehingga proses pelepasan plasenta menjadi kurang efektif akibat terganggunya jalur metabolisme yang mendukung fungsi jaringan reproduksi (Kasimanickam et al., 2025).

Di sisi lain, estrogen receptor alpha (ESR1) berperan sebagai reseptor utama estrogen yang memediasi aktivitas hormon estrogen pada jaringan uterus, termasuk meningkatkan kontraktilitas miometrium dan mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam respons inflamasi melalui interaksi dengan protein ko-aktivator seperti

nuclear receptor coactivator 1 (NCOA1) dan *FK506 binding protein 5* (FKBP5) (Kasimanickam et al., 2025). Oleh karena itu, gangguan ekspresi ESR1 dapat menurunkan respons uterus terhadap estrogen sehingga kontraksi miometrium, regulasi inflamasi, dan pelepasan plasenta menjadi kurang optimal (Attupuram et al., 2016; Kasimanickam et al., 2025).

Bersama dengan prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, IL6, IL8, PPARG, dan ESR1 membentuk suatu jaringan regulasi molekuler yang saling berinteraksi dalam mengendalikan kontraksi uterus, degradasi matriks ekstraseluler, serta respons imun dan inflamasi selama proses pelepasan plasenta. Perubahan ekspresi maupun aktivitas protein-protein tersebut dapat mengganggu keseimbangan mekanisme fisiologis yang diperlukan untuk pemisahan kotiledon dan karunkula, sehingga meningkatkan risiko terjadinya retensi plasenta (Attupuram et al., 2016; Sheldon, 2015; Kasimanickam et al., 2025).

Dengan demikian, patofisiologi retensi plasenta pada sapi tidak hanya disebabkan oleh kegagalan kontraksi uterus, tetapi merupakan hasil interaksi kompleks antara gangguan degradasi jaringan ikat, perubahan respons imun dan inflamasi, serta disregulasi berbagai protein dan gen yang mengatur pelepasan plasenta. Kompleksitas mekanisme tersebut menunjukkan bahwa retensi plasenta merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan hubungan erat antara jalur hormonal, imunologis, metabolik, dan molekuler. Pemahaman mengenai keterlibatan protein PTGS2, IL6, IL8, PPARG, dan ESR1 menjadi landasan penting dalam pendekatan network pharmacology untuk mengidentifikasi protein target potensial serta menjelaskan mekanisme kerja senyawa bioaktif tanaman obat sebagai kandidat terapi retensi plasenta pada sapi (Beagley et al., 2010; Attupuram et al., 2016; Patel & Parmar, 2016).

2.2.3.4 Faktor Risiko Retensi Plasenta pada Sapi

Retensi plasenta merupakan penyakit dengan etiologi multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi berbagai faktor fisiologis, patologis, nutrisi, maupun manajemen pemeliharaan. Faktor-faktor tersebut dapat mengganggu mekanisme pelepasan plasenta melalui perubahan regulasi hormonal, penurunan fungsi imun, gangguan metabolisme, maupun berkurangnya kontraksi uterus. Oleh karena itu,

identifikasi faktor risiko menjadi langkah penting dalam upaya pencegahan dan pengendalian retensi plasenta pada sapi (Beagley et al., 2010; Attupuram et al., 2016).

a. Faktor Hormonal

Gangguan keseimbangan hormon reproduksi merupakan salah satu penyebab utama retensi plasenta. Menjelang partus normal terjadi peningkatan kadar estrogen dan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) yang diikuti penurunan progesteron sehingga kontraksi uterus dan pelepasan plasenta berlangsung secara optimal. Sebaliknya, pada sapi yang mengalami retensi plasenta, peningkatan progesteron dan kortisol yang tidak diikuti peningkatan estradiol maupun $PGF_{2\alpha}$ menyebabkan kontraksi miometrium melemah serta aktivitas enzim kolagenase menurun sehingga pelepasan plasenta terhambat (Attupuram et al., 2016). Selain itu, perubahan sintesis prostaglandin yang ditandai dengan meningkatnya prostaglandin E_2 (PGE_2) dan menurunnya $PGF_{2\alpha}$ turut memperburuk proses pelepasan plasenta (Beagley et al., 2010).

b. Faktor Infeksi dan Gangguan Imunitas

Infeksi serta penurunan fungsi sistem imun juga berkontribusi terhadap meningkatnya risiko retensi plasenta. Agen infeksi, seperti *Bovine Viral Diarrhea Virus* (BVDV), dapat mengganggu respons imun maternal sehingga proses inflamasi fisiologis yang diperlukan untuk pelepasan plasenta menjadi tidak optimal (Beagley et al., 2010). Selain itu, sapi yang mengalami imunosupresi menunjukkan penurunan kemotaksis dan aktivitas fagositik neutrofil, yang menghambat infiltrasi leukosit ke daerah perlekatan plasenta. Kondisi tersebut menyebabkan aktivitas enzim proteolitik menurun sehingga degradasi kolagen pada antarmuka kotiledon–karunkula menjadi tidak sempurna (Attupuram et al., 2016).

c. Faktor Nutrisi dan Status Metabolik

Kecukupan nutrisi selama masa transisi dan akhir kebuntingan berperan penting dalam mempertahankan fungsi reproduksi dan sistem imun. Defisiensi vitamin E, selenium, serta β -karoten diketahui dapat menurunkan kapasitas antioksidan tubuh, menghambat kemotaksis leukosit, dan mengganggu keseimbangan hormonal yang diperlukan selama proses pelepasan plasenta (Jain et al., 2024; Attupuram et al., 2016). Selain itu, rendahnya aktivitas enzim antioksidan

seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* meningkatkan stres oksidatif yang berdampak pada penurunan produksi estrogen serta gangguan kontraksi uterus (Beagley et al., 2010; Jain et al., 2024).

Kondisi metabolik induk juga memengaruhi kejadian retensi plasenta. Kekurangan energi selama akhir kebuntingan dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang berdampak pada penurunan fungsi imun dan kemampuan uterus dalam melakukan involusi pascapartus. Sapi dengan *body condition score* (BCS) yang rendah dilaporkan memiliki risiko retensi plasenta lebih tinggi dibandingkan sapi dengan kondisi tubuh yang ideal (Alekseevich et al., 2021).

d. Faktor Obstetri dan Manajemen Reproduksi

Beberapa kondisi yang terjadi selama proses kelahiran juga diketahui meningkatkan risiko retensi plasenta. Induksi partus, kebuntingan kembar, distokia, abortus, fetotomi, dan operasi sesar merupakan faktor yang sering dikaitkan dengan kegagalan pelepasan plasenta karena dapat menyebabkan trauma pada uterus maupun edema pada daerah perlekatan kotiledon–karunkula (Attupuram et al., 2016). Trauma jaringan tersebut dapat memicu pelepasan heparin dari sel mast yang berperan sebagai inhibitor alami kolagenase sehingga proses degradasi kolagen dan involusi uterus menjadi lebih lambat (Beagley et al., 2010).

Selain itu, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid, seperti flunixin meglumine, setelah tindakan operasi sesar dilaporkan dapat meningkatkan risiko retensi plasenta akibat penghambatan sintesis prostaglandin yang diperlukan untuk kontraksi uterus dan pelepasan plasenta (Attupuram et al., 2016).

e. Faktor Lingkungan dan Manajemen Pemeliharaan

Faktor lingkungan dan sistem pemeliharaan juga memberikan pengaruh terhadap kejadian retensi plasenta. Kualitas pakan yang rendah selama akhir kebuntingan dapat menyebabkan defisiensi energi dan mineral sehingga mengganggu metabolisme serta menurunkan daya tahan tubuh induk (Alekseevich et al., 2021). Rendahnya suplementasi mineral pada periode pra-partum, terutama pada peternakan rakyat, dilaporkan berhubungan dengan meningkatnya prevalensi retensi plasenta hingga lebih dari 15% (Bernardi et al., 2019).

Selain faktor nutrisi, kondisi kandang yang kurang higienis, tingginya suhu lingkungan, serta stres selama masa transisi juga dapat menekan sistem imun dan

mengganggu keseimbangan hormonal menjelang partus sehingga meningkatkan risiko retensi plasenta (Jain et al., 2024). Oleh karena itu, penerapan manajemen pemeliharaan yang baik, meliputi penyediaan pakan berkualitas, suplementasi mineral yang memadai, pengelolaan lingkungan kandang, serta penanganan partus yang tepat, menjadi komponen penting dalam menurunkan kejadian retensi plasenta pada sapi.

2.2.4 Dampak Retensi Plasenta terhadap Produktivitas Sapi

Retensi plasenta merupakan salah satu gangguan reproduksi pascapartus yang memberikan dampak luas terhadap kesehatan induk, performa reproduksi, produktivitas, hingga efisiensi ekonomi usaha peternakan. Dampak tersebut terjadi akibat tertahannya jaringan plasenta di dalam uterus yang memicu gangguan fisiologis berkelanjutan, sehingga tidak hanya memengaruhi proses pemulihan pascapartus, tetapi juga menurunkan performa reproduksi dan produksi ternak.

Secara fisiologis, tertahannya jaringan plasenta di dalam uterus menyebabkan respons inflamasi yang berlangsung lebih lama sehingga menghambat proses involusi uterus setelah partus. Kondisi ini meningkatkan risiko terjadinya infeksi sekunder, seperti metritis dan endometritis, bahkan pada beberapa kasus dapat berkembang menjadi infeksi sistemik apabila tidak segera ditangani (Tucho & Ahmed, 2017). Peradangan yang berkepanjangan juga menyebabkan gangguan metabolisme pascapartus, menurunkan konsumsi bahan kering (*dry matter intake*), serta memperlambat pemulihan kondisi tubuh induk. Akibatnya, sapi memerlukan waktu lebih lama untuk kembali pada kondisi fisiologis normal sehingga kesehatan reproduksinya ikut terganggu (Tucho & Ahmed, 2017).

Gangguan kesehatan tersebut selanjutnya berdampak terhadap performa reproduksi sapi. Hambatan involusi uterus menyebabkan keterlambatan kembalinya siklus estrus normal sehingga memperpanjang waktu menuju inseminasi pertama setelah beranak (*days to first insemination*). Selain itu, sapi yang mengalami retensi plasenta memiliki nilai *days open*, *calving interval*, dan jumlah layanan per konsepsi (*services per conception*) yang lebih tinggi dibandingkan sapi normal, yang menunjukkan terjadinya penurunan efisiensi reproduksi (Kamel et al., 2022). Penurunan fertilitas tersebut dapat disebabkan oleh gangguan fungsi ovarium maupun infeksi uterus, seperti metritis dan endometritis,

yang memperburuk lingkungan reproduksi sehingga peluang terjadinya kebuntingan menjadi lebih rendah (Kamel et al., 2022).

Selain menurunkan performa reproduksi, retensi plasenta juga berdampak terhadap produktivitas ternak, terutama pada sapi perah. Penurunan konsumsi pakan dan meningkatnya kebutuhan energi untuk proses inflamasi menyebabkan produksi susu menurun, khususnya selama beberapa minggu hingga sekitar 20 minggu pertama masa laktasi (Tucho & Ahmed, 2017). Risiko mastitis sebagai komplikasi pascapartus juga dapat menurunkan kualitas susu sehingga sebagian hasil produksi tidak memenuhi standar pemasaran dan harus dibuang. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kuantitas maupun kualitas produksi susu yang dihasilkan.

Akumulasi berbagai dampak tersebut pada akhirnya menimbulkan kerugian ekonomi yang cukup besar bagi peternak. Kerugian langsung meliputi meningkatnya biaya pemeriksaan veteriner, pengobatan, penggunaan antibiotik maupun hormon reproduksi, serta tambahan tenaga kerja selama penanganan kasus. Sementara itu, kerugian tidak langsung berasal dari penurunan produksi susu, bertambahnya *days open*, meningkatnya jumlah inseminasi yang diperlukan hingga terjadi kebuntingan, memanjangnya *calving interval*, serta meningkatnya risiko *culling* dini akibat gangguan reproduksi berulang (Kamel et al., 2022). Kondisi tersebut menyebabkan efisiensi reproduksi dan produktivitas tahunan peternakan menurun sehingga retensi plasenta menjadi salah satu penyakit reproduksi yang memberikan dampak ekonomi paling besar pada usaha peternakan sapi (Tucho & Ahmed, 2017; Kamel et al., 2022; Kashoma & Ngou, 2021).

2.3 Penanganan Retensi Plasenta pada Sapi

Penanganan retensi plasenta pada sapi bertujuan untuk mempercepat pelepasan membran janin, mencegah infeksi sekunder, mempercepat involusi uterus, serta memulihkan fungsi reproduksi dan produktivitas ternak. Berbagai pendekatan terapi telah dikembangkan, mulai dari terapi medis veteriner berbasis obat-obatan dan tindakan medis hingga pemanfaatan tanaman obat tradisional sebagai terapi pendukung. Pemilihan metode penanganan perlu mempertimbangkan kondisi klinis sapi, tingkat keparahan kasus, serta keamanan

dan efektivitas terapi yang diberikan (Patel & Parmar, 2016; Kashoma & Ngou, 2021).

Pendekatan medis veteriner masih menjadi terapi utama dalam penanganan retensi plasenta. Terapi hormonal menggunakan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) dan oksitosin bertujuan meningkatkan kontraksi miometrium sehingga membantu pelepasan plasenta, sedangkan terapi antibiotik, seperti oksitetrasiklin dan seftiofur, digunakan untuk mencegah maupun mengendalikan infeksi sekunder, seperti metritis dan endometritis (Patel & Parmar, 2016; Ali et al., 2024). Selain itu, pemberian vitamin A, D, E, selenium, kalsium, dan elektrolit berperan memperbaiki status metabolik dan meningkatkan respons imun pascapartus (Bozorovich et al., 2022; Rohmah et al., 2023). Pada beberapa kasus, terapi kolagenase dari *Clostridium histolyticum* maupun tindakan *uterine lavage* juga digunakan untuk membantu pelepasan plasenta dan membersihkan lumen uterus (Kohsari et al., 2025).

Meskipun memberikan manfaat klinis yang cukup baik, terapi medis veteriner masih memiliki beberapa keterbatasan. Penggunaan antibiotik secara berulang berpotensi meningkatkan risiko resistensi antimikroba dan residu obat pada produk peternakan, sedangkan terapi hormonal tidak selalu memberikan respons yang konsisten karena sangat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis induk saat partus (Jain et al., 2024). Tindakan pengeluaran plasenta secara manual juga tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi rutin karena dapat menyebabkan trauma endometrium, memperlambat involusi uterus, meningkatkan risiko infeksi, bahkan menurunkan performa reproduksi pada kebuntingan berikutnya (Patel & Parmar, 2016). Oleh karena itu, terapi medis veteriner memerlukan pertimbangan yang tepat agar manfaat yang diperoleh lebih besar dibandingkan risiko yang ditimbulkan.

Seiring berkembangnya konsep peternakan berkelanjutan, pemanfaatan tanaman obat tradisional (fitoterapi) mulai mendapat perhatian sebagai alternatif maupun terapi pendukung dalam penanganan retensi plasenta. Berbagai tanaman obat dilaporkan mengandung senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, imunomodulator, serta berpotensi meningkatkan kontraksi uterus melalui regulasi berbagai jalur biologis yang

berkaitan dengan pelepasan plasenta. Salah satu formulasi herbal yang telah banyak diteliti adalah *Guixiong Yimu San* (GYS), yang dilaporkan mampu memperbaiki keseimbangan respons imun, meningkatkan mikrosirkulasi uterus, serta mempercepat pelepasan plasenta dan pemulihan reproduksi pascapartus (Cui et al., 2024). Selain itu, terapi ozon intrauterin juga mulai dikembangkan sebagai pendekatan non-antibiotik yang mampu menurunkan jumlah bakteri patogen sekaligus mempercepat regenerasi jaringan endometrium (Kohsari et al., 2025).

Meskipun demikian, pemanfaatan tanaman obat sebagai terapi retensi plasenta masih menghadapi berbagai tantangan. Variasi kandungan metabolit sekunder akibat perbedaan spesies tanaman, lokasi tumbuh, umur panen, serta metode ekstraksi dapat memengaruhi konsistensi efektivitasnya. Selain itu, sebagian besar tanaman obat masih memiliki bukti ilmiah yang terbatas terkait mekanisme molekuler, target protein, dosis optimal, keamanan, maupun efektivitas klinis sehingga pemanfaatannya dalam praktik veteriner modern masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Cui et al., 2024; Kohsari et al., 2025). Di sisi lain, tanaman obat memiliki beberapa keunggulan, antara lain relatif mudah diperoleh, biaya lebih rendah, berpotensi memiliki efek samping yang lebih kecil, serta mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat bekerja secara multitarget (*multi-target therapy*), sehingga sesuai dengan karakteristik retensi plasenta yang bersifat multifaktorial.

2.4 Pendekatan Etnoveteriner sebagai Alternatif Penanganan Retensi

Plasenta pada Sapi

Etnoveteriner merupakan pengetahuan dan praktik pengobatan hewan yang berkembang di masyarakat berdasarkan pengalaman empiris dan diwariskan secara turun-temurun. Pendekatan ini memanfaatkan sumber daya alam lokal, terutama tumbuhan obat, untuk menjaga kesehatan ternak, mencegah penyakit, maupun mengobati berbagai gangguan yang terjadi pada hewan. Pengetahuan tersebut tidak hanya mencakup pemilihan jenis tanaman obat, tetapi juga cara pengolahan, dosis, serta metode pemberiannya yang disesuaikan dengan kondisi ternak dan pengalaman masyarakat setempat (Salamah, 2025).

Pengetahuan etnoveteriner memiliki peran penting dalam mendukung kesehatan ternak, terutama di wilayah pedesaan yang masih memiliki keterbatasan

akses terhadap pelayanan kesehatan hewan. Melalui pengamatan terhadap gejala klinis yang muncul pada ternak, masyarakat mampu mengidentifikasi berbagai penyakit dan menentukan jenis tanaman yang sesuai sebagai terapi tradisional. Selain menjadi alternatif pengobatan, praktik ini juga mencerminkan bentuk pelestarian kearifan lokal yang telah diwariskan antargenerasi dan masih dipertahankan karena dinilai efektif, mudah diterapkan, serta sesuai dengan kondisi sosial ekonomi masyarakat peternak (Salamah, 2025).

Di Indonesia, praktik etnoveteriner masih banyak diterapkan sebagai alternatif maupun pendamping pengobatan veteriner modern. Bagi sebagian besar peternak, penggunaan tanaman obat dipilih karena bahan bakunya mudah diperoleh dari lingkungan sekitar, biaya pengobatannya relatif rendah, serta memiliki khasiat yang diyakini mampu mengatasi berbagai penyakit ternak (Huda & Putri, 2024). Selain itu, penggunaan obat tradisional berbahan alami dinilai lebih aman dibandingkan obat sintesis karena berpotensi meminimalkan residu pada produk peternakan dan membantu menekan risiko terjadinya resistensi antibiotik (Pratiwi et al., 2024).

Pengetahuan tersebut masih dipertahankan di berbagai daerah di Indonesia, seperti Kabupaten Blora, Kabupaten Nganjuk, dan Kabupaten Polewali Mandar, sebagai bagian dari kearifan lokal yang diwariskan secara lisan dari generasi ke generasi (Huda & Putri, 2024; Salamah, 2025; Pratiwi et al., 2024). Masyarakat umumnya mengidentifikasi penyakit berdasarkan perubahan perilaku maupun gejala klinis yang tampak pada ternak, mulai dari gangguan pencernaan, penyakit infeksi, hingga gangguan reproduksi. Beberapa penyakit yang sering ditangani secara tradisional meliputi perut kembung (*bloat*), diare, helminthiasis, penyakit mulut dan kuku (PMK), serta *lumpy skin disease* (LSD) (Salamah, 2025; Huda & Putri, 2024).

Keanekaragaman hayati Indonesia menjadi modal penting dalam pengembangan etnoveteriner karena menyediakan berbagai jenis tumbuhan yang mengandung metabolit sekunder dengan aktivitas biologis tinggi. Berbagai tanaman dari famili Zingiberaceae, Poaceae, dan Musaceae telah lama dimanfaatkan untuk menjaga kesehatan ternak. Tanaman seperti kunyit (*Curcuma longa*), jahe (*Zingiber officinale*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), dan temu

ireng (*Curcuma aeruginosa*) digunakan untuk meningkatkan nafsu makan serta mengatasi gangguan pencernaan dan cacingan (Salamah, 2025). Selain itu, getah pepaya (*Carica papaya* L.) dimanfaatkan sebagai obat cacing karena kandungan enzim papainnya, sedangkan getah jarak pagar (*Jatropha curcas*) digunakan sebagai antidiare berkat aktivitas antimikrobanya (Huda & Putri, 2024). Pengembangan inovasi herbal juga terus dilakukan melalui pemanfaatan bawang putih dan daun kelor sebagai suplemen pakan untuk meningkatkan imunitas ternak (Pratiwi et al., 2024).

Teknik pengolahan tanaman obat dalam praktik etnoveteriner umumnya dilakukan dengan cara yang sederhana sehingga mudah diterapkan oleh peternak. Tanaman dapat direbus, diparut, ditumbuk, diperas, maupun dioleskan secara langsung sesuai tujuan pengobatannya. Sebagai contoh, rimpang temulawak dan kunyit diparut kemudian diperas untuk diambil sarinya sebagai ramuan penanganan perut kembung, sedangkan jahe dan batang serai yang telah ditumbuk digunakan sebagai obat luar untuk mengatasi luka atau keseleo (Salamah, 2025). Di Kabupaten Polewali Mandar, pemanfaatan tanaman obat bahkan telah dikembangkan menjadi suplemen herbal berbentuk pelet sehingga lebih praktis dalam aplikasi dan memudahkan standarisasi dosis pemberian melalui pakan (Pratiwi et al., 2024). Selain memberikan manfaat bagi kesehatan ternak, penerapan etnoveteriner juga berkontribusi terhadap konservasi tanaman obat lokal, efisiensi biaya pengobatan, serta peningkatan kapasitas kelompok tani-ternak dalam memanfaatkan sumber daya hayati secara berkelanjutan (Salamah, 2025; Pratiwi et al., 2024).

Praktik etnoveteriner dalam penanganan gangguan reproduksi ternak tidak hanya berkembang di Indonesia, tetapi juga telah banyak dilaporkan di berbagai negara. Dalam pengobatan tradisional Tiongkok, kombinasi *Angelica sinensis*, *Leonurus japonicus*, *Rehmannia glutinosa*, *Carthamus tinctorius*, dan *Radix Astragali* digunakan dalam bentuk dekokta, tinctura, maupun infus untuk mempercepat pelepasan plasenta dan meningkatkan keberhasilan pemulihan reproduksi pascapersalinan (Zuo et al., 2016; Pérez-León et al., 2024). Selain penggunaan tanaman obat, stimulasi melalui akupunktur pada titik V31–V34 juga dilaporkan mampu meningkatkan kontraksi uterus sehingga membantu pengeluaran plasenta (Pérez-León et al., 2024).

Di Afrika Selatan, Moichwanetse et al. (2020) mendokumentasikan 25 spesies tanaman dari 18 famili yang dimanfaatkan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi, di antaranya *Hypoxis hemerocallidea*, *Drimys sanguinea*, *Peltophorum africanum*, dan *Elephantorrhiza elephantina*. Penelitian lain oleh Mthi dan Rust (2020) menunjukkan bahwa masyarakat Eastern Cape memanfaatkan *Cussonia spicata*, *Salix capensis*, dan *Ficus polita* dalam bentuk rebusan maupun rendaman yang diberikan secara oral kepada sapi setelah melahirkan untuk membantu pelepasan plasenta.

Praktik serupa juga ditemukan di Ethiopia dan India. Abdisa (2018) melaporkan pemanfaatan *Dodonea angustifolia*, *Vernonia amygdalina*, *Ricinus communis*, dan *Momordica* spp. dalam bentuk rebusan maupun serbuk yang dicampur air asin untuk mempercepat pelepasan plasenta. Aktivitas tersebut diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid yang bersifat antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, serta mampu merangsang kontraksi uterus. Sementara itu, Meena et al. (2024) melaporkan penggunaan *Desmostachya bipinnata* dan *Citrus medica* sebagai ramuan tradisional yang diberikan kepada sapi pascapersalinan untuk membantu pengeluaran plasenta.

Berbagai praktik etnoveteriner yang berkembang di Indonesia maupun di berbagai negara menunjukkan bahwa tumbuhan obat memiliki potensi besar sebagai alternatif dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Beragam tanaman yang digunakan secara tradisional diketahui mengandung senyawa bioaktif dengan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, imunomodulator, maupun uterotonik yang berpotensi mendukung mekanisme fisiologis pelepasan plasenta, mempercepat involusi uterus, serta menurunkan risiko infeksi pascapartus (Abdisa, 2018; Zuo et al., 2016; Pérez-León et al., 2024). Meskipun sebagian besar pemanfaatannya masih didasarkan pada pengalaman empiris masyarakat, berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan tumbuhan obat dalam praktik etnoveteriner memiliki dasar ilmiah yang semakin kuat untuk dikembangkan sebagai terapi komplementer yang aman, efektif, dan berkelanjutan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi (Moichwanetse et al., 2020; Meena et al., 2024)..

2.5 Tumbuhan Obat yang digunakan dalam Penanganan Retensi Plasenta

Secara turun-temurun, masyarakat di berbagai wilayah memanfaatkan tumbuhan obat untuk membantu proses persalinan dan mempercepat pelepasan plasenta, baik pada manusia maupun hewan ternak. Pemanfaatan tersebut didasarkan pada kemampuan berbagai tanaman dalam meningkatkan kontraksi uterus, mengurangi peradangan, mencegah infeksi, serta mempercepat pemulihan jaringan reproduksi setelah partus. Berbagai penelitian farmakologi modern menunjukkan bahwa efektivitas tanaman obat tersebut berkaitan dengan aktivitas biologis senyawa aktif yang bekerja pada berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam mekanisme fisiologis pelepasan plasenta (Chimbwali et al., 2022; Nabatanzi et al., 2024).

Salah satu aktivitas farmakologi yang paling penting dalam penanganan retensi plasenta adalah aktivitas uterotonik, yaitu kemampuan meningkatkan kontraksi miometrium sehingga membantu ekspulsi plasenta dari uterus. Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah *Gossypium hirsutum* (kapas), khususnya bagian akar. Ekstrak air akar kapas memiliki aktivitas uterotonik paling kuat dibandingkan ekstrak metanol maupun petroleum eter, ditunjukkan oleh nilai EC_{50} yang rendah dan kemampuan menghasilkan kontraksi uterus yang tinggi. Efek tersebut tidak sepenuhnya dihambat oleh atropin maupun prazosin sehingga diduga bekerja melalui peningkatan sintesis prostaglandin atau peningkatan konsentrasi ion kalsium intraseluler pada otot polos uterus. Temuan ini mendukung penggunaan tradisional akar kapas sebagai ramuan untuk membantu pengeluaran plasenta setelah melahirkan (Chimbwali et al., 2022). Aktivitas serupa juga ditemukan pada *Bidens pilosa*, *Vernonia amygdalina*, *Commelina africana*, *Luffa cylindrica*, dan *Carica papaya*. Beberapa tanaman tersebut mampu meningkatkan amplitudo dan frekuensi kontraksi uterus, memperkuat efek oksitosin maupun prostaglandin $F_{2\alpha}$, serta membantu dilatasi serviks sehingga pelepasan plasenta berlangsung lebih cepat (Nabatanzi et al., 2024).

Selain meningkatkan kontraksi uterus, keberhasilan pelepasan plasenta juga dipengaruhi oleh keseimbangan respons inflamasi dan sistem imun pada daerah perlekatan kotiledon dengan karunkula. Oleh karena itu, tanaman obat yang memiliki aktivitas antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan berpotensi

mendukung proses tersebut. Di Ethiopia, *Dodonaea viscosa* dan *Vernonia amygdalina* telah lama dimanfaatkan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi karena mampu membantu pemulihan uterus setelah partus (Abdisa, 2018). Aktivitas tersebut berkaitan dengan kandungan flavonoid seperti quercetin dan kaempferol yang diketahui mampu menekan produksi sitokin proinflamasi, menghambat aktivasi jalur NF- κ B, mengurangi pembentukan radikal bebas, serta menjaga keseimbangan respons imun selama proses pelepasan plasenta. Dengan demikian, tanaman tersebut tidak hanya membantu kontraksi uterus, tetapi juga mendukung regulasi mediator inflamasi yang berperan dalam pelepasan plasenta, seperti IL6, IL8, dan PTGS2.

Aktivitas antioksidan juga berperan penting karena stres oksidatif yang tinggi pada periode peripartum dapat menghambat kontraksi uterus, memperlambat degradasi jaringan ikat, serta meningkatkan risiko retensi plasenta. Berbagai senyawa bioaktif dari tanaman obat dilaporkan mampu meningkatkan kapasitas antioksidan seluler sehingga melindungi jaringan uterus dari kerusakan oksidatif. Selain itu, beberapa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, dan genistein diketahui memiliki aktivitas fitoestrogen yang dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER α /ESR1), meningkatkan sensitivitas uterus terhadap oksitosin dan prostaglandin, serta membantu mempertahankan kontraktilitas miometrium menjelang dan setelah partus (Bello et al., 2024; Guo et al., 2012). Aktivitas ini menjadi penting karena gangguan jalur estrogen diketahui berkontribusi terhadap terjadinya retensi plasenta akibat menurunnya kontraksi uterus.

Selain mengendalikan inflamasi, tanaman obat juga berpotensi mendukung proses remodeling jaringan plasenta yang merupakan tahapan penting dalam pelepasan plasenta secara fisiologis. Pelepasan plasenta memerlukan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler pada daerah perlekatan kotiledon–karunkula melalui aktivitas enzim *matrix metalloproteinase* (MMP). Beberapa flavonoid dan terpenoid diketahui mampu memodulasi jalur PI3K/Akt, MAPK, dan TGF- β sehingga meningkatkan aktivitas MMP-2 dan MMP-9, mempercepat degradasi kolagen, serta mendukung pemulihan jaringan endometrium setelah partus (Tunon et al., 2009; Zulkefli et al., 2023). Dengan demikian, aktivitas farmakologis tanaman obat tidak hanya terbatas pada stimulasi kontraksi uterus, tetapi juga

membantu proses pemisahan plasenta melalui mekanisme molekuler yang mendukung remodeling jaringan.

Retensi plasenta juga sering diikuti infeksi sekunder seperti metritis dan endometritis sehingga aktivitas antimikroba menjadi salah satu aspek penting dalam pemanfaatan tanaman obat. Berbagai penelitian melaporkan penggunaan *Pterocarpus africanum*, *Vitex doniana*, *Curcuma longa*, *Tribulus terrestris*, dan *Aloe tenuior* sebagai obat tradisional untuk membantu pengeluaran plasenta sekaligus menjaga kesehatan saluran reproduksi pascapartus (Moreki et al., 2012). Selain menghasilkan efek uterotonik, beberapa tanaman tersebut juga memiliki aktivitas antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada uterus sehingga membantu menurunkan risiko komplikasi infeksi selama masa nifas. Kombinasi aktivitas uterotonik dan antimikroba tersebut menjadikan tanaman obat tidak hanya berperan dalam mempercepat pelepasan plasenta, tetapi juga mendukung proses penyembuhan uterus secara menyeluruh.

Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa potensi tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta tidak hanya ditentukan oleh keberadaan metabolit sekundernya, melainkan terutama oleh aktivitas farmakologis yang dihasilkan. Aktivitas uterotonik berperan meningkatkan kontraksi miometrium untuk membantu ekspulsi plasenta, sedangkan aktivitas antiinflamasi, imunomodulator, antioksidan, dan antimikroba berkontribusi menjaga keseimbangan proses inflamasi fisiologis, mempercepat remodeling jaringan uterus, serta mencegah komplikasi infeksi pascapartus. Oleh karena itu, tumbuhan obat berpotensi menjadi sumber kandidat senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan sebagai terapi komplementer dalam penanganan retensi plasenta pada sapi, terutama karena mampu bekerja pada berbagai mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya gangguan tersebut (Chimbwali et al., 2022; Nabatanzi et al., 2024; Abdisa, 2018; Moreki et al., 2012; Gruber & O'Brien, 2011).

2.6 Studi In Silico (Network Pharmacology)

Network pharmacology merupakan pendekatan multidisipliner yang mengintegrasikan biologi sistem, bioinformatika, farmakologi, dan kimia komputasi untuk menjelaskan mekanisme kerja obat secara komprehensif melalui analisis hubungan antara senyawa aktif, target molekuler, dan jalur biologis.

Berbeda dengan paradigma terapi medis veteriner *one drug–one target*, network pharmacology mengadopsi konsep *multi-compound*, *multi-target*, *multi-pathway*, sehingga lebih mampu menggambarkan mekanisme kerja obat herbal yang umumnya mengandung berbagai senyawa bioaktif dengan target molekuler yang saling berinteraksi (Li, 2021; Wang et al., 2022; Ahmad et al., 2022). Pendekatan ini memanfaatkan berbagai basis data biologis seperti GeneCards, UniProt, STRING, DisGeNET, dan KEGG yang dikombinasikan dengan perangkat lunak analisis jaringan, seperti Cytoscape, untuk membangun jaringan protein-protein (*protein-protein interaction*, PPI), mengidentifikasi *hub genes*, serta mengevaluasi jalur biologis yang berperan dalam suatu penyakit (Ahmad et al., 2022; Li, 2021).

Penerapan network pharmacology telah banyak digunakan untuk mengungkap mekanisme molekuler tanaman obat pada berbagai penyakit, termasuk gangguan reproduksi. Penelitian Yang et al. (2022) menunjukkan bahwa *He's Yangchao Formula* bekerja melalui mekanisme multitarget dengan mengidentifikasi beberapa *hub genes* utama, seperti ESR1, IL6, AKT1, dan PTGS2, yang berperan dalam regulasi hormon reproduksi, inflamasi, serta kelangsungan hidup sel ovarium. Analisis KEGG pada penelitian tersebut mengungkap keterlibatan jalur PI3K-Akt, MAPK, dan jalur inflamasi yang berperan dalam mempertahankan fungsi ovarium melalui penekanan ekspresi IL6 serta peningkatan ekspresi ESR1. Hasil tersebut menunjukkan bahwa efek terapeutik tanaman obat tidak bergantung pada satu target tunggal, melainkan melalui modulasi beberapa jalur biologis yang saling berhubungan (Yang et al., 2022).

Temuan serupa dilaporkan oleh Xie et al. (2022), yang menggunakan pendekatan network pharmacology dan analisis transkriptom untuk mengevaluasi mekanisme *Wenshenyang Recipe* pada infertilitas. Analisis jaringan PPI mengidentifikasi IL6 sebagai salah satu *hub gene* utama yang berperan dalam regulasi respons inflamasi reproduksi, sedangkan analisis transkriptom menunjukkan perubahan ekspresi IL18 setelah pemberian terapi herbal. Selain itu, jalur yang diperkaya meliputi cytokine-cytokine receptor interaction, TNF signaling pathway, dan PI3K-Akt signaling pathway, yang berperan dalam pengaturan inflamasi, homeostasis imun, serta fungsi reproduksi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula herbal mampu memperbaiki gangguan reproduksi

melalui regulasi simultan terhadap sistem hormonal dan respons imun (Xie et al., 2022).

Pendekatan serupa juga diterapkan oleh Wu et al. (2022) pada penyakit endometriosis yang memiliki karakteristik inflamasi kronis dan bergantung pada regulasi hormon estrogen. Penelitian tersebut mengidentifikasi PTGS2 (COX-2), ESR1, ESR2, CXCL8 (IL8), CCL2, dan VEGFA sebagai target molekuler utama dalam jaringan PPI. Analisis pengayaan menunjukkan bahwa jalur TNF signaling, NF- κ B signaling, PI3K-Akt signaling, dan HIF-1 signaling merupakan jalur biologis yang paling berperan dalam mengatur inflamasi, angiogenesis, apoptosis, dan remodeling jaringan. Modulasi terhadap gen-gen tersebut oleh senyawa bioaktif herbal berkontribusi terhadap penurunan respons inflamasi sekaligus memperbaiki keseimbangan hormonal pada jaringan reproduksi (Wu et al., 2022).

Pada penyakit lain yang melibatkan inflamasi kronis, Hu et al. (2020) menunjukkan bahwa network pharmacology mampu mengidentifikasi jalur AGE-RAGE signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, dan TNF signaling pathway sebagai mekanisme utama yang menghubungkan stres oksidatif dengan peningkatan ekspresi IL6, PTGS2, NOS2, dan berbagai mediator inflamasi lainnya. Aktivasi jalur tersebut memicu produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan homeostasis seluler. Temuan tersebut memperlihatkan bahwa pendekatan network pharmacology mampu menjelaskan hubungan antara inflamasi, stres oksidatif, dan perubahan ekspresi gen pada berbagai kondisi patologis (Hu et al., 2020).

Selain itu, Ding et al. (2022) melaporkan bahwa analisis topologi jaringan pada ekstrak daun *Hawthorn* berhasil mengidentifikasi IL6 dan PTGS2 sebagai *hub genes* dengan nilai *degree* tertinggi. Analisis KEGG menunjukkan bahwa jalur NF- κ B signaling pathway, TNF signaling pathway, dan cytokine-cytokine receptor interaction merupakan jalur biologis utama yang dimodulasi oleh senyawa aktif tanaman. Jalur-jalur tersebut berperan dalam mengendalikan produksi sitokin proinflamasi, biosintesis prostaglandin, serta regulasi respons imun, sehingga menunjukkan bahwa senyawa herbal dapat bekerja secara simultan pada berbagai target molekuler yang saling berinteraksi (Ding et al., 2022).

Mekanisme multitarget tersebut memiliki relevansi yang kuat terhadap patofisiologi retensi plasenta pada sapi. Pelepasan plasenta secara fisiologis memerlukan koordinasi antara kontraksi uterus, degradasi matriks ekstraseluler, regulasi hormonal, serta respons imun dan inflamasi yang seimbang. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa gen PPARG, ESR1, IL6, CXCL8 (IL8), dan PTGS2 merupakan regulator penting dalam proses tersebut. PPARG berperan menjaga homeostasis metabolik dan keseimbangan respons imun, ESR1 mengatur sensitivitas uterus terhadap estrogen dan kontraktilitas miometrium, sedangkan IL6, CXCL8 (IL8), dan PTGS2 mengendalikan proses inflamasi, kemotaksis neutrofil, serta sintesis prostaglandin yang diperlukan untuk pelepasan plasenta. Disregulasi terhadap gen-gen tersebut dapat menyebabkan gangguan infiltrasi leukosit, penurunan kontraksi uterus, serta kegagalan pemisahan kotiledon–karunkula yang berakhir pada retensi plasenta (Attupuram et al., 2016; Beagley et al., 2010; Kasimanickam et al., 2025).

Berdasarkan karakteristik tersebut, pendekatan network pharmacology menjadi metode yang relevan untuk mengeksplorasi potensi tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta. Melalui identifikasi hubungan antara senyawa bioaktif tanaman dengan *hub genes* seperti PPARG, ESR1, IL6, CXCL8 (IL8), dan PTGS2, serta analisis jalur biologis seperti NF- κ B, TNF, PI3K-Akt, dan cytokine-cytokine receptor interaction, pendekatan ini mampu memberikan gambaran mekanisme kerja herbal secara sistemik. Informasi tersebut dapat menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan terapi berbasis tumbuhan obat yang bekerja secara multi-compound, multi-target, dan multi-pathway, sehingga lebih sesuai untuk menangani patogenesis retensi plasenta yang bersifat kompleks dan multifaktorial.

2.7 Deskripsi Wilayah Penelitian

2.7.1 Deskripsi Demografis

Kabupaten Mojokerto merupakan salah satu wilayah agraris di Provinsi Jawa Timur yang memiliki potensi sumber daya alam dan hayati yang cukup tinggi. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) Kabupaten Mojokerto tahun 2025, wilayah ini memiliki karakteristik geografis yang bervariasi, meliputi dataran rendah hingga pegunungan, dengan ketinggian antara 18 hingga 1.200 meter di atas permukaan laut. Kecamatan Pacet dan Trawas merupakan kawasan dataran tinggi

yang beriklim sejuk, sedangkan wilayah lainnya seperti Ngoro, Kutorejo, dan Puri didominasi oleh dataran rendah. Kondisi geografis ini menjadikan Mojokerto sebagai salah satu daerah dengan sektor pertanian dan peternakan yang berkembang pesat. Selain itu, wilayah ini juga dikenal sebagai daerah wisata alam dan agroeduwisata seperti kawasan wisata Pacet dan Trawas, yang turut mendukung aktivitas ekonomi masyarakat di sektor pertanian dan peternakan (Badan Pusat Statistik Kabupaten Mojokerto, 2025).

Keanekaragaman hayati di Mojokerto menjadi salah satu kekuatan lokal yang berpotensi besar untuk pengembangan tanaman obat tradisional. Masyarakat di beberapa kecamatan, terutama di daerah pedesaan, masih mempraktikkan pemanfaatan tanaman herbal untuk pengobatan manusia maupun hewan ternak. Kondisi ekologis wilayah yang subur dan beriklim tropis basah mendukung pertumbuhan berbagai jenis tanaman biofarmaka lokal, sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa wilayah pegunungan dengan sistem pertanian tradisional memiliki potensi tinggi dalam pengembangan tanaman herbal lokal (Suhendar & Firzana, 2024).

Disektor peternakan, Kabupaten Mojokerto memiliki populasi ternak yang cukup besar dan beragam. Berdasarkan data BPS (2025), populasi sapi potong mencapai 36.259 ekor dan sapi perah sebanyak 1.371 ekor. Kecamatan Pacet tercatat memiliki populasi sapi potong tertinggi (5.037 ekor) sekaligus populasi sapi perah terbesar kedua (968 ekor) setelah Kecamatan Gondang, diikuti Kecamatan Trawas dengan 3.553 ekor sapi potong. Besarnya populasi ternak di daerah ini mencerminkan tingginya ketergantungan masyarakat terhadap subsektor peternakan, baik sebagai sumber ekonomi maupun pangan. Namun demikian, produksi susu di Kabupaten Mojokerto masih relatif rendah dibandingkan daerah lain di Jawa Timur, dengan kontribusi hanya sekitar 0,89% dari total produksi provinsi. Kondisi ini dipengaruhi oleh rendahnya margin usaha dan daya saing harga susu, meskipun secara ekologis dan sosial ekonomi wilayah ini tergolong mendukung pengembangan peternakan berkelanjutan (Hardi & Soedarto, 2023).

Berdasarkan kondisi tersebut, Kabupaten Mojokerto dapat dikatakan memiliki karakteristik yang unik karena memadukan potensi agraris, keanekaragaman hayati, dan aktivitas peternakan tradisional yang saling

berkelanjutan. Keberadaan tanaman obat lokal yang tumbuh di kawasan pegunungan serta besarnya populasi sapi di wilayah ini menjadikan Mojokerto sebagai lokasi yang strategis untuk penelitian etnoveteriner. Pendekatan bioinformatika melalui network pharmacology terhadap senyawa aktif tanaman obat diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah dalam pengembangan terapi alternatif untuk gangguan reproduksi sapi seperti retensi plasenta yang kerap muncul pada sistem peternakan tradisional di daerah ini (Badan Pusat Statistik Kabupaten Mojokerto, 2025; Hardi & Soedarto, 2023; Suhendar & Firzana, 2024).

2.7.2 Deskripsi Geografis

Kabupaten Mojokerto merupakan salah satu wilayah di Provinsi Jawa Timur yang secara astronomis terletak antara $111^{\circ}20'13''$ – $111^{\circ}40'47''$ BT dan $7^{\circ}18'35''$ – $7^{\circ}47'00''$ LS. Secara geografis, wilayah ini berbatasan dengan Kabupaten Lamongan dan Gresik di utara, Kabupaten Malang di selatan, Kabupaten Jombang di barat, serta Kabupaten Sidoarjo dan Pasuruan di timur. Berdasarkan data BPS (2025), Kabupaten Mojokerto memiliki luas wilayah sekitar 969,36 km² dan terdiri dari 18 kecamatan, di antaranya Pacet, Trawas, dan Gondang. Topografinya sangat bervariasi, dengan ketinggian wilayah antara 36 hingga 600 meter di atas permukaan laut (mdpl). Kondisi geomorfologi ini menjadikan Mojokerto sebagai daerah daratan tanpa pantai, yang dikelilingi oleh jaringan sungai dan lahan pertanian subur (BPS Kabupaten Mojokerto, 2025).

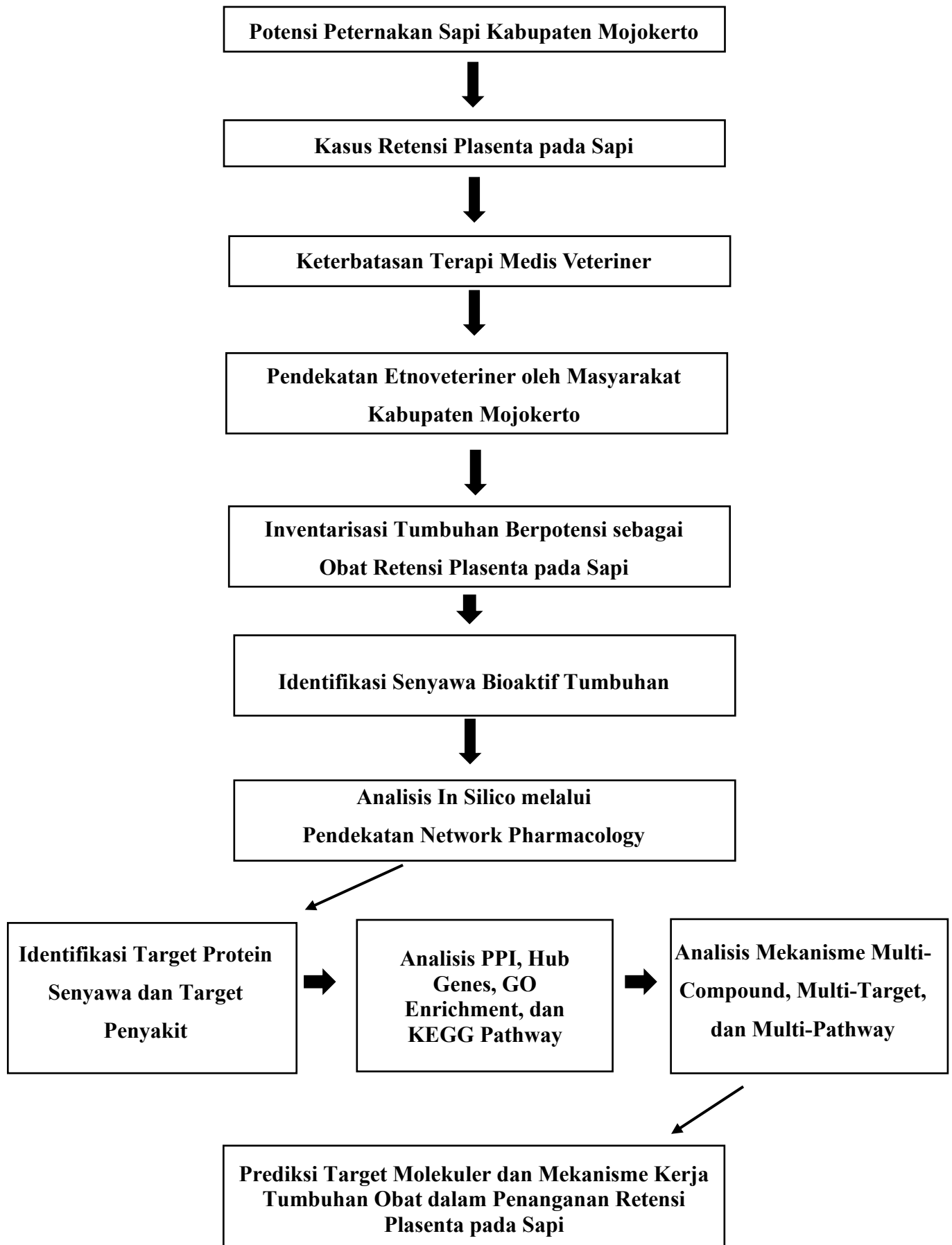


(Gambar 2.1 Peta wilayah Kabupaten Mojokerto)

Dari sisi klimatologi, Kabupaten Mojokerto memiliki rata-rata curah hujan tahunan antara 280–790 mm per bulan, dengan intensitas tertinggi terjadi di Kecamatan Trawas dan Pacet. Berdasarkan catatan Stasiun Padusan, Kecamatan Pacet mencatat curah hujan mencapai 4.347 mm per tahun, menjadikannya salah satu kawasan dengan tingkat presipitasi tertinggi di Jawa Timur (Hidayatullah et al., 2021). Kondisi iklim sejuk dan kelembapan tinggi mendukung pertumbuhan berbagai tanaman hortikultura serta tanaman obat lokal yang banyak ditemukan di daerah pegunungan Pacet dan Trawas. Di sisi lain, tingginya curah hujan juga membuat wilayah Pacet tergolong rawan bencana longsor dan erosi lahan, terutama di area lereng Gunung Welirang yang merupakan bagian dari Taman Hutan Raya (Tahura) R. Soeryo. Topografi yang beragam antara dataran rendah dan tinggi ini memberikan peluang besar dalam pengembangan sektor pertanian, perkebunan, serta peternakan yang berkelanjutan di Kabupaten Mojokerto (BPS Kabupaten Mojokerto, 2025; Hidayatullah et al., 2021).

Selain potensi sumber daya alamnya, Kabupaten Mojokerto juga memiliki kekayaan hayati dan sosial ekonomi yang mendukung pengembangan sektor peternakan dan biofarmaka. Wilayah dataran tinggi seperti Pacet dan Trawas dikenal sebagai sentra sapi perah karena kondisi iklimnya yang sejuk dan cocok untuk produksi susu, meskipun kontribusi produksi susu Mojokerto terhadap total produksi Jawa Timur masih relatif rendah, yaitu sekitar 0,89% dalam lima tahun terakhir (Hardi & Soedarto, 2023). Keberadaan hutan rakyat, lahan perkebunan, serta keanekaragaman tanaman herbal lokal juga memberi peluang besar bagi pemanfaatan tanaman obat sebagai sumber biofarmaka potensial yang dapat dikembangkan untuk mendukung kesehatan ternak secara tradisional. Kondisi ekologis dan geografis yang mendukung tersebut menjadikan Kabupaten Mojokerto sebagai wilayah yang strategis untuk penelitian etnoveteriner serta eksplorasi tanaman lokal dalam peningkatan ketahanan kesehatan hewan berbasis bahan alami (Suhendar & Firzana, 2024).

2.8 Kerangka Konseptual



2.9 Uraian Kerangka Konseptual

Retensi plasenta merupakan salah satu gangguan reproduksi yang masih sering ditemukan pada sapi, khususnya pada peternakan rakyat, termasuk di Kabupaten Mojokerto. Gangguan ini menyebabkan penurunan kesehatan induk, performa reproduksi, produktivitas ternak, serta kerugian ekonomi bagi peternak. Kabupaten Mojokerto memiliki potensi peternakan sapi yang cukup besar, baik sapi potong maupun sapi perah. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) Kabupaten Mojokerto Tahun 2025, populasi sapi potong mencapai 36.259 ekor dan sapi perah sebanyak 1.371 ekor. Tingginya populasi ternak tersebut menjadikan gangguan reproduksi, termasuk retensi plasenta, sebagai salah satu permasalahan yang perlu mendapat perhatian dalam upaya meningkatkan produktivitas peternakan.

Penanganan retensi plasenta di lapangan masih didominasi oleh terapi medis veteriner, seperti pemberian hormon, antibiotik, maupun tindakan manual. Meskipun dapat membantu mempercepat pelepasan plasenta dan mengendalikan infeksi, pendekatan tersebut memiliki beberapa keterbatasan, antara lain risiko efek samping, residu obat, resistensi antimikroba, biaya pengobatan yang relatif tinggi, serta belum mampu mengatasi kompleksitas mekanisme patofisiologi retensi plasenta yang melibatkan berbagai jalur biologis. Oleh karena itu, diperlukan alternatif penanganan yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan.

Salah satu pendekatan yang berpotensi dikembangkan adalah etnoveteriner, yaitu pemanfaatan pengetahuan lokal masyarakat mengenai penggunaan tumbuhan obat untuk menjaga kesehatan ternak. Masyarakat di Kabupaten Mojokerto masih memanfaatkan berbagai jenis tumbuhan obat secara tradisional sebagai bagian dari kearifan lokal dalam pengobatan ternak. Beragam tumbuhan tersebut berpotensi mengandung senyawa bioaktif, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa metabolit sekunder lainnya yang dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis, termasuk antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, imunomodulator, maupun uterotonik yang berpotensi mendukung proses pelepasan plasenta.

Berdasarkan potensi tersebut, penelitian ini diawali dengan inventarisasi tumbuhan etnoveteriner yang digunakan masyarakat Kabupaten Mojokerto dalam penanganan retensi plasenta, kemudian dilanjutkan dengan identifikasi senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya. Selanjutnya dilakukan analisis *in silico*

menggunakan pendekatan network pharmacology untuk mengidentifikasi hubungan antara senyawa bioaktif dengan protein target yang berkaitan dengan retensi plasenta. Analisis tersebut meliputi identifikasi target senyawa dan target penyakit, penyusunan jaringan interaksi protein (*protein-protein interaction*), identifikasi *hub genes*, serta analisis fungsi biologis (*Gene Ontology*) dan jalur biologis (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*).

Melalui pendekatan network pharmacology, penelitian ini diharapkan dapat menggambarkan mekanisme kerja tumbuhan obat secara multi-compound, multi-target, dan multi-pathway, sehingga mampu menjelaskan bagaimana berbagai senyawa bioaktif bekerja secara sinergis terhadap protein target dan jalur biologis yang berperan dalam patofisiologi retensi plasenta. Hasil penelitian diharapkan menghasilkan prediksi protein target potensial beserta mekanisme molekuler tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta pada sapi sebagai dasar ilmiah bagi pengembangan terapi etnoveteriner berbasis bukti.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif-eksploratif yang bertujuan untuk mendeskripsikan dan mengungkap pemanfaatan tumbuhan obat tradisional dalam praktik etnoveteriner untuk penanganan retensi plasenta pada sapi di Kabupaten Mojokerto. Penelitian diawali dengan survei etnoveteriner melalui wawancara mendalam (*in-depth interview*) kepada peternak, paramedis hewan, dan tokoh masyarakat. Data hasil survei kemudian dilanjutkan dengan analisis *in silico* menggunakan metode *network pharmacology* untuk mengkaji potensi senyawa aktif tumbuhan terhadap target protein yang berperan dalam retensi plasenta pada sapi.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian etnoveteriner tumbuhan obat untuk penyakit retensi plasenta di Kabupaten Mojokerto meliputi 3 kecamatan yakni kecamatan pacet, trawas, dan gondang. Penelitian berlangsung pada bulan Desember 2025 hingga Mei 2026.

3.3 Penelitian Tahap I (Etnoveteriner)

3.3.1 Alat dan Bahan Penelitian Etnoveteriner

Alat yang akan digunakan dalam penelitian etnoveteriner ini antara lain: (1) alat tulis yang digunakan untuk mencatat informasi yang diperoleh dari masyarakat, (2) *smartphone* untuk mendokumentasikan kegiatan penelitian, (3) pedoman wawancara yang berisikan daftar pertanyaan mendalam terkait praktik etnoveteriner pada responden, dan (4) Buku *Flora untuk Sekolah di Indonesia* karya Steenis yang diterbitkan pada tahun 1997 untuk membantu identifikasi awal terkait spesies tanaman yang didapatkan dilapangan. Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spesies tumbuhan yang dimanfaatkan oleh masyarakat untuk pengobatan retensi plasenta pada sapi di 3 kecamatan yang ada di Kabupaten Mojokerto.

3.3.2 Populasi dan Sampel Penelitian Etnoveteriner

Populasi pada penelitian ini melibatkan masyarakat dari 3 kecamatan di Kabupaten Mojokerto yaitu Kecamatan Pacet, Gondang dan Trawas. Ketiga kecamatan ini dipilih berdasarkan data dari BPS Kabupaten Mojokerto Tahun 2025 yang menyatakan bahwa jumlah ternak sapi pedaging dan perah tertinggi ada pada 3 kecamatan tersebut.

Sampel dalam penelitian ini terdiri dari masyarakat yang berasal dari Kecamatan Pacet, Trawas dan Gondang yang memahami mengenai pemanfaatan tumbuhan obat sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik purposive sampling, yaitu pemilihan sampel dengan mempertimbangan pemahaman Masyarakat dalam praktik pengobatan ternak sapi menggunakan tumbuhan obat.

Melalui pendekatan ini, informan diklasifikasikan menjadi dua kategori utama, yakni informan kunci (*Key informant*) dan informan non kunci (*Non-key informant*). Informan kunci merupakan Masyarakat yang: (1) memiliki dan memelihara ternak sapi, (2) memiliki pengetahuan dan menggunakannya dalam praktik pengobatan retensi plasenta pada sapi, (3) dapat menjelaskan secara detail terkait nama tumbuhan, bagian yang digunakan dan cara pemanfaatannya dengan jelas.

Sementara itu, informan non kunci adalah Masyarakat yang memiliki pengetahuan tentang tanaman obat dari tradisi turun-temurun. Namun tidak mempraktikkan secara langsung. Jumlah responden sebanyak 35 orang yang ditentukan berdasarkan pertimbangan ketercukupan informasi dan tercapainya data saturation, yaitu kondisi ketika tidak ditemukan lagi informasi baru dari tambahan responden (Martin, 1995; Alexiades, 1996; Bernard, 2011)., yang terdiri dari masing-masing 5 informan dari 7 desa yang berada di Kecamatan Pacet, Trawas dan Gondang, dengan rincian sebagai berikut :

- a) Desa claket: 4 *key informant* dan 1 *non-key informant*
- b) Desa cepokolimo: 3 *key informant* dan 2 *non-key informant*
- c) Desa cembor: 4 *key informant* dan 1 *non-key informant*
- d) Desa petak: 4 *key informant* dan 1 *non-key informant*
- e) Desa bendunganjati : 4 *key informant* dan 1 *non-key informant*

- f) Desa ketapan rame : 4 *key informant* dan 1 *non-key informant*
- g) Desa kebontunggul : 3 *key informant* dan 2 *non-key informant*

3.3.3 Instrumen Penelitian Etnovetriner

Instrumen penelitian yang digunakan untuk pengambilan data yakni berupa pedoman wawancara yang digunakan untuk wawancara mendalam dengan berisikan pertanyaan yang bersifat terbuka dan fleksibel sehingga memungkinkan informan untuk menjelaskan pengalaman dan praktik pengobatan retensi plasenta secara detail. Adapun wawancara dilakukan dalam bahasa Indonesia dan bahasa Jawa menyesuaikan dengan kenyamanan informan. Kemudian data hasil wawancara dimasukkan dalam Tabel 3.1 sebagai berikut :

Tabel 3.1 Data Etnoveteriner tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta pada sapi di Kabupaten Mojokerto

No.	Nama Lokal	Nama Ilmiah	Organ yang Dimanfaatkan	Cara Pemanfaatan	Cara Perolehan
1.					
2.					

3.3.4 Prosedur Penelitian Etnovetriner

Pengumpulan data pengetahuan masyarakat di Kabupaten Mojokerto mengenai tumbuhan obat untuk penyakit retensi plasenta dilakukan melalui tahap-tahap berikut:

3.3.4.1 Studi Pendahuluan

Studi pendahuluan dilakukan melalui dua tahapan, yaitu studi pustaka dan survei lokasi penelitian. Studi pustaka meliputi penelusuran literatur terkait etnoveteriner, kandungan senyawa aktif tumbuhan obat, serta penelitian mengenai *network pharmacology*. Tahap selanjutnya adalah survei lokasi penelitian untuk memperoleh gambaran kondisi wilayah penelitian. Penentuan lokasi dilakukan berdasarkan hasil observasi awal dan wawancara pendahuluan dengan peternak, paramedis hewan, serta masyarakat setempat untuk memastikan masih adanya praktik pemanfaatan tumbuhan obat sebagai pengobatan alternatif dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Berdasarkan hasil studi pendahuluan, lokasi yang dipilih meliputi Kecamatan Pacet, Trawas, dan Gondang karena memiliki

populasi ternak sapi yang tinggi di Kabupaten Mojokerto serta masih menerapkan praktik etnoveteriner.

3.3.4.2 Metode Pengumpulan Data Etnoveteriner

Penelitian ini menggunakan metode wawancara mendalam (in-depth interview) sebagai teknik utama dalam pengumpulan data untuk memperoleh informasi mengenai pemanfaatan tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Wawancara dilakukan untuk menggali informasi terkait jenis tumbuhan yang digunakan, bagian tumbuhan yang dimanfaatkan, cara pengolahan dan pemberian serta cara perolehan dan upaya konservasi yang dilakukan oleh informan.

Wawancara dilakukan kepada *key informant* dan *non-key informant*. *Key informant* terdiri atas peternak yang memiliki pengalaman menggunakan tumbuhan obat tradisional dalam penanganan retensi plasenta pada sapi, *sedangkan non-key informant* meliputi masyarakat yang memiliki pengetahuan mengenai praktik etnoveteriner di wilayah penelitian. Pelaksanaan wawancara dilakukan secara fleksibel sehingga peneliti dapat menggali informasi secara lebih mendalam sesuai pengalaman dan pengetahuan informan.

Selain wawancara, pengumpulan data juga dilakukan melalui dokumentasi berupa pengambilan foto tumbuhan obat yang digunakan oleh informan sebagai data pendukung identifikasi tanaman. Studi literatur turut dilakukan untuk membantu proses identifikasi dan verifikasi jenis tumbuhan berdasarkan karakteristik morfologi tanaman yang ditemukan di lapangan.

3.3.4.3 Dokumentasi Tumbuhan

Dokumentasi dilakukan pada saat pengambilan data di lapangan, yakni dengan mengambil gambar tanaman obat yang diamati, seperti bagian akar, batang, daun, bunga dan buah. Hal ini dilakukan untuk memberikan informasi bahwa tumbuhan tersebut data fakta yang berada di lapangan.

3.3.4.4 Inventarisasi dan Verifikasi Nama Ilmiah Tumbuhan

Inventarisasi tumbuhan dilakukan berdasarkan informasi etnobotani yang diperoleh dari informan di lapangan. Ciri-ciri morfologi tumbuhan yang disebutkan oleh informan dicatat dan dicocokkan dengan referensi deskriptif dari *Flora untuk*

Sekolah di Indonesia karya Steenis (1997) sebagai acuan awal dalam penelusuran kelompok taksonomi tumbuhan. Selanjutnya, nama ilmiah setiap spesies ditelusuri dan diverifikasi melalui sumber taksonomi daring yang diakui secara ilmiah untuk memastikan ketepatan nomenklatur dan sinonimnya. Proses verifikasi dilakukan menggunakan *Plants of the World Online* (POWO, <https://powo.science.kew.org/>) sebagai basis data taksonomi global. Hasil inventarisasi memuat nama lokal, nama ilmiah yang telah diverifikasi, famili, serta bagian tumbuhan yang dimanfaatkan berdasarkan data wawancara lapangan.

3.4 Analisis Data Penelitian Etnoveteriner

Data penelitian terdiri atas data kualitatif dan kuantitatif. Data kualitatif berupa hasil wawancara mendalam (in-depth interview), dokumentasi, serta karakteristik morfologi tumbuhan obat yang diperoleh di lapangan. Data tersebut dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan praktik etnoveteriner masyarakat dalam pemanfaatan tumbuhan obat untuk penanganan retensi plasenta pada sapi.

Data kuantitatif meliputi persentase tingkat penggunaan jenis tumbuhan, organ tumbuhan yang dimanfaatkan, cara pemanfaatan, cara perolehan tumbuhan obat, tindakan konservasi tumbuhan obat, serta analisis Fidelity Level (FL). Analisis FL digunakan untuk mengetahui tingkat kesepakatan informan terhadap penggunaan suatu tumbuhan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Semakin tinggi nilai FL, semakin tinggi tingkat kepercayaan dan spesifisitas penggunaan tumbuhan tersebut terhadap penyakit yang diteliti :

1. Persentase Tingkat Penggunaan Jenis Tumbuhan Obat

$$\text{Persentase} = \frac{\sum \text{Spesies yang Dimanfaatkan}}{\sum \text{Seluruh spesies yang Dimanfaatkan}} \times 100\%$$

2. Persentase Organ Tumbuhan yang Berpotensi Dimanfaatkan sebagai Obat

$$\text{Persentase} = \frac{\sum \text{Organ Tumbuhan } i \text{ yang Disebutkan Responden}}{\sum \text{Total Seluruh Organ yang Disebutkan}} \times 100\%$$

3. Persentase Cara Pemanfaatan Tumbuhan Obat

$$\text{Persentase} = \frac{\sum \text{Cara pemanfaatan } i \text{ yang Disebutkan}}{\sum \text{Total Seluruh Cara pemanfaatan yang Disebutkan}} \times 100\%$$

4. Persentase Cara Perolehan Tumbuhan Obat

$$\text{Persentase} = \frac{\sum \text{Cara perolehan ke-}i \text{ yang disebut responden}}{\sum \text{Total seluruh cara perolehan yang disebut}} \times 100\%$$

5. Rumus Perhitungan *Fidelity Level* (FL) :

$$FL(\%) = \frac{N_p}{N} \times 100$$

Keterangan:

FL = *Fidelity Level*

N_p = jumlah informan yang menyebut suatu tumbuhan untuk penanganan retensi plasenta

N = jumlah total informan yang menyebut tumbuhan tersebut

Tabel 3.2 Perhitungan *Fidelity Level* (FL)

No	Nama Lokal Tumbuhan	Nama Ilmiah	Jumlah Informan yang Menyebut untuk Retensi Plasenta (N_p)	Jumlah Informan yang Menyebut Tumbuhan (N)	FL (%)

Keterangan:

- N_p : jumlah informan yang menyebut tumbuhan untuk penanganan retensi plasenta
- N : jumlah total informan yang menyebut tumbuhan tersebut
- *FL*: *Fidelity Level* yang menunjukkan tingkat kesepakatan informan terhadap penggunaan tumbuhan pada kasus retensi plasenta.

Nilai FL menunjukkan tingkat kesepakatan informan terhadap penggunaan suatu tumbuhan untuk penanganan retensi plasenta pada sapi. Semakin tinggi nilai FL, maka semakin tinggi tingkat spesifisitas dan kepercayaan masyarakat terhadap tumbuhan tersebut sebagai obat tradisional untuk retensi plasenta. Tumbuhan

dengan nilai FL tertinggi diprioritaskan untuk analisis lanjutan secara *in silico* menggunakan *network pharmacology*.

3.5 Penelitian Tahap II (*In Silico*)

3.5.1 Alat dan Bahan Penelitian Uji *In Silico*

Penelitian *in silico* dilakukan menggunakan perangkat komputer berupa laptop Acer Aspire 3 dengan sistem operasi Windows 10 64-bit, prosesor AMD Athlon Silver Radeon Graphics, RAM 4 GB. Perangkat ini digunakan untuk mendukung analisis bioinformatika dan simulasi komputasi dalam pendekatan *network pharmacology*. Analisis dilakukan secara bertahap menggunakan perangkat lunak dan *database* berbasis web sebagai berikut:

1. Identifikasi Senyawa Bioaktif Tumbuhan

- a. *KNApSAcK* *Database*
(http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php): *KNApSAcK* Family Database, Japan. Digunakan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan hasil seleksi etnoveteriner..
- b. *Duke's Phytochemical Database* (<https://phytochem.nal.usda.gov/>): United States Department of Agriculture (USDA), United States. Digunakan untuk memperoleh informasi kandungan fitokimia tumbuhan serta senyawa bioaktif yang telah dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis.

2. Preparasi Struktur Senyawa

PubChem Database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>): National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (NLM), United States. Digunakan untuk memperoleh data struktur kimia senyawa bioaktif berupa struktur 2D, struktur 3D, dan canonical SMILES. Informasi tersebut digunakan sebagai input pada analisis farmakokinetik dan kelayakan obat (ADME), prediksi target protein dalam pendekatan *network pharmacology* untuk mengkaji mekanisme kerja tumbuhan obat terhadap retensi plasenta pada sapi.

3. Evaluasi Karakteristik Fisikokimia dan Farmakokinetik Senyawa Bioaktif

SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>): Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), Switzerland. Digunakan untuk mengevaluasi karakteristik

farmakokinetik dan kelayakan senyawa bioaktif sebagai kandidat obat (drug-likeness). Analisis farmakokinetik meliputi *gastrointestinal absorption* (GI absorption), *blood-brain barrier permeability* (BBB permeant), *P-glycoprotein substrate* (P-gp substrate), *inhibisi enzim sitokrom P450* yang meliputi CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4, serta *skin permeability* (Log Kp). Selain itu, evaluasi drug-likeness dilakukan berdasarkan *Lipinski Rule of Five*, *Ghose filter*, *Veber rule*, *Egan rule*, *Muegge filter*, dan *bioavailability score*. Senyawa yang memenuhi kriteria farmakokinetik dan drug-likeness selanjutnya dipilih untuk analisis target protein menggunakan SwissTargetPrediction.

4. Klasifikasi senyawa metabolit

NPClassifier (<https://npclassifier.gnps2.org/>): GNPS (Global Natural Products Social Molecular Networking), University of California San Diego (UCSD), United States. Digunakan untuk mengklasifikasikan senyawa bioaktif berdasarkan struktur kimianya ke dalam golongan metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan fenolik, sehingga memudahkan analisis karakteristik dan potensi farmakologis senyawa dalam pendekatan *network pharmacology*.

5. Prediksi Target Protein Senyawa

SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>): Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), Switzerland. Digunakan untuk memprediksi target protein potensial berdasarkan kemiripan struktur kimia (SMILES-based prediction).

6. Identifikasi Target Penyakit

GeneCards Database (<https://www.genecards.org/>): Weizmann Institute of Science, Israel. Digunakan untuk mengidentifikasi gen dan protein yang berhubungan dengan penyakit retensi plasenta.

7. Validasi dan Standarisasi Protein Target

UniProt Database (<https://www.uniprot.org/>): UniProt Consortium (EMBL-EBI, SIB, PIR), Europe. Digunakan untuk melakukan validasi dan standarisasi target protein hasil prediksi dari SwissTargetPrediction, termasuk konversi nama protein menjadi UniProt ID, pengecekan nama resmi protein, spesies protein yang digunakan pada analisis lanjutan.

8. Validasi Bioaktivitas Senyawa

- a. *ChEMBL Database* (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>): European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), United Kingdom. Digunakan untuk memvalidasi hubungan bioaktivitas antara senyawa dan protein target berdasarkan data eksperimen farmakologi, seperti aktivitas inhibitor, agonis, maupun antagonis terhadap protein target tertentu.
- b. *DrugBank Database* (<https://go.drugbank.com/>): University of Alberta, Canada. Digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara protein target dengan obat atau senyawa terapeutik yang telah diketahui sebelumnya, sehingga dapat digunakan untuk memvalidasi potensi target protein dalam mekanisme farmakologis penanganan retensi plasenta.

9. Analisis Interaksi Protein

Analisis interaksi antarprotein dilakukan menggunakan STRING Database (<https://string-db.org/>; Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland) untuk membangun jaringan *protein-protein interaction* (PPI) berdasarkan target protein yang diperoleh. Jaringan PPI dihasilkan dengan tingkat kepercayaan (*confidence score*) $\geq 0,7$ dan spesies target disesuaikan dengan organisme penelitian. Selanjutnya, jaringan PPI diekspor ke perangkat lunak Cytoscape (versi 3.10.3) untuk visualisasi jaringan dan analisis topologi. Identifikasi protein kunci (*hub genes*) dilakukan menggunakan plugin CytoHubba berdasarkan parameter sentralitas, seperti *Degree*, *Betweenness* dan *Closeness* sehingga diperoleh protein yang memiliki peran penting dalam jaringan interaksi.

10. Analisis Fungsi Gen

ShinyGO v0.77 (<https://bioinformatics.sdstate.edu/go77/>): South Dakota State University (SDSU), United States. ShinyGO v0.77 digunakan untuk analisis Gene Ontology (GO) enrichment berdasarkan Gene Ontology Consortium data, meliputi Biological Process, Molecular Function, dan Cellular Component. Platform ini dibangun berdasarkan Ensembl Release 104 (archived 5 January 2024) dan digunakan untuk mengidentifikasi fungsi biologis gen target dalam mekanisme retensi plasenta.

11. Analisis Jalur Biologis

ShinyGO v0.77 (<https://bioinformatics.sdsu.edu/go77/>): South Dakota State University (SDSU), United States. *ShinyGO* v0.77 digunakan untuk analisis KEGG pathway enrichment berdasarkan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database. Analisis ini digunakan untuk memetakan jalur biologis yang terlibat dalam mekanisme retensi plasenta berdasarkan hasil interaksi protein target dalam pendekatan *network pharmacology*.

12. Homologi Protein

BLASTp (*Basic Local Alignment Search Tool for proteins*) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>): National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (NLM), United States. Digunakan untuk mengidentifikasi homolog protein pada spesies sapi (*Bos taurus*) berdasarkan kesamaan urutan asam amino guna memastikan relevansi biologis protein target.

3.5.2 Prosedur Penelitian *In silico*

Analisis *in silico* dalam penelitian ini dilakukan sebagai tahapan lanjutan setelah penelitian etnoveteriner untuk mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif tumbuhan terhadap target protein yang berperan dalam mekanisme retensi plasenta pada sapi. Tumbuhan yang dianalisis dipilih berdasarkan nilai *Fidelity Level* (FL) tertinggi hasil survei etnoveteriner. Pendekatan yang digunakan meliputi *network pharmacology* yang bersifat prediktif dan eksploratif sebagai dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Tahapan analisis meliputi identifikasi senyawa bioaktif tumbuhan, prediksi target protein, skrining ADME dan drug-likeness, seleksi target berdasarkan nilai probabilitas, identifikasi target penyakit, analisis interaksi protein (protein–protein interaction/PPI), analisis fungsi gen dan jalur biologis, identifikasi homolog protein pada sapi (*Bos taurus*), serta analisis keterkaitan senyawa aktif dengan protein target dalam pendekatan *network pharmacology*.

3.5.2.1 Pencarian Profil Senyawa Bioaktif Tumbuhan Obat dan Klasifikasi Metabolit Sekunder

Identifikasi senyawa bioaktif dilakukan pada tumbuhan terpilih yang memiliki nilai *Fidelity Level* (FL) tertinggi hasil survei etnoveteriner. Pencarian

senyawa dilakukan menggunakan *KNAPSAcK Database* dan *Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database* untuk memperoleh informasi kandungan metabolit sekunder dan senyawa fitokimia tumbuhan. Selain itu, identifikasi senyawa juga didukung melalui studi literatur dari jurnal penelitian sebelumnya yang melaporkan hasil analisis fitokimia menggunakan metode *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry* (LC-MS) maupun *Gas Chromatography–Mass Spectrometry* (GC-MS).

Senyawa bioaktif yang diperoleh kemudian ditelusuri struktur kimianya melalui *PubChem Database* untuk mendapatkan struktur 2D, 3D, dan *canonical SMILES*. Selanjutnya, senyawa diklasifikasikan berdasarkan golongan metabolit sekundernya, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan fenolik menggunakan *NPClassifier* (<https://npclassifier.gnps2.org/>). Hasil identifikasi dan klasifikasi senyawa digunakan sebagai dasar pada tahap analisis *network pharmacology*.

3.5.2.2 Evaluasi Karakteristik Fisikokimia dan Farmakokinetik Senyawa Bioaktif

Senyawa bioaktif hasil identifikasi selanjutnya dievaluasi karakteristik fisikokimia dan farmakokinetiknya menggunakan *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>). Parameter yang dianalisis meliputi *gastrointestinal absorption* (GI absorption), interaksi terhadap enzim sitokrom P450 (Cytochrome P450/CYP), serta karakteristik *drug-likeness* berdasarkan filter Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge.

Senyawa dengan prediksi GI absorption tinggi (High) diprioritaskan karena diperkirakan memiliki potensi absorpsi oral yang lebih baik dibandingkan senyawa dengan kategori Low (Daina et al., 2017). Selain itu, profil inhibisi terhadap isoenzim CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4) digunakan sebagai pertimbangan dalam seleksi senyawa. Senyawa yang diprediksi menghambat lebih dari satu isoenzim CYP dipertimbangkan memiliki potensi interaksi metabolik yang lebih tinggi sehingga tidak diprioritaskan untuk analisis lanjutan (Kirchmair et al., 2015).

Evaluasi karakteristik *drug-likeness* dilakukan berdasarkan Lipinski Rule of Five, di mana senyawa yang memenuhi aturan Lipinski atau memiliki paling

banyak satu *violation* diprioritaskan sebagai kandidat untuk analisis selanjutnya (Lipinski et al., 2001). Sebagai parameter pendukung, filter Ghose, Veber, Egan, dan Muegge juga dievaluasi. Senyawa yang memenuhi sebagian besar filter tersebut diprioritaskan karena memiliki karakteristik fisikokimia yang lebih mendukung untuk pengembangan sebagai kandidat terapeutik (Daina et al., 2017). Senyawa yang lolos tahap evaluasi selanjutnya digunakan untuk analisis prediksi target protein.

3.5.2.3 Prediksi Target Protein Senyawa

Senyawa yang lolos tahap evaluasi karakteristik fisikokimia dan farmakokinetik selanjutnya dianalisis menggunakan SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) untuk memprediksi target protein potensial berdasarkan kemiripan struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) menggunakan data *canonical* SMILES. Pada tahap prediksi, spesies yang dipilih adalah *Homo sapiens* karena memiliki basis data target protein dan informasi biologis yang lebih lengkap dibandingkan spesies lain, sehingga dapat meningkatkan cakupan hasil prediksi (Daina et al., 2019).

Hasil prediksi kemudian diseleksi dengan memprioritaskan target protein yang memiliki nilai *probability* $>0,10$. Penetapan nilai tersebut digunakan sebagai kriteria seleksi dalam penelitian ini untuk meningkatkan tingkat kepercayaan hasil prediksi dan memfokuskan analisis pada target dengan kemungkinan interaksi yang lebih relevan, serta mengurangi kontribusi target dengan tingkat prediksi rendah. Target protein hasil seleksi selanjutnya digunakan untuk tahap identifikasi target penyakit retensi plasenta.

3.5.2.4 Identifikasi Target Penyakit Retensi Plasenta

Identifikasi target penyakit dilakukan menggunakan *GeneCards Database* (<https://www.genecards.org/>) dengan kata kunci “bovine retained placenta”. Gen dan protein yang berhubungan dengan penyakit dikumpulkan sebagai target penyakit potensial.

Selanjutnya dilakukan seleksi target berdasarkan nilai *relevance score* $>0,10$ untuk memperoleh gen dan protein yang memiliki keterkaitan lebih kuat terhadap mekanisme retensi plasenta. Target penyakit hasil seleksi kemudian dibandingkan dengan target protein senyawa menggunakan analisis diagram Venn untuk

memperoleh irisan (*intersection targets*) antara target senyawa bioaktif dan target penyakit retensi plasenta. Target hasil irisan digunakan sebagai kandidat target utama pada analisis lanjutan.

3.5.2.5 Validasi dan Standardisasi Protein Target

Protein target hasil analisis Venn selanjutnya divalidasi dan distandardisasi menggunakan *UniProt Database* (<https://www.uniprot.org/>) untuk memperoleh nama resmi protein, UniProt ID, spesies protein, fungsi biologis, serta urutan asam amino. Tahap ini dilakukan untuk memastikan kesesuaian nama protein hasil prediksi dengan data protein yang telah terstandarisasi sehingga target protein yang digunakan pada analisis lanjutan lebih akurat dan relevan.

Protein target yang telah terstandarisasi kemudian diverifikasi menggunakan *ChEMBL Database* (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) dengan mengamati jenis aktivitas farmakologis senyawa terhadap protein target, seperti aktivitas inhibitor, agonis, maupun antagonis yang telah dilaporkan sebelumnya. Tahap ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan bioaktivitas antara senyawa bioaktif dan protein target berdasarkan data eksperimen farmakologi yang tersedia.

Selanjutnya, protein target dianalisis menggunakan *DrugBank Database* (<https://go.drugbank.com/>) untuk mengidentifikasi keterkaitan protein target dengan obat atau senyawa terapeutik yang telah diketahui sebelumnya, termasuk jenis interaksi obat terhadap protein target. Informasi tersebut digunakan sebagai pendukung relevansi farmakologis protein target dalam mekanisme retensi plasenta dan sebagai dasar untuk analisis *network pharmacology* selanjutnya.

3.5.2.6 Analisis Interaksi Protein (*Protein-Protein Interaction/PPI*)

Protein target yang telah divalidasi dianalisis menggunakan *STRING Database* (<https://string-db.org/>) untuk mengetahui interaksi antarprotein (*protein-protein interaction/PPI*). Analisis dilakukan menggunakan nilai *confidence score* $\geq 0,700$ (*high confidence*) guna memperoleh jaringan interaksi protein yang lebih selektif dan reliabel.

Data jaringan interaksi protein kemudian diekspor dan divisualisasikan menggunakan *Cytoscape v3.10.4* untuk melakukan analisis topologi jaringan. Parameter yang diamati meliputi *degree*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality* guna mengidentifikasi protein kunci (*hub genes*) yang memiliki tingkat

keterhubungan tertinggi dalam jaringan. Protein dengan nilai *degree* tertinggi diprioritaskan untuk analisis jalur biologis.

3.5.2.7 Analisis Jalur Biologis dan Fungsi Gen

Protein target hasil analisis protein–protein interaction (PPI) selanjutnya dianalisis menggunakan ShinyGO v0.77 (<https://bioinformatics.sdstate.edu/go77/>), South Dakota State University (SDSU), United States, yang merupakan platform integratif untuk analisis *functional enrichment* berbasis Gene Ontology (GO) dan KEGG pathway (Ensembl Release 104, archived 5 January 2024).

Analisis dilakukan dengan memasukkan daftar protein target ke dalam sistem ShinyGO v0.77 untuk mengidentifikasi keterlibatan protein dalam proses fungsional melalui analisis *Gene Ontology* (GO) enrichment yang mencakup tiga kategori utama, yaitu *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF), dan *Cellular Component* (CC).

Parameter utama yang digunakan untuk menentukan signifikansi hasil *enrichment* adalah nilai *false discovery rate* (FDR), dengan batas signifikansi FDR $< 0,05$ berdasarkan koreksi *multiple testing* metode Benjamini–Hochberg yang umum digunakan dalam analisis bioinformatika (Benjamini & Hochberg, 1995). Kategori dengan nilai FDR lebih kecil dari 0,05 dianggap memiliki signifikansi statistik yang lebih tinggi dalam keterkaitannya terhadap mekanisme retensi plasenta. Selain itu, jumlah gen yang terlibat pada masing-masing kategori juga digunakan sebagai parameter pendukung interpretasi hasil.

Kategori *Biological Process* digunakan untuk mengidentifikasi keterlibatan protein dalam proses biologis seperti respons inflamasi, kontraksi otot polos uterus, dan regulasi hormon. *Molecular Function* digunakan untuk menganalisis aktivitas molekuler protein seperti aktivitas pengikatan (*binding activity*) dan aktivitas enzimatik. Sementara itu, *Cellular Component* digunakan untuk menentukan lokasi subseluler tempat protein berfungsi.

Selanjutnya, hasil gen yang diperoleh dari analisis GO digunakan untuk analisis *KEGG pathway enrichment* melalui ShinyGO v0.77 untuk mengidentifikasi jalur biologis (*biological pathways*) yang berhubungan dengan mekanisme retensi plasenta. Hasil analisis *pathway* digunakan untuk

mengidentifikasi jalur utama yang berhubungan dengan proses inflamasi, kontraksi uterus, regulasi hormonal, serta mekanisme pelepasan plasenta.

3.5.2.8 Identifikasi Homologi Protein

Protein target utama hasil analisis *network pharmacology* dianalisis menggunakan BLASTp (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) untuk mengidentifikasi homolog protein pada spesies sapi (*Bos taurus*) berdasarkan kesamaan urutan asam amino (*sequence similarity*). Analisis dilakukan dengan memasukkan urutan asam amino (FASTA sequence) protein target ke dalam sistem BLASTp dengan pemilihan organisme *Bos taurus* sebagai spesies pembanding.

Hasil pencarian kemudian diseleksi berdasarkan kriteria *percent identity* $\geq 70\%$, *query coverage* $\geq 70\%$, serta nilai *E-value* $\leq 1e-5$ yang menunjukkan tingkat kesesuaian dan signifikansi statistik yang tinggi antara protein target dan homolog pada sapi. Protein homolog yang memenuhi kriteria tersebut dianggap memiliki kesesuaian biologis yang relevan dan digunakan sebagai target protein pada spesies *Bos taurus* dalam analisis lanjutan. Tahap ini dilakukan untuk memastikan bahwa protein target hasil prediksi memiliki konservasi urutan yang memadai dengan spesies sapi sebagai objek penelitian (Camacho et al., 2009).

3.5.3 Analisis Data *In Silico*

Data hasil analisis *in silico* dianalisis secara deskriptif kuantitatif berdasarkan hasil *network pharmacology*. Data yang dianalisis meliputi hasil skrining ADME dan *drug-likeness*, prediksi target protein, analisis interaksi protein (*protein-protein interaction/PPI*), analisis jalur biologis, fungsi gen.

Analisis skrining ADME dan *drug-likeness* dilakukan berdasarkan parameter *gastrointestinal absorption* (GI absorption), interaksi terhadap enzim sitokrom P450 (*CYP inhibitor*), serta parameter *Lipinski Rule of Five*, *Ghose*, *Veber*, *Egan*, dan *Muegge*. Senyawa yang memenuhi parameter *drug-likeness* tanpa *violation* diprioritaskan untuk analisis lanjutan.

Analisis target protein dilakukan berdasarkan nilai *probability* pada *SwissTargetPrediction* dan nilai *relevance score* pada *GeneCards Database*. Target protein hasil irisan (*intersection targets*) dianalisis menggunakan *STRING Database* dan divisualisasikan melalui *Cytoscape v3.10.4* untuk mengidentifikasi

protein kunci (*hub genes*) berdasarkan nilai *degree*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality*. Protein dengan nilai *degree* tertinggi diprioritaskan sebagai target utama dalam analisis berikutnya.

Analisis data dilakukan menggunakan ShinyGO v0.77 untuk analisis *Gene Ontology (GO) enrichment* dan *KEGG pathway enrichment*. Analisis GO dilakukan berdasarkan tiga kategori utama, yaitu *Biological Process (BP)*, *Molecular Function (MF)*, dan *Cellular Component (CC)*. Analisis jalur biologis (*KEGG pathway*) dilakukan berdasarkan nilai *false discovery rate (FDR)* serta jumlah protein target yang terlibat dalam masing-masing jalur biologis. Parameter tersebut digunakan untuk menentukan signifikansi keterlibatan protein dalam jalur biologis tertentu.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Jenis Tumbuhan Obat yang Digunakan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

Berdasarkan hasil wawancara yang telah dilakukan di 7 desa dari 3 Kecamatan di Kabupaten Mojokerto yakni meliputi Desa Cepokolimo, Desa Petak, Desa Cembor, Desa Claket, Desa Bendunganjati, Desa Ketapanrame, Desa Kebontunggul melalui wawancara mendalam secara langsung pada 35 responden. Sehingga diperoleh informasi terkait jenis tumbuhan beserta persentase yang dimanfaatkan dalam praktik etnoveteriner sebagaimana disajikan dalam Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Jenis Tumbuhan yang Digunakan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

No	Nama lokal	Nama ilmiah	Famili	Persentase
1	Bambu apus/Bambu Tali	<i>Gigantochloa apus</i>	Poaceae	50,00%
2	Nangka	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Moraceae	28,85%
3	Waru	<i>Hibiscus tiliaceus</i>	Malvaceae	11,54%
4	Pisang Hijau/Pisang Ambon Lumut	<i>Musa acuminata</i>	Musaceae	9,62%

Berdasarkan data pada Tabel 4.1, masyarakat Kabupaten Mojokerto memanfaatkan empat jenis tumbuhan sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi, yaitu daun bambu apus atau bambu tali (*Gigantochloa apus*), daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*), daun waru (*Hibiscus tiliaceus*), dan buah pisang hijau (*Musa acuminata*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tumbuhan dengan persentase penggunaan tertinggi adalah daun bambu apus sebesar 50,00%, diikuti oleh daun nangka sebesar 28,85%, daun waru sebesar 11,54%, dan buah pisang hijau sebesar 9,62%. Temuan ini menunjukkan adanya variasi jenis

tumbuhan yang digunakan masyarakat dalam penanganan kasus retensi plasenta pada sapi di lokasi penelitian.

Variasi penggunaan tumbuhan tersebut menunjukkan bahwa masyarakat tidak hanya mengandalkan satu jenis tanaman, tetapi memiliki beberapa alternatif yang digunakan berdasarkan pengalaman empiris masing-masing peternak. Penggunaan tumbuhan ini dilakukan sebagai upaya penanganan awal ketika plasenta tidak segera keluar setelah proses melahirkan. Kondisi tersebut menggambarkan bahwa praktik etnoveteriner masih menjadi bagian penting dalam sistem pengobatan tradisional ternak di masyarakat Kabupaten Mojokerto.

Selanjutnya, hasil penelitian juga menunjukkan bahwa pemilihan tumbuhan oleh masyarakat tidak terlepas dari pengalaman empiris dan pengetahuan lokal yang berkembang secara turun-temurun. Masyarakat memberikan tumbuhan tersebut berdasarkan keyakinan bahwa tanaman tertentu dapat membantu mempercepat pengeluaran plasenta pada induk sapi pasca partus. Hal ini menunjukkan bahwa pengetahuan etnoveteriner masih dipertahankan dalam kehidupan masyarakat pedesaan sebagai bentuk adaptasi terhadap keterbatasan akses layanan kesehatan hewan modern.

Selain faktor pengalaman, pemanfaatan tumbuhan obat dalam penelitian ini juga dipengaruhi oleh ketersediaan bahan di lingkungan sekitar serta kemudahan dalam memperoleh tanaman. Hal ini menyebabkan masyarakat cenderung memilih tumbuhan yang mudah dijangkau dan sudah dikenal dalam praktik pengobatan tradisional sebelumnya. Dengan demikian, praktik etnoveteriner yang ditemukan dalam penelitian ini tidak hanya bersifat tradisional, tetapi juga bersifat praktis dan adaptif terhadap kondisi lingkungan masyarakat.

Pemanfaatan keempat tumbuhan tersebut diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif yang terdapat di dalamnya. Daun bambu apus dilaporkan mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, tanin, serta steroid dan triterpenoid (Azizah *et al.*, 2024; Hidayah & Hafshah, 2023), dengan kandungan tanin pada daun tua mencapai 8,81% b/b yang relatif tinggi (Widiarso *et al.*, 2017).

Senyawa bioaktif tersebut kemudian memiliki relevansi dengan daun nangka yang juga mengandung flavonoid, fenol, tanin, saponin, sterol, dan terpenoid yang berpotensi memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan

antibakteri (Baliga *et al.*, 2011; da Costa *et al.*, 2023; Yuniarti *et al.*, 2025). Aktivitas biologis tersebut tidak berdiri sendiri, karena daun waru juga menunjukkan profil senyawa yang serupa, yaitu mengandung flavonoid (rutin dan kaempferol), tanin, saponin, fenol, terpenoid, dan alkaloid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Abdul-Awal *et al.*, 2016; Surana *et al.*, 2022; Borive *et al.*, 2025).

Selain itu, buah pisang hijau (*Musa acuminata*) juga memiliki kandungan metabolit sekunder yang tidak jauh berbeda, yaitu flavonoid, fenol, tanin, saponin, alkaloid, serta senyawa antioksidan seperti rutin, kaempferol, catechin, dan gallic acid (Yadav, 2021; Sidhu & Zafar, 2018; Oresanya *et al.*, 2020). Ekstrak *Musa acuminata* juga dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, termasuk melalui penghambatan enzim 15-lipoxygenase (15-LOX) (Oresanya *et al.*, 2020).

Jika seluruh temuan fitokimia tersebut dibandingkan, keempat tumbuhan yang digunakan masyarakat menunjukkan kesamaan profil metabolit sekunder, terutama flavonoid, tanin, saponin, fenol, serta terpenoid dan alkaloid. Kesamaan ini menunjukkan bahwa meskipun berasal dari spesies yang berbeda, tumbuhan-tumbuhan tersebut memiliki potensi aktivitas biologis yang serupa, khususnya yang berkaitan dengan antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba.

Kondisi tersebut menjadi relevan dengan kasus retensi plasenta pada sapi yang umumnya ditandai dengan keterlambatan pengeluaran plasenta, peradangan uterus, stres oksidatif, dan risiko infeksi pasca partus. Dengan demikian, kesesuaian antara kandungan senyawa bioaktif dan gejala yang muncul memperkuat dugaan bahwa pemilihan tumbuhan oleh masyarakat didasarkan pada pengalaman empiris terhadap efektivitas tanaman dalam menangani kondisi tersebut.

Fenomena tersebut juga sejalan dengan karakteristik pengetahuan etnoveteriner yang umumnya diwariskan secara lisan dalam komunitas masyarakat. Oda *et al.* (2024) menyatakan bahwa pengetahuan pengobatan tradisional pada ternak cenderung dipertahankan secara turun-temurun sehingga tetap digunakan dalam praktik sehari-hari. Selain itu, masyarakat pedesaan juga cenderung memanfaatkan tanaman yang mudah diperoleh di lingkungan sekitar karena

keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan hewan modern serta faktor biaya pengobatan (Lulekal *et al.*, 2014).

Variasi dalam penggunaan tumbuhan obat pada penelitian ini juga dapat dijelaskan melalui pengalaman empiris masyarakat, tingkat keberhasilan pengobatan sebelumnya, serta kebiasaan lokal yang telah berlangsung lama. Hal ini sesuai dengan temuan Mandal dan Rahaman (2022) yang menyatakan bahwa pemilihan tanaman obat pada ternak sangat dipengaruhi oleh pengalaman, tradisi, dan keberhasilan pengobatan yang dirasakan langsung oleh masyarakat.

Berdasarkan keseluruhan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa masyarakat Kabupaten Mojokerto memanfaatkan empat jenis tumbuhan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi dengan tingkat penggunaan tertinggi pada daun bambu apus. Pemanfaatan tumbuhan tersebut dipengaruhi oleh pengalaman empiris, ketersediaan sumber daya di lingkungan sekitar, serta kepercayaan terhadap efektivitas pengobatan tradisional.

Selain itu, kesamaan kandungan metabolit sekunder pada keempat tumbuhan memberikan dasar ilmiah yang mendukung praktik etnoveteriner yang dilakukan masyarakat. Oleh karena itu, tumbuhan dengan tingkat penggunaan tertinggi dalam penelitian ini berpotensi untuk dikaji lebih lanjut melalui pendekatan farmakologi dan bioinformatika (*in silico*) sebagai tahap pengembangan penelitian selanjutnya.

4.1 Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi

Berdasarkan hasil wawancara pada Masyarakat Kabupaten Mojokerto diketahui bahwa Masyarakat mayoritas memanfaatkan 2 bagian organ tumbuhan obat dalam proses penanganan retensi plasenta pada ternak sapi. Adapun informasi terkait organ tumbuhan yang dimanfaatkan dalam praktik etnoveteriner sebagaimana disajikan dalam Tabel 4.2 sedangkan persentase organ tumbuhan yang dimanfaatkan disajikan pada Gambar 4.2.

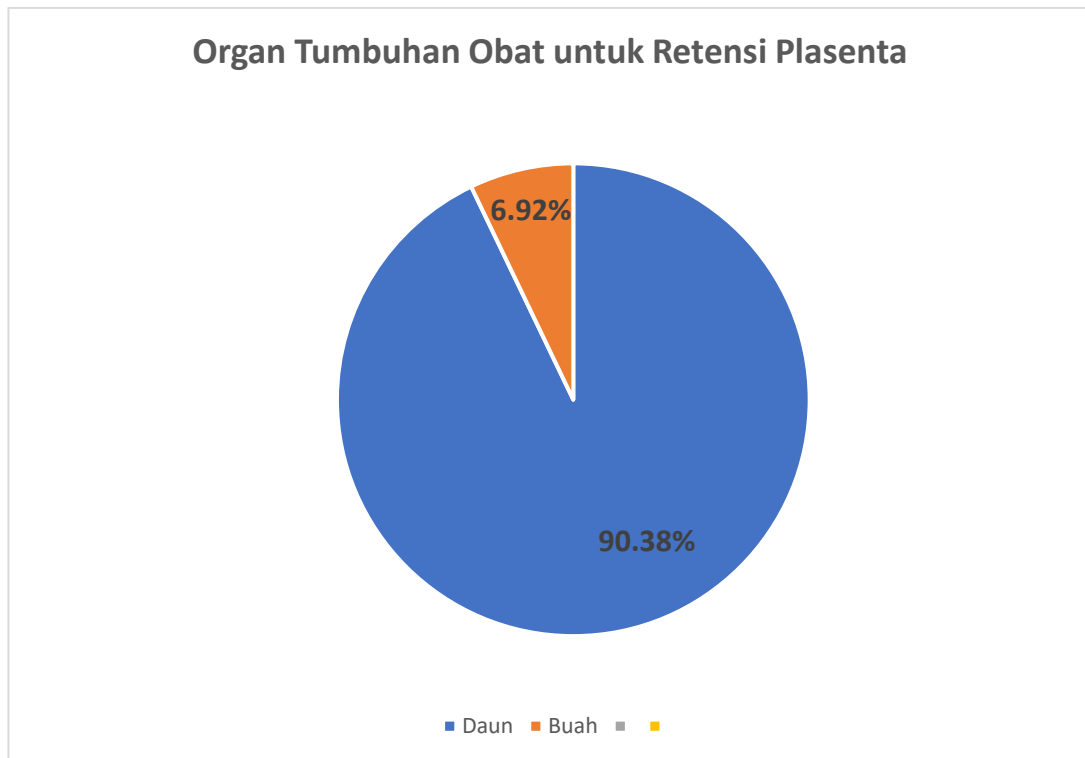
Tabel 4.2 Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

No	Nama lokal	Nama ilmiah	Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan
1	Bambu apus/Bambu Tali	<i>Gigantochloa apus</i>	Daun
2	Nangka	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Daun
3	Waru	<i>Hibiscus tiliaceus</i>	Daun
4	Pisang Hijau/Pisang Ambon Lumut	<i>Musa acuminata</i>	Buah

Berdasarkan Tabel 4.2, masyarakat Kabupaten Mojokerto memanfaatkan dua jenis organ tumbuhan sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi, yaitu daun dan buah. Organ daun digunakan pada tiga spesies tumbuhan meliputi bambu apus (*Gigantochloa apus*), nangka (*Artocarpus heterophyllus*), dan waru (*Hibiscus tiliaceus*), sedangkan organ buah digunakan pada pisang hijau (*Musa acuminata*). Hasil ini menunjukkan bahwa pemilihan organ tumbuhan dalam praktik etnoveteriner didasarkan pada pengetahuan lokal yang diwariskan secara turun-temurun.

Pemanfaatan organ daun menunjukkan bahwa masyarakat lebih cenderung menggunakan bagian tumbuhan yang mudah ditemukan dan umum digunakan dalam pengobatan tradisional ternak. Sementara itu, penggunaan buah pisang hijau menunjukkan bahwa masyarakat tidak hanya terpaku pada satu jenis organ, tetapi juga memanfaatkan variasi bagian tumbuhan yang dianggap memiliki manfaat dalam membantu pemulihan kondisi ternak pascamelahirkan. Hal ini mencerminkan adanya pengetahuan empiris masyarakat dalam menentukan bagian tumbuhan yang digunakan berdasarkan pengalaman penggunaan sebelumnya.

Menurut Oda *et al.* (2024), pemilihan organ tumbuhan dalam praktik etnoveteriner dipengaruhi oleh pengalaman masyarakat lokal, ketersediaan bahan di lingkungan sekitar, serta pengetahuan tradisional yang diwariskan antar generasi. Sejalan dengan itu, Lulekal *et al.* (2014) menyatakan bahwa pemanfaatan bagian tumbuhan tertentu dalam pengobatan tradisional ternak juga berkaitan dengan keyakinan masyarakat terhadap efektivitas organ tersebut dalam menangani gangguan kesehatan hewan.



Gambar 4.2 Persentase Organ Tumbuhan yang Dimanfaatkan Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

Berdasarkan diagram persentase organ tumbuhan, daun merupakan organ yang paling dominan digunakan masyarakat Kabupaten Mojokerto sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi dengan persentase sebesar 90,38%, sedangkan buah hanya sebesar 9,62%. Tingginya persentase penggunaan daun menunjukkan bahwa masyarakat lebih cenderung memanfaatkan bagian tumbuhan yang mudah diperoleh dan umum digunakan dalam praktik pengobatan tradisional ternak.

Dominasi penggunaan daun dalam penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Oda *et al.* (2024) yang melaporkan bahwa daun menjadi organ tumbuhan yang paling banyak dimanfaatkan dalam etnoveteriner dengan persentase mencapai 55,25% dari total spesies tumbuhan obat yang digunakan masyarakat lokal. Tingginya penggunaan daun berkaitan dengan ketersediaannya yang melimpah, mudah diperoleh, serta dianggap memiliki kandungan metabolit sekunder yang tinggi. Oda *et al.* (2024) juga menyatakan bahwa daun mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenolik, tanin, saponin, dan minyak esensial

yang berpotensi memberikan aktivitas biologis terhadap berbagai gangguan penyakit ternak. Mandal dan Rahaman (2022) juga melaporkan bahwa daun merupakan salah satu organ tumbuhan yang paling dominan digunakan dalam praktik etnoveteriner karena mudah dimanfaatkan oleh masyarakat dan memiliki kandungan senyawa aktif yang tinggi.

Dominasi penggunaan daun menunjukkan adanya pengetahuan empiris masyarakat dalam memilih organ tumbuhan yang dianggap efektif dalam membantu penanganan gangguan kesehatan ternak, termasuk gangguan reproduksi pascapartus. Dalam penelitian ini, daun bambu apus, daun nangka, dan daun waru diduga mengandung berbagai metabolit sekunder yang berpotensi mendukung aktivitas farmakologis, seperti flavonoid, fenolik, tanin, dan saponin. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba yang diduga dapat membantu proses pemulihan retensi plasenta pada sapi.

Sementara itu, penggunaan buah pisang hijau dengan persentase sebesar 25% menunjukkan bahwa masyarakat juga memanfaatkan organ tumbuhan lain selain daun dalam pengobatan tradisional ternak. Lulekal *et al.* (2014) menyebutkan bahwa penggunaan organ buah dalam pengobatan tradisional ternak sering dikaitkan dengan kandungan nutrisi dan senyawa bioaktif yang dapat membantu memulihkan kondisi tubuh ternak pascamelahirkan. Selain itu, buah umumnya memiliki tingkat palatabilitas yang lebih baik sehingga lebih mudah diberikan kepada ternak dibandingkan organ tumbuhan lain yang memiliki rasa pahit atau tekstur keras.

Dengan demikian, dominasi penggunaan daun pada penelitian ini menunjukkan bahwa masyarakat Kabupaten Mojokerto memiliki kecenderungan memanfaatkan organ tumbuhan yang mudah diperoleh, umum digunakan dalam praktik etnoveteriner, serta diyakini memiliki kandungan senyawa aktif yang bermanfaat dalam membantu penanganan retensi plasenta pada sapi.

4.2 Cara Pemanfaatan Tumbuhan Obat sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi

Berdasarkan hasil wawancara pada Masyarakat Kabupaten Mojokerto diketahui bahwa Masyarakat di ketiga Kecamatan memanfaatkan tumbuhan obat dengan satu metode guna proses penanganan retensi plasenta pada ternak sapi. Adapun informasi terkait metode pemanfaatan tumbuhan dalam praktik etnoveteriner sebagaimana disajikan dalam Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Cara Pemanfaatan Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

No	Nama Tumbuhan	Cara Pemanfaatan	Jumlah Pemberian
1	Bambu apus	Diberikan langsung sebagai pakan	7 helai daun
2	Nangka	Diberikan langsung sebagai pakan	7–15 helai daun
3	Waru	Diberikan langsung sebagai pakan	7–10 helai daun
4	Pisang hijau	Diberikan langsung sebagai pakan	2–3 buah

Berdasarkan hasil penelitian, seluruh tumbuhan obat yang digunakan masyarakat Kabupaten Mojokerto dalam penanganan retensi plasenta pada sapi dimanfaatkan dengan cara diberikan langsung sebagai pakan. Meskipun metode pemanfaatannya sama, jumlah pemberian setiap tumbuhan berbeda-beda. Daun bambu apus diberikan sebanyak 7 helai daun, daun nangka sebanyak 7–15 helai daun, daun waru sebanyak 7–10 helai daun, sedangkan pisang hijau diberikan sebanyak 2–3 buah.

Perbedaan jumlah pemberian tersebut menunjukkan adanya pengetahuan empiris masyarakat dalam menentukan dosis tradisional yang diperoleh melalui pengalaman turun-temurun serta pengamatan terhadap respons ternak setelah pemberian ramuan. Penentuan dosis umumnya mempertimbangkan ukuran tubuh ternak, tingkat keparahan retensi plasenta, serta keyakinan lokal terhadap efektivitas masing-masing tumbuhan. Selain itu, variasi takaran juga dapat

dipengaruhi oleh perbedaan karakteristik fisik bahan seperti ukuran, tekstur, serta dugaan perbedaan kandungan senyawa aktif pada tiap tanaman, sehingga masyarakat menggunakan jumlah yang dianggap paling sesuai dan aman bagi kondisi sapi pascamelahirkan.

Praktik penentuan dosis secara empiris tersebut merupakan ciri umum dalam sistem pengobatan etnoveteriner. Mandal dan Rahaman (2022) melaporkan bahwa masyarakat peternak di India Timur juga menggunakan jumlah helaian daun tertentu sebagai standar empiris, seperti 11 helai daun *Blumea lacera* dan 9 helai daun *Soymida febrifuga*. Pola ini menunjukkan adanya bentuk standardisasi kasar (*crude dosage*) yang terbentuk melalui pengalaman berulang terhadap keberhasilan pengobatan pada ternak.

Pengetahuan mengenai takaran tersebut umumnya diwariskan secara lisan antar generasi sebagai bagian dari kearifan lokal masyarakat peternak. Oda *et al.* (2024) menyatakan bahwa praktik etnoveteriner berkembang melalui transmisi pengetahuan tradisional yang dipertahankan karena dianggap efektif dalam menangani gangguan kesehatan ternak. Dalam praktiknya, masyarakat lebih mengandalkan pengalaman empiris dibandingkan perhitungan dosis secara ilmiah.

Namun demikian, dosis dalam pengobatan tradisional belum memiliki standar baku sebagaimana dalam kedokteran veteriner modern. Lulekal *et al.* (2014) menjelaskan bahwa pengobatan etnoveteriner umumnya menggunakan ukuran perkiraan seperti jumlah helaian daun, segenggam bahan, atau ukuran sederhana lainnya yang disesuaikan dengan kondisi ternak. Oleh karena itu, variasi jumlah pemberian dalam penelitian ini dapat dipahami sebagai bentuk adaptasi praktis berdasarkan observasi masyarakat terhadap kondisi sapi yang mengalami retensi plasenta.

Temuan serupa juga dilaporkan oleh Gradé *et al.* (2009), bahwa pada masyarakat pastoral di Uganda, dosis pengobatan tradisional ditentukan berdasarkan umur, ukuran tubuh, dan kondisi hewan tanpa standar farmakologis yang pasti. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan dosis berbasis pengalaman merupakan karakteristik umum sistem etnoveteriner di berbagai wilayah, yang tetap bertahan karena dianggap memberikan hasil nyata dalam praktik lapangan.

Dominasi metode pemberian langsung secara oral sebagai pakan mencapai 100% pada penelitian ini, menunjukkan adanya keseragaman praktik etnoveteriner masyarakat Kabupaten Mojokerto dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Keseragaman ini mengindikasikan bahwa pemberian oral dianggap sebagai metode paling praktis, mudah dilakukan, serta sesuai dengan kondisi peternakan rakyat yang membutuhkan penanganan cepat pascapartus.

Pada kondisi retensi plasenta, tindakan harus segera dilakukan sehingga metode pemberian langsung menjadi pilihan utama karena tidak memerlukan proses pengolahan tambahan. Selain itu, metode ini juga mencerminkan adaptasi masyarakat terhadap ketersediaan bahan di lingkungan sekitar yang dapat langsung digunakan tanpa perlakuan kompleks.

Pemilihan metode oral juga berkaitan dengan keyakinan empiris bahwa tumbuhan obat yang dikonsumsi secara langsung dapat bekerja dari dalam tubuh untuk membantu proses pemulihan reproduksi. Adetunji *et al.* (2025) menjelaskan bahwa fitogenik dalam tumbuhan obat memiliki aktivitas biologis yang berperan dalam kesehatan reproduksi ternak, termasuk membantu pengeluaran plasenta dan pemulihan uterus pascapartus. Senyawa seperti flavonoid, polifenol, minyak atsiri, dan fenolik diketahui bekerja melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, serta modulasi hormonal yang mendukung kontraksi uterus.

Selain itu, pemberian oral sesuai dengan karakteristik fisiologis sapi sebagai ruminansia yang secara alami mengonsumsi bahan tumbuhan melalui saluran pencernaan. Proses ini memungkinkan senyawa aktif mengalami absorpsi sistemik sehingga dapat bekerja pada organ target. Adetunji *et al.* (2025) juga menjelaskan bahwa senyawa fitogenik dapat memengaruhi *microbiome-gut-reproductive axis*, yaitu hubungan antara sistem pencernaan dan reproduksi yang berperan dalam mendukung fungsi uterus.

Metode ini juga dinilai lebih aman karena dapat mengurangi stres pada sapi pascapartus. Yigezu *et al.* (2014) melaporkan bahwa dalam praktik etnoveteriner di Ethiopia, tanaman obat retensi plasenta diberikan secara langsung dalam bentuk segar tanpa proses ekstraksi, seperti pada *Ensete ventricosum*, untuk menghindari stres akibat penanganan paksa. Selain itu, pemberian bahan segar juga berpotensi

mempertahankan stabilitas metabolit sekunder yang sensitif terhadap proses pengolahan.

Dari aspek praktis, metode ini juga sesuai dengan sistem pemeliharaan ternak rakyat yang dilakukan secara mandiri oleh peternak. McGaw dan Eloff (2008) menyatakan bahwa tanaman obat dalam etnoveteriner dipilih karena murah, mudah diaplikasikan, dan dapat digunakan langsung oleh peternak tanpa ketergantungan pada layanan kesehatan hewan formal.

Dengan demikian, dominasi pemberian oral dalam penelitian ini menunjukkan bahwa praktik etnoveteriner masyarakat tidak hanya didasarkan pada kemudahan aplikasi, tetapi juga mencerminkan keyakinan empiris terhadap efektivitas biologis tumbuhan obat dalam mendukung pemulihan kondisi reproduksi sapi pascapartus.

4.3 Cara Perolehan dan Tindakan Konservasi Tumbuhan Obat

Berdasarkan hasil wawancara pada Masyarakat Kabupaten Mojokerto diketahui bahwa Masyarakat di ketiga Kecamatan untuk mendapatkan tumbuhan obat guna penanganan retensi plasenta pada ternak sapi mereka terbagi menjadi 2 tempat perolehan yakni kebun (dibudidayakan) dan berasal dari tanaman liar (disekitar sungai atau tempat pemakaman). Adapun informasi terkait cara perolehan tumbuhan dalam praktik etnoveteriner sebagaimana disajikan dalam Tabel 4.4 sedangkan persentase cara perolehan tumbuhan yang dimanfaatkan disajikan pada Gambar 4.4.

Tabel 4.4 Cara Perolehan dan Upaya Konservasi Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

No	Jenis tumbuhan	Sumber perolehan	Bentuk konservasi	Ketersediaan
1	Bambu apus (<i>Gigantochloa apus</i>)	Tumbuh liar di kebun, pojok desa, dan area dekat makam	Belum dibudidayakan secara khusus	Mulai terbatas, tidak semua desa memiliki
2	Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	Kebun milik warga	Dibudidayakan masyarakat	Mudah ditemukan

3	Waru (<i>Hibiscus tiliaceus</i>)	Tumbuh liar di pinggir jalan dan sekitar sungai	Tidak dibudidayakan khusus	Cukup tersedia di lingkungan sekitar
4	Pisang hijau (<i>Musa acuminata</i>)	Kebun dan ladang dekat sawah	Dibudidayakan masyarakat	Mulai berkurang karena tergeser varietas cavendish

Berdasarkan hasil wawancara, sumber perolehan tumbuhan etnoveteriner di Kabupaten Mojokerto berasal dari tumbuhan liar maupun hasil budidaya masyarakat. Bambu apus (*Gigantochloa apus*) dan daun waru (*Hibiscus tiliaceus*) umumnya diperoleh dari tumbuhan yang tumbuh liar di sekitar lingkungan desa seperti kebun, pinggir jalan, area sungai, maupun sekitar pemakaman. Sementara itu, daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan pisang hijau (*Musa acuminata*) sebagian besar berasal dari tanaman budidaya milik masyarakat yang ditanam di kebun ataupun lahan pertanian di sekitar sawah.

Perbedaan sumber perolehan tersebut menunjukkan bahwa ketersediaan tumbuhan etnoveteriner sangat dipengaruhi oleh pola pemanfaatan dan pengelolaan sumber daya tumbuhan oleh masyarakat. Tumbuhan yang memiliki nilai ekonomi dan konsumsi seperti nangka dan pisang cenderung dibudidayakan, sedangkan tumbuhan yang pemanfaatannya lebih terbatas dalam kehidupan sehari-hari tetap diperoleh dari habitat alami di lingkungan sekitar.

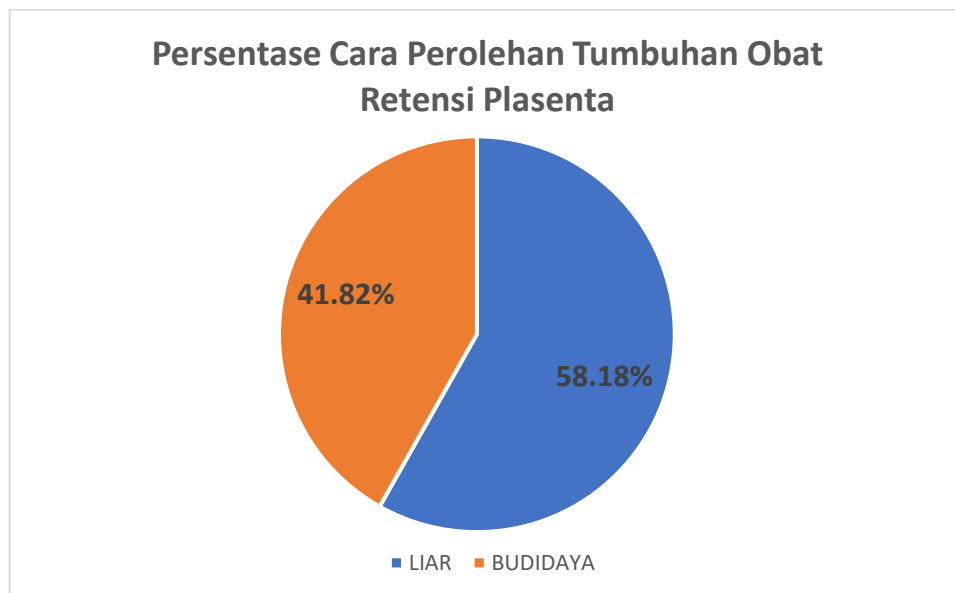
Kondisi tersebut sejalan dengan Aziz *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa masyarakat tradisional masih bergantung pada tumbuhan liar sebagai sumber utama pengobatan etnoveteriner karena mudah diakses dan tersedia di lingkungan sekitar. Medeiros *et al.* (2017) juga menjelaskan bahwa keberadaan tumbuhan di area terbuka seperti kebun, tepi jalan, dan lahan sekitar permukiman membuat masyarakat tetap memanfaatkannya karena lebih efisien dari segi waktu dan tenaga.

Sejalan dengan pola pemanfaatan tersebut, keberadaan sumber perolehan tumbuhan juga memiliki implikasi terhadap aspek konservasi. Beberapa jenis tumbuhan mulai mengalami penurunan ketersediaan akibat perubahan penggunaan lahan serta pergeseran orientasi ekonomi masyarakat. Pisang hijau, misalnya, berdasarkan informasi narasumber di Desa Cembor dan Claket mulai jarang dibudidayakan karena digantikan oleh varietas pisang komersial seperti cavendish

yang memiliki nilai jual lebih tinggi. Hapsari *et al.* (2022) menyatakan bahwa banyak kultivar pisang lokal mengalami tekanan akibat substitusi oleh varietas komersial yang lebih produktif dan seragam untuk kebutuhan pasar.

Selain itu, beberapa tumbuhan liar seperti bambu apus juga mengalami penurunan ketersediaan di beberapa lokasi akibat pemanfaatan untuk berbagai kebutuhan non-obat seperti bahan bangunan, kerajinan, dan kesenian. Solomon *et al.* (2021) menjelaskan bahwa populasi bambu dapat mengalami penurunan akibat alih fungsi lahan, eksploitasi berlebihan, serta pemanenan yang tidak berkelanjutan sehingga mengganggu regenerasi alami.

Perubahan tersebut tidak hanya berdampak pada ketersediaan sumber daya tumbuhan, tetapi juga berpotensi memengaruhi keberlanjutan pengetahuan etnoveteriner itu sendiri. Aziz *et al.* (2018) menyebutkan bahwa pengetahuan pengobatan tradisional umumnya diwariskan secara lisan dan lebih banyak dikuasai oleh kelompok usia tua, sehingga rentan mengalami degradasi pengetahuan pada generasi muda. Rahman (2013) menegaskan bahwa dokumentasi pengetahuan lokal menjadi penting sebagai bagian dari upaya konservasi keanekaragaman hayati sekaligus pelestarian budaya masyarakat pedesaan..



Gambar 4.4 Persentase Cara Perolehan Tumbuhan Obat Sebagai Alternatif Pengobatan Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto

Berdasarkan Gambar 4.4, tumbuhan etnoveteriner yang diperoleh secara liar memiliki persentase lebih tinggi (58,18%) dibandingkan tumbuhan budidaya (41,82%). Tumbuhan liar tersebut meliputi bambu apus (*Gigantochloa apus*) dan daun waru (*Hibiscus tiliaceus*) yang umumnya ditemukan di lingkungan sekitar seperti kebun, tepi jalan, sempadan sungai, hingga area pemakaman. Temuan ini menunjukkan bahwa masyarakat masih sangat bergantung pada vegetasi alami sebagai sumber utama bahan pengobatan tradisional ternak.

Dominasi pemanfaatan tumbuhan liar tersebut diduga berkaitan dengan kemudahan akses dan ketersediaannya yang tinggi di sekitar permukiman. Tumbuhan yang tumbuh secara alami dapat diperoleh tanpa biaya serta tanpa proses budidaya tambahan. Kondisi ini sejalan dengan Aziz *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa masyarakat peternak tradisional cenderung memanfaatkan tumbuhan liar karena mudah dijangkau dan telah digunakan secara turun-temurun. Albuquerque *et al.* (2007) juga menjelaskan bahwa pemilihan tumbuhan yang tersedia di sekitar lingkungan merupakan strategi adaptif masyarakat untuk menghemat waktu dan tenaga dalam memperoleh bahan obat.

Sementara itu, tumbuhan budidaya seperti nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan pisang hijau (*Musa acuminata*) diperoleh dari kebun maupun lahan pertanian milik masyarakat. Kedua jenis tumbuhan tersebut umumnya dipertahankan karena memiliki nilai ganda, yaitu sebagai sumber pangan sekaligus bahan pengobatan tradisional. Medeiros *et al.* (2017) menyatakan bahwa spesies tumbuhan yang memiliki nilai konsumsi tinggi cenderung dibudidayakan untuk menjamin ketersediaannya dalam jangka panjang.

Dengan demikian, perbedaan sumber perolehan tumbuhan etnoveteriner dalam penelitian ini menunjukkan bahwa praktik pemanfaatan tumbuhan obat di Kabupaten Mojokerto sangat dipengaruhi oleh aksesibilitas, nilai guna, serta pengetahuan lokal yang berkembang di masyarakat. Rahman (2013) menegaskan bahwa masyarakat pedesaan cenderung memilih tumbuhan berdasarkan kedekatan lokasi dan pengalaman empiris yang diwariskan secara turun-temurun. Temuan ini mengindikasikan bahwa vegetasi alami masih memegang peranan penting dalam mendukung praktik etnoveteriner, namun di sisi lain Aziz *et al.* (2018) menekankan

perlunya upaya budidaya sebagai strategi konservasi untuk menjaga keberlanjutan sumber daya tumbuhan obat di masa mendatang.

4.4 Analisis *Fidelity Level* (FL) Tumbuhan Etnoveteriner pada Penanganan Retensi Plasenta Sapi

Berdasarkan hasil wawancara dengan masyarakat di Kabupaten Mojokerto, diperoleh informasi mengenai berbagai jenis tumbuhan yang dimanfaatkan dalam praktik etnoveteriner untuk penanganan retensi plasenta pada sapi. Setiap tumbuhan memiliki tingkat kesepakatan penggunaan yang berbeda di antara informan. Oleh karena itu, untuk mengetahui tingkat kesepakatan masyarakat terhadap pemanfaatan masing-masing spesies tumbuhan dalam penanganan kasus retensi plasenta, dilakukan analisis *Fidelity Level* (FL).

Nilai FL digunakan untuk menggambarkan tingkat kesepakatan informan terhadap penggunaan suatu tumbuhan pada kasus penyakit tertentu, dalam hal ini retensi plasenta pada sapi. Semakin tinggi nilai FL, semakin tinggi tingkat kesepakatan masyarakat bahwa tumbuhan tersebut digunakan secara spesifik untuk penanganan kondisi tersebut. Dengan demikian, tumbuhan dengan nilai FL tinggi dapat dianggap sebagai spesies yang paling dipercaya dan paling direkomendasikan secara empiris dalam praktik etnoveteriner masyarakat. Hasil analisis *Fidelity Level* (FL) masing-masing tumbuhan etnoveteriner disajikan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Nilai *Fidelity Level* (FL) Tumbuhan Etnoveteriner untuk Penanganan Retensi Plasenta pada Sapi

No	Nama Lokal Tumbuhan	Nama Ilmiah	ΣU_i	N	FL (%)
1	Buah pisang hijau	<i>Musa acuminata</i>	5	35	14,29
2	Daun waru	<i>Hibiscus tiliaceus</i>	6	35	17,14
3	Daun nangka	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	15	35	42,86
4	Daun bambu apus	<i>Gigantochloa apus</i>	26	35	74,29

Hasil analisis *Fidelity Level* (FL) menunjukkan adanya variasi tingkat kesepakatan masyarakat terhadap pemanfaatan tumbuhan etnoveteriner dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Nilai FL yang diperoleh berkisar antara 14,29% hingga 74,29%, yang mencerminkan perbedaan tingkat konsensus informan terhadap penggunaan setiap spesies untuk tujuan pengobatan yang sama.

Semakin tinggi nilai FL suatu tumbuhan, semakin tinggi tingkat kesepakatan masyarakat bahwa spesies tersebut digunakan secara spesifik untuk penanganan retensi plasenta pada sapi. Berdasarkan hasil tersebut, daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) memiliki nilai FL tertinggi yaitu 74,29%, diikuti oleh daun nangka (*Artocarpus heterophyllus*) sebesar 42,86%, daun waru (*Hibiscus tiliaceus*) sebesar 17,14%, dan buah pisang hijau (*Musa acuminata*) sebesar 14,29%. Temuan ini menunjukkan bahwa bambu apus merupakan spesies dengan tingkat kesepakatan tertinggi di antara masyarakat Kabupaten Mojokerto dalam penanganan retensi plasenta pada sapi.

Tingginya nilai FL pada bambu apus mengindikasikan bahwa spesies ini memiliki tingkat konsensus yang kuat dalam sistem pengetahuan lokal masyarakat. Hal ini menunjukkan bahwa bambu apus tidak hanya sering digunakan, tetapi juga secara spesifik diakui sebagai tumbuhan yang paling dipercaya untuk menangani kasus retensi plasenta. Tardío dan Pardo-de-Santayana (2008) menjelaskan bahwa spesies dengan tingkat kesepakatan tinggi umumnya memiliki cultural importance yang besar karena lebih dikenal, lebih konsisten digunakan untuk tujuan spesifik, serta lebih kuat tertanam dalam pengetahuan tradisional masyarakat. Dengan demikian, tingginya FL bambu apus mencerminkan penguatan praktik etnoveteriner yang bersifat konsisten dan terstandarisasi secara empiris dalam komunitas peternak.

Nilai FL yang tinggi pada bambu apus juga diduga berkaitan dengan faktor ketersediaan serta pengalaman empiris masyarakat dalam penggunaannya. Berdasarkan hasil wawancara, bambu apus banyak ditemukan secara liar di lingkungan sekitar seperti kebun, tepi jalan, sempadan sungai, hingga area pedesaan lainnya, sehingga mudah diakses ketika dibutuhkan. Rahman (2013) menyatakan bahwa masyarakat pedesaan cenderung memilih tumbuhan yang mudah dijangkau karena efisiensi waktu, biaya, serta pengalaman penggunaan yang telah diwariskan secara turun-temurun. Faktor tersebut memperkuat tingkat kesepakatan masyarakat terhadap penggunaan bambu apus dalam penanganan retensi plasenta.

Selain faktor ketersediaan, variasi nilai FL antarspesies juga mencerminkan tingkat keyakinan masyarakat terhadap efektivitas masing-masing tumbuhan dalam menangani kondisi yang sama. Aziz *et al.* (2018) menyebutkan bahwa spesies

dengan tingkat penggunaan dan kesepakatan tinggi umumnya merupakan tumbuhan yang telah terbukti secara empiris melalui pengalaman jangka panjang masyarakat. Dalam penelitian ini, bambu apus sebagai spesies dengan FL tertinggi menunjukkan tingkat kepercayaan dan konsistensi penggunaan yang lebih kuat dibandingkan spesies lainnya.

Lebih lanjut, nilai FL juga dapat digunakan sebagai dasar penentuan spesies prioritas untuk penelitian lanjutan. Albuquerque *et al.* (2006) menjelaskan bahwa FL merupakan indeks kuantitatif yang digunakan untuk mengidentifikasi tingkat konsensus penggunaan suatu spesies terhadap penyakit tertentu dalam masyarakat. Sejalan dengan itu, Ribeiro *et al.* (2017) menyatakan bahwa spesies dengan FL tinggi berpotensi menjadi kandidat utama dalam kajian bioprospeksi karena diasumsikan memiliki potensi bioaktivitas yang lebih kuat berdasarkan kesepakatan penggunaan masyarakat. Oleh karena itu, bambu apus yang memiliki nilai FL tertinggi dalam penelitian ini dapat diprioritaskan untuk analisis lanjutan melalui pendekatan *in silico* guna mengidentifikasi senyawa bioaktif serta mekanisme molekuler yang berperan dalam penanganan retensi plasenta pada sapi. Selain itu, daun nangka sebagai spesies dengan FL kedua tertinggi dapat dipertimbangkan sebagai kandidat pendukung dalam penelitian lanjutan.

4.5 Identifikasi Senyawa Bioaktif Bambu apus

Bambu apus (*Gigantochloa apus*) merupakan tumbuhan dengan nilai *Fidelity Level* tertinggi pada penelitian ini sehingga dipilih sebagai spesies utama untuk dianalisis lebih lanjut menggunakan pendekatan *network pharmacology*. Analisis senyawa bioaktif dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder yang berpotensi berperan dalam mekanisme pengobatan retensi plasenta pada sapi. Informasi mengenai senyawa bioaktif menjadi dasar penting dalam kajian *in silico* karena senyawa-senyawa tersebut berperan sebagai kandidat ligan yang selanjutnya digunakan pada analisis farmakokinetik, prediksi target protein, analisis jaringan biologis.

Identifikasi senyawa bioaktif bambu apus dilakukan melalui penelusuran studi literatur. Seluruh senyawa yang berhasil diidentifikasi kemudian diverifikasi menggunakan PubChem untuk memperoleh informasi struktur kimia dan *canonical SMILES*. Selanjutnya, senyawa-senyawa tersebut diklasifikasikan berdasarkan

karakteristik struktur kimianya menggunakan *NPClassifier* sehingga dapat diketahui kelompok metabolit sekunder yang mendominasi pada bambu apus. Hasil identifikasi dan klasifikasi metabolit sekunder bambu apus disajikan pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.6.

Tabel 4.6.1 Tabel Klasifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Daun Bambu apus

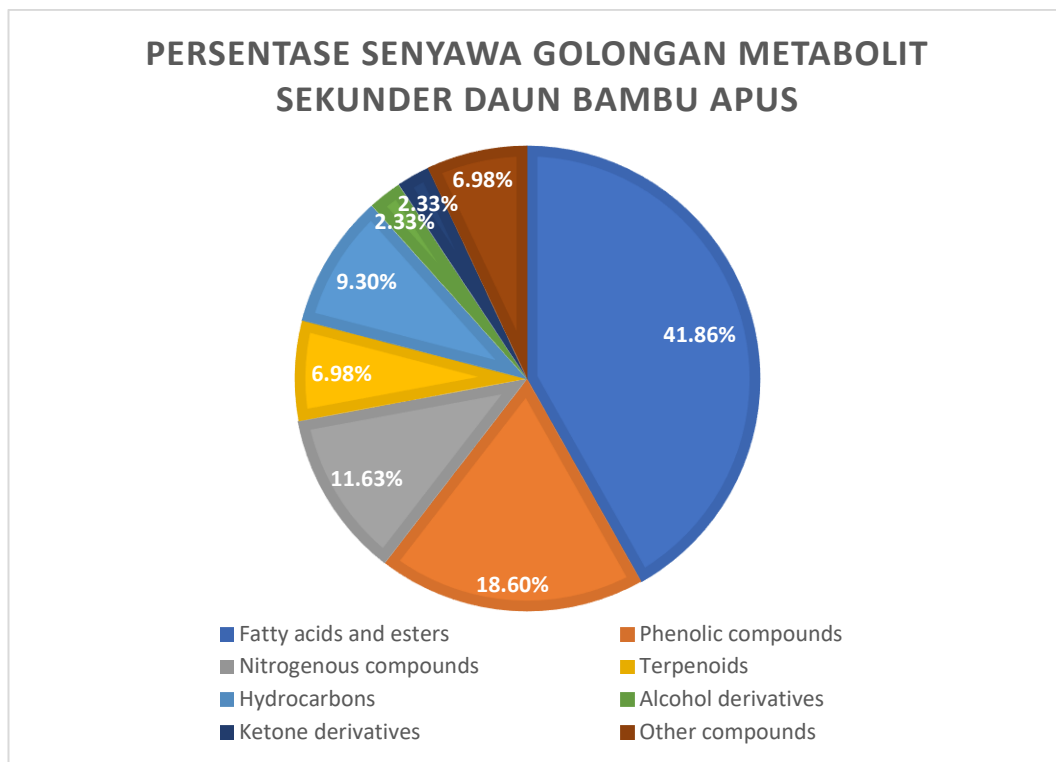
No	Nama Senyawa	Golongan Metabolit
1	Lauric acid	Fatty acids and conjugates
2	Linoleic acid	Fatty acids and conjugates
3	Capric acid	Fatty acids and conjugates
4	Caprylic acid	Fatty acids and conjugates
5	Citronellyl acetate	Terpenoids
6	1,3-Dimethyluracil	Organoheterocyclic compounds
7	1,3-Dimethylthymine	Organoheterocyclic compounds
8	2,6-Dimethoxyphenol	Phenolic compounds
9	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecene	Hydrocarbons
10	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	Phenolic compounds
11	5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester	Organoheterocyclic compounds
12	8,11,14-Eicosatrienoic acid	Fatty acids and conjugates
13	9,12,15-Octadecatrien-1-ol	Fatty alcohols
14	Acetol	Organic oxygen compounds
15	Butanoyl chloride, 3-methyl-	Organic compounds
16	Butylated hydroxyanisole	Phenolic compounds
17	Chloromethane	Organohalogen compounds
18	Corylon	Benzenoids
19	Dioctyl adipate	Fatty acid esters
20	Ethyl laurate	Fatty acid esters
21	Ethyl linoleate	Fatty acid esters
22	Guaiacol	Phenolic compounds
23	Hexadecanamide	Fatty amides
24	L-Limonene	Terpenoids
25	Maltol	Organooxygen compounds
26	Methyl eicosanoate	Fatty acid esters
27	Methyl heptadecanoate	Fatty acid esters
28	Methyl linolenate	Fatty acid esters
29	Methyl oleate	Fatty acid esters
30	Methyl palmitate	Fatty acid esters
31	Methyl stearate	Fatty acid esters
32	Myristic acid	Fatty acids and conjugates
33	N,N-Dimethyl-3-methoxypropylamine	Organic nitrogen compounds
34	n-Pentadecane	Hydrocarbons
35	n-Tridecane	Hydrocarbons
36	n-Undecane	Hydrocarbons
37	Oleic acid	Fatty acids and conjugates
38	Palmitic acid	Fatty acids and conjugates
39	Palmitone	Ketones

40	Phenol	Phenolic compounds
41	Phenol, 4-ethenyl-2-methoxy-	Phenolic compounds
42	Phytol	Terpenoids
43	Stearic acid	Fatty acids and conjugates

Berdasarkan hasil penelusuran literatur serta identifikasi menggunakan KNApSACk Database dan Duke's Phytochemical Database, daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) diketahui mengandung 43 senyawa bioaktif yang berasal dari berbagai kelompok metabolit sekunder. Hasil tersebut menunjukkan bahwa daun bambu apus memiliki keragaman fitokimia yang cukup tinggi. Metabolit sekunder merupakan senyawa yang disintesis oleh tumbuhan sebagai bentuk adaptasi terhadap lingkungan serta mekanisme pertahanan terhadap patogen, herbivora, maupun cekaman abiotik. Selain berperan dalam fisiologi tumbuhan, metabolit sekunder juga diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis yang berpotensi dimanfaatkan dalam bidang kesehatan dan pengobatan.

Banyaknya senyawa bioaktif yang berhasil diidentifikasi menunjukkan bahwa daun bambu apus berpotensi memberikan aktivitas biologis melalui mekanisme multi-compound dan multi-target, yang menjadi konsep dasar dalam pendekatan network pharmacology. Menurut Wink (2015), metabolit sekunder tumbuhan umumnya tidak bekerja hanya pada satu target molekuler, tetapi mampu berinteraksi dengan berbagai protein, enzim, membran sel, maupun jalur pensinyalan biologis secara simultan. Interaksi tersebut memungkinkan terjadinya efek sinergis antarsenyawa sehingga menghasilkan aktivitas farmakologis yang lebih kompleks dibandingkan penggunaan senyawa tunggal.

Senyawa-senyawa yang teridentifikasi pada daun bambu apus terdiri atas berbagai kelompok metabolit sekunder, di antaranya fatty acids and esters, phenolic compounds, terpenoids, nitrogenous compounds, hydrocarbons, alcohol derivatives, ketone derivatives, serta kelompok senyawa lainnya. Keberagaman kelompok metabolit tersebut menunjukkan bahwa daun bambu apus memiliki komposisi fitokimia yang kompleks dan berpotensi berkontribusi terhadap berbagai aktivitas biologis. Distribusi masing-masing kelompok metabolit selanjutnya diklasifikasikan menggunakan NPClassifier dan disajikan pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Persentase Senyawa Golongan Metabolit Sekunder pada Daun Bambu apus

Berdasarkan hasil klasifikasi menggunakan NPClassifier, sebanyak 43 senyawa bioaktif yang teridentifikasi pada daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) dikelompokkan ke dalam delapan golongan metabolit sekunder. Kelompok fatty acids and esters merupakan golongan yang paling dominan dengan jumlah 18 senyawa (41,86%), diikuti oleh phenolic compounds sebanyak 8 senyawa (18,60%), nitrogenous compounds sebanyak 5 senyawa (11,63%), hydrocarbons sebanyak 4 senyawa (9,30%), terpenoids sebanyak 3 senyawa (6,98%), serta other compounds sebanyak 3 senyawa (6,98%). Sementara itu, alcohol derivatives dan ketone derivatives masing-masing hanya ditemukan sebanyak 1 senyawa (2,33%).

Dominasi kelompok fatty acids and esters menunjukkan bahwa daun bambu apus memiliki karakteristik fitokimia yang kaya akan senyawa lipid bioaktif. Kelompok metabolit ini diketahui berperan sebagai prekursor berbagai mediator lipid yang terlibat dalam regulasi dan resolusi inflamasi (Calder, 2010). Selain itu, beberapa asam lemak juga dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba melalui mekanisme gangguan terhadap integritas membran sel mikroorganisme (Yoon *et al.*, 2018). Aktivitas tersebut berpotensi mendukung pemulihan kondisi reproduksi

pascapartus yang umumnya disertai proses inflamasi dan peningkatan risiko infeksi.

Golongan metabolit terbesar berikutnya adalah phenolic compounds. Senyawa fenolik dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dan menghambat terjadinya stres oksidatif. Shahidi dan Ambigaipalan (2015) menjelaskan bahwa aktivitas tersebut berkaitan dengan kemampuan gugus hidroksil pada senyawa fenolik dalam mendonorkan atom hidrogen maupun elektron sehingga mampu menstabilkan radikal bebas. Selain sebagai antioksidan, senyawa fenolik juga dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi melalui modulasi berbagai jalur pensinyalan yang mengatur respons inflamasi (Cory *et al.*, 2018).

Kelompok terpenoids juga ditemukan meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit. Berbagai penelitian melaporkan bahwa terpenoid memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, serta imunomodulator. Sá *et al.* (2013) menjelaskan bahwa beberapa senyawa terpenoid mampu menghambat ekspresi sitokin proinflamasi, sedangkan Cho *et al.* (2017) melaporkan bahwa golongan terpenoid berpotensi mendukung proses pemulihan jaringan melalui aktivitas antioksidan dan imunomodulator.

Sementara itu, kelompok nitrogenous compounds, hydrocarbons, alcohol derivatives, ketone derivatives, dan other compounds ditemukan dalam proporsi yang lebih rendah. Meskipun jumlahnya tidak dominan, kelompok metabolit tersebut tetap berpotensi berkontribusi terhadap aktivitas biologis ekstrak melalui interaksi antarsenyawa. Menurut Wink (2015), metabolit sekunder pada tumbuhan umumnya bekerja secara sinergis dengan memengaruhi berbagai target molekuler secara bersamaan sehingga menghasilkan efek farmakologis yang lebih kompleks dibandingkan senyawa tunggal.

Secara keseluruhan, hasil klasifikasi metabolit menunjukkan bahwa daun bambu apus didominasi oleh kelompok fatty acids and esters, phenolic compounds, dan terpenoids. Dominasi ketiga golongan metabolit tersebut mengindikasikan bahwa daun bambu apus memiliki potensi biologis yang luas, terutama yang berkaitan dengan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba. Karakteristik tersebut mendukung pemilihan daun bambu apus sebagai kandidat

tumbuhan obat yang selanjutnya diseleksi melalui analisis ADME dan drug-likeness untuk memperoleh senyawa yang paling potensial dalam pendekatan network pharmacology.

4.6 Evaluasi Karakteristik Fisikokimia dan Farmakokinetik Senyawa Bioaktif Bambu Apus

Evaluasi karakteristik fisikokimia dan farmakokinetik senyawa bioaktif dilakukan terhadap 43 senyawa bioaktif bambu apus yang telah diidentifikasi dari studi literatur dan basis data fitokimia. Analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi karakteristik farmakokinetik serta kelayakan senyawa sebagai kandidat bioaktif yang berpotensi berinteraksi dengan target molekuler. Prediksi dilakukan menggunakan platform *SwissADME*, yang menyediakan informasi mengenai absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan kesesuaian sifat fisikokimia senyawa terhadap parameter obat oral.

Parameter farmakokinetik yang dianalisis meliputi *gastrointestinal absorption (GI absorption)*, *blood-brain barrier permeability (BBB permeation)*, status sebagai substrat P-glycoprotein (P-gp), potensi inhibisi terhadap enzim sitokrom P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4), serta permeabilitas kulit (Log Kp). Selain itu, evaluasi *druglikeness* dilakukan berdasarkan aturan Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge, serta nilai *bioavailability score* yang menggambarkan potensi ketersediaan hayati senyawa. Daftar senyawa yang lolos proses screening ADME dan *druglikeness* masing-masing disajikan pada Tabel 4.7.1 dan Tabel 4.7.2.

Tabel 4.7.1. Hasil Farmakokinetik Senyawa Bambu apus yang Lolos Seleksi

No	Senyawa	GI Absorption	BBB Permeant	P-gp Substrate	CYP Inhibitor				
					1A2	2C19	2C9	2D6	3A4
1	Lauric acid	H	Y	N	N	N	N	N	N
2	Linoleic acid	H	Y	N	N	N	N	N	N
3	Capric acid	H	Y	N	N	N	N	N	N
4	Caprylic acid	H	Y	N	N	N	N	N	N
5	2,6-Dimethoxyphenol	H	Y	N	N	N	N	N	N
6	Butylated hydroxyanisole	H	Y	N	Y	N	N	N	N
7	Ethyl linoleate	H	Y	N	Y	N	N	N	N
8	Hexadecanamide	H	Y	N	Y	N	N	N	N
9	Myristic acid	H	Y	N	Y	N	N	N	N
10	Stearic acid	H	N	N	Y	N	N	N	N

Berdasarkan hasil prediksi menggunakan SwissADME, seluruh senyawa yang lolos seleksi menunjukkan nilai gastrointestinal absorption (GI absorption) yang tinggi (*High*). Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa kandidat memiliki potensi absorpsi yang baik melalui saluran pencernaan apabila diberikan secara oral. Menurut Dahan dan González-Álvarez (2021), proses absorpsi obat di saluran gastrointestinal dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis, seperti pH, ketebalan mukus, permeabilitas epitel usus, keberadaan transporter membran, serta karakteristik fisikokimia senyawa. Nilai GI absorption yang tinggi mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat fisikokimia yang mendukung proses penyerapan melalui epitel usus sehingga berpeluang mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah yang memadai. Karakteristik ini menjadi salah satu syarat penting dalam penapisan awal kandidat obat karena bioaktivitas suatu senyawa tidak hanya ditentukan oleh afinitas terhadap target biologis, tetapi juga oleh kemampuannya mencapai target tersebut di dalam tubuh.

Hasil prediksi juga menunjukkan bahwa sembilan dari sepuluh senyawa diprediksi mampu menembus blood-brain barrier (BBB), sedangkan stearic acid diprediksi tidak permeabel terhadap BBB. Kemampuan menembus BBB umumnya dipengaruhi oleh ukuran molekul, tingkat lipofilisitas, dan jumlah ikatan hidrogen suatu senyawa (Pardridge, 2012). Meskipun parameter ini lebih banyak digunakan dalam pengembangan obat untuk sistem saraf pusat, hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki kemampuan difusi membran yang baik. Namun demikian, karena penelitian ini berfokus pada retensi plasenta yang merupakan gangguan reproduksi perifer, parameter BBB tidak dijadikan sebagai kriteria utama dalam pemilihan kandidat senyawa. Sebagaimana dijelaskan oleh Pardridge (2012), kemampuan suatu senyawa menembus BBB tidak secara langsung menggambarkan kemampuannya mencapai jaringan uterus maupun plasenta karena kedua jaringan tersebut memiliki karakteristik sawar biologis dan mekanisme transport yang berbeda.

Pada parameter P-glycoprotein (P-gp), seluruh senyawa yang lolos seleksi diprediksi bukan merupakan substrat P-gp. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut diperkirakan tidak mengalami proses efluks secara signifikan oleh

transporter P-gp selama proses absorpsi. Menurut Szakács *et al.* (2008), P-glycoprotein merupakan transporter efluks yang banyak diekspresikan pada epitel usus, hati, ginjal, dan berbagai jaringan lainnya, serta berfungsi memompa senyawa keluar dari dalam sel sehingga dapat menurunkan absorpsi dan konsentrasi intraseluler obat. Oleh karena itu, senyawa yang bukan merupakan substrat P-gp umumnya memiliki peluang bioavailabilitas oral yang lebih baik, mempertahankan konsentrasi senyawa pada jaringan target, serta memiliki risiko variasi absorpsi yang lebih rendah akibat perbedaan ekspresi transporter antar individu.

Berdasarkan parameter metabolisme, sebagian besar senyawa menunjukkan profil yang relatif baik terhadap enzim sitokrom P450 (CYP450). Hasil prediksi menunjukkan bahwa lauric acid, linoleic acid, capric acid, caprylic acid, dan 2,6-dimethoxyphenol tidak diprediksi menghambat seluruh isoform CYP yang dianalisis. Sementara itu, butylated hydroxyanisole, ethyl linoleate, hexadecanamide, myristic acid, dan stearic acid hanya diprediksi menghambat CYP1A2, tetapi tidak menghambat CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, maupun CYP3A4.

Menurut Zanger dan Schwab (2013), enzim sitokrom P450 merupakan sistem enzim utama yang berperan dalam metabolisme berbagai xenobiotik dan senyawa obat di dalam tubuh. Senyawa yang tidak menghambat aktivitas enzim CYP umumnya memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah karena tidak mengganggu metabolisme senyawa lain. Meskipun beberapa senyawa diprediksi menghambat CYP1A2, tidak ditemukannya inhibisi terhadap CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, dan CYP2C19 menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa kandidat memiliki profil metabolik yang relatif baik. Hal ini menjadi keuntungan karena keempat isoform tersebut merupakan enzim utama yang bertanggung jawab terhadap metabolisme sebagian besar obat. Dengan demikian, hasil prediksi ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang lolos seleksi memiliki potensi risiko interaksi metabolik yang relatif rendah.

Secara keseluruhan, hasil analisis farmakokinetik menunjukkan bahwa seluruh senyawa kandidat memiliki karakteristik yang mendukung untuk melanjutkan tahapan penapisan secara *in silico*. Tingginya nilai GI absorption, status non-substrat terhadap P-glycoprotein, serta rendahnya potensi inhibisi

terhadap sebagian besar enzim sitokrom P450 mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki profil farmakokinetik yang baik sebagai kandidat senyawa bioaktif. Namun demikian, profil farmakokinetik saja belum cukup untuk menentukan kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat. Oleh karena itu, sebelum dilakukan analisis network pharmacology, diperlukan evaluasi terhadap karakteristik fisikokimia senyawa melalui analisis drug-likeness. Tahapan ini bertujuan untuk memastikan bahwa senyawa yang dipilih tidak hanya memiliki profil ADME yang baik, tetapi juga memenuhi parameter yang secara teoritis mendukung efektivitas dan keamanan sebagai kandidat obat. Hasil analisis drug-likeness dari sepuluh senyawa kandidat tersebut disajikan pada subbab berikutnya.

Tabel 4.7.2. Hasil Evaluasi Druglikeness Senyawa Bambu apus yang Lolos Seleksi

No	Nama Senyawa	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability Score
1	Lauric acid	Yes (0 violation)	Yes	Yes	Yes	Yes	0.85
2	Linoleic acid	Yes (0 violation)	Yes	Yes	Yes	Yes	0.85
3	Capric acid	Yes (0 violation)	Yes	Yes	Yes	No (1 violation)	0.85
4	Caprylic acid	Yes (0 violation)	No (1 violation)	Yes	Yes	No (1 violation)	0.85
5	2,6-Dimethoxyphenol	Yes (0 violation)	No (1 violation)	Yes	Yes	No (1 violation)	0.55
6	Butylated hydroxyanisole	Yes (0 violation)	Yes	Yes	Yes	No (1 violation)	0.55
7	Ethyl linoleate	Yes (0 violation)	Yes	No (1 violation)	Yes	No (1 violation)	0.55
8	Hexadecanamide	Yes (0 violation)	Yes	No (1 violation)	Yes	No (1 violation)	0.55
9	Myristic acid	Yes (0 violation)	Yes	No (1 violation)	Yes	No (1 violation)	0.85
10	Stearic acid	Yes (1 violation)	No (1 violation)	No (1 violation)	No (1 violation)	No (2 violations)	0.85

Berdasarkan hasil analisis drug-likeness pada Tabel 4.7.2, sebagian besar senyawa yang lolos tahap penyaringan menunjukkan karakteristik fisikokimia yang mendukung pengembangan sebagai kandidat senyawa bioaktif. Evaluasi dilakukan menggunakan lima aturan *drug-likeness*, yaitu Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan

Muegge, serta didukung oleh bioavailability score untuk memperkirakan peluang senyawa mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian secara oral.

Hasil analisis menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi Lipinski's Rule of Five, dengan sembilan senyawa tidak memiliki pelanggaran (*0 violation*) dan hanya stearic acid yang menunjukkan satu pelanggaran. Temuan ini mengindikasikan bahwa sebagian besar senyawa memiliki berat molekul, lipofilisitas, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen yang masih berada pada rentang optimal untuk mendukung absorpsi oral. Menurut Lipinski *et al.* (2001), senyawa yang memenuhi aturan Lipinski umumnya memiliki permeabilitas membran dan kelarutan yang lebih baik sehingga berpotensi menunjukkan bioavailabilitas oral yang memadai. Dengan demikian, hasil ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa kandidat memiliki karakteristik dasar yang mendukung untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat senyawa bioaktif.

Pada Ghose filter, tujuh senyawa memenuhi seluruh kriteria, yaitu lauric acid, linoleic acid, capric acid, butylated hydroxyanisole, ethyl linoleate, hexadecanamide, dan myristic acid, sedangkan caprylic acid, 2,6-dimethoxyphenol, dan stearic acid masing-masing menunjukkan satu pelanggaran. Filter Ghose dikembangkan berdasarkan karakteristik fisikokimia obat-obatan yang telah berhasil dipasarkan, meliputi berat molekul, logP, refraktivitas molar, dan jumlah atom penyusun molekul (Ghose *et al.*, 1999). Oleh karena itu, pelanggaran tunggal pada beberapa senyawa menunjukkan adanya sedikit penyimpangan dari rentang ideal tersebut, namun belum cukup untuk menghilangkan potensi biologisnya. Secara umum, hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa masih memiliki keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik yang mendukung distribusi serta interaksi dengan target biologis.

Berdasarkan aturan Veber, enam senyawa memenuhi seluruh kriteria, yaitu lauric acid, linoleic acid, capric acid, caprylic acid, 2,6-dimethoxyphenol, dan butylated hydroxyanisole, sedangkan ethyl linoleate, hexadecanamide, myristic acid, dan stearic acid masing-masing memiliki satu pelanggaran. Menurut Veber *et al.* (2002), aturan ini menitikberatkan pada jumlah ikatan rotasi (*rotatable bonds*) dan luas permukaan polar topologis (*topological polar surface area/TPSA*) sebagai parameter utama yang memengaruhi bioavailabilitas oral. Pelanggaran yang

ditemukan diduga berkaitan dengan fleksibilitas molekul akibat rantai karbon yang relatif panjang, terutama pada golongan asam lemak dan turunannya. Meskipun demikian, pelanggaran tersebut masih dapat ditoleransi karena seluruh senyawa sebelumnya telah menunjukkan nilai GI absorption yang tinggi pada analisis SwissADME.

Hasil analisis menggunakan Egan filter menunjukkan bahwa sembilan senyawa memenuhi seluruh kriteria, sedangkan stearic acid merupakan satu-satunya senyawa yang menunjukkan satu pelanggaran. Filter Egan mengevaluasi hubungan antara lipofilisitas dan luas permukaan polar untuk memprediksi kemampuan absorpsi oral suatu molekul (Egan *et al.*, 2000). Tingginya tingkat kelulusan pada parameter ini menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik yang mendukung proses difusi pasif melalui membran biologis. Temuan tersebut juga konsisten dengan hasil analisis farmakokinetik sebelumnya yang menunjukkan seluruh senyawa memiliki prediksi GI absorption yang tinggi.

Di antara seluruh parameter yang digunakan, Muegge filter merupakan aturan dengan tingkat selektivitas paling tinggi. Hasil analisis menunjukkan bahwa hanya lauric acid dan linoleic acid yang memenuhi seluruh kriteria tanpa pelanggaran. Sementara itu, capric acid, caprylic acid, 2,6-dimethoxyphenol, butylated hydroxyanisole, ethyl linoleate, hexadecanamide, dan myristic acid masing-masing menunjukkan satu pelanggaran, sedangkan stearic acid memiliki dua pelanggaran. Menurut Muegge *et al.* (2001), filter ini mengintegrasikan berbagai parameter fisikokimia secara bersamaan sehingga lebih ketat dibandingkan aturan *drug-likeness* lainnya. Oleh karena itu, satu pelanggaran pada sebagian besar senyawa masih dapat dikategorikan sebagai marginal drug-like compounds dan tidak secara otomatis menghilangkan potensi biologisnya. Bahkan, beberapa obat yang telah digunakan secara klinis juga diketahui tidak selalu memenuhi seluruh aturan *drug-likeness*.

Selain lima parameter tersebut, bioavailability score digunakan untuk memperkirakan peluang suatu senyawa mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian oral. Hasil analisis menunjukkan bahwa lauric acid, linoleic acid, capric acid, caprylic acid, myristic acid, dan stearic acid memiliki bioavailability score

0,85, sedangkan 2,6-dimethoxyphenol, butylated hydroxyanisole, ethyl linoleate, dan hexadecanamide memiliki skor 0,55. Menurut Martin (2005), skor 0,85 menunjukkan probabilitas yang lebih tinggi untuk mencapai bioavailabilitas oral dibandingkan skor 0,55. Menariknya, sebagian besar senyawa dengan skor 0,85 merupakan golongan asam lemak yang pada analisis sebelumnya juga menunjukkan GI absorption tinggi. Temuan ini memberikan indikasi bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki peluang yang baik untuk diserap melalui saluran pencernaan dan mencapai sirkulasi sistemik setelah pemberian secara oral, sehingga relevan dengan praktik pemberian ramuan etnoveteriner pada penelitian ini.

Secara keseluruhan, hasil analisis drug-likeness menunjukkan bahwa seluruh senyawa yang lolos seleksi masih memenuhi karakteristik dasar sebagai kandidat senyawa bioaktif. Lauric acid dan linoleic acid merupakan senyawa dengan profil paling baik karena memenuhi seluruh parameter *drug-likeness* serta memiliki bioavailability score yang tinggi. Senyawa lain, seperti capric acid, caprylic acid, myristic acid, hexadecanamide, ethyl linoleate, 2,6-dimethoxyphenol, butylated hydroxyanisole, dan stearic acid, tetap dipertahankan karena pelanggaran yang ditemukan bersifat minor dan masih didukung oleh profil farmakokinetik yang baik pada tahap sebelumnya. Dengan demikian, kesepuluh senyawa dinilai layak untuk dilanjutkan ke tahap prediksi target protein dalam pendekatan network pharmacology guna mengidentifikasi mekanisme multi-compound–multi-target yang mendasari potensi aktivitas biologis daun bambu apus terhadap retensi plasenta pada sapi.

4.7 Prediksi dan Validasi Target Protein Senyawa Bambu apus

Setelah diperoleh senyawa aktif utama dari bambu apus (*Gigantochloa apus*), tahap selanjutnya adalah mengidentifikasi protein target yang berpotensi berinteraksi dengan senyawa tersebut. Identifikasi target protein merupakan langkah penting dalam pendekatan *network pharmacology* karena dapat memberikan gambaran mengenai mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas biologis suatu senyawa. Melalui analisis target protein, hubungan antara senyawa aktif dan jalur biologis yang terlibat dalam patogenesis retensi plasenta dapat

diprediksi secara sistematis. Pada penelitian ini, prediksi target protein dilakukan menggunakan platform *Swiss Target Prediction*, kemudian target yang diperoleh divalidasi melalui basis data UniProt untuk memastikan identitas protein dan simbol gen yang sesuai. Selanjutnya, validasi tambahan dilakukan menggunakan basis data ChEMBL dan DrugBank guna mengkonfirmasi keterkaitan target protein dengan aktivitas farmakologis yang telah dilaporkan sebelumnya. Tahapan ini bertujuan untuk meningkatkan tingkat kepercayaan terhadap target protein yang digunakan pada analisis lanjutan.

4.7.1 Prediksi Target Protein Menggunakan Swiss Target Prediction

Prediksi target protein dilakukan menggunakan platform *Swiss Target Prediction* dengan memasukkan struktur senyawa aktif hasil identifikasi dari bambu apus. Metode ini memanfaatkan pendekatan kemiripan struktur kimia (*chemical similarity*) terhadap ligan yang telah diketahui target biologisnya sehingga memungkinkan prediksi protein target yang berpotensi berinteraksi dengan suatu senyawa. Hasil prediksi menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif bambu apus menghasilkan sebanyak 332 target protein potensial. Setelah dilakukan penghapusan duplikasi berdasarkan *gene symbol*, diperoleh 173 gen target unik yang selanjutnya digunakan dalam analisis lanjutan. Mengingat jumlah target yang cukup besar, pada penelitian ini hanya ditampilkan 25 target protein yang memiliki keterkaitan dengan regulasi hormon reproduksi, inflamasi, angiogenesis, dan metabolisme seluler sebagai representasi hasil prediksi target protein. Sementara itu, keseluruhan gen target hasil prediksi tetap digunakan pada tahap analisis berikutnya dan disajikan secara lengkap pada lampiran. Adapun contoh target protein hasil prediksi *Swiss Target Prediction* disajikan pada Tabel 4.8.1.

Tabel 4.8.1. Target Protein Representatif Hasil Prediksi *Swiss Target Prediction* dari Senyawa Aktif Bambu apus (*Gigantochloa apus*)

No	Nama Senyawa	Sumber Protein	Protein Target	Gene Symbol	Uniprot Id	Probability
1	Capric acid	<i>Swiss Target Prediction</i>	Interleukin-8	CXCL8	P10145	141.787
2	Capric acid	<i>Swiss Target Prediction</i>	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	166.646

3	Capric acid	Swiss Target Prediction	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	HSD11B2	P80365	141.787
4	Capric acid	Swiss Target Prediction	Cyclooxygenase-2	PTGS2	P35354	116.739
5	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Cytochrome P450 17A1	CYP17A1	P05093	111.502
6	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	111.502
7	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Vascular endothelial growth factor receptor 1	FLT1	P17948	111.502
8	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	HSD11B2	P80365	111.502
9	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	111.502
10	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Progesterone receptor	PGR	P06401	111.502
11	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231	111.502
12	Ethyl linoleate	Swiss Target Prediction	Cyclooxygenase-2	PTGS2	P35354	111.502
13	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Cytochrome P450 17A1	CYP17A1	P05093	100.579
14	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	100.579
15	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Estrogen receptor alpha	ESR1	P03372	100.579
16	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	HSD11B2	P80365	100.579
17	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Interleukin-6	IL6	P05231	100.579
18	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Progesterone receptor	PGR	P06401	100.579
19	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231	1
20	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Cyclooxygenase-2	PTGS2	P35354	100.579
21	Linoleic acid	Swiss Target Prediction	Telomerase reverse transcriptase	TERT	O14746	256.228
22	Stearic acid	Swiss Target Prediction	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	116.965
23	Stearic acid	Swiss Target Prediction	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	HSD11B2	P80365	100.579
24	Stearic acid	Swiss Target Prediction	Peroxisome proliferator-	PPARG	P37231	100.579

			activated receptor gamma			
25	Stearic acid	Swiss Target Prediction	Telomerase reverse transcriptase	TERT	O14746	100.579

Berdasarkan hasil prediksi menggunakan SwissTargetPrediction, senyawa aktif daun bambu apus diprediksi berinteraksi dengan berbagai protein yang berperan dalam regulasi reproduksi, inflamasi, angiogenesis, dan regenerasi jaringan. Beberapa senyawa utama, seperti capric acid, ethyl linoleate, linoleic acid, dan stearic acid, memiliki target protein yang saling beririsan, antara lain CYP19A1, HSD11B2, PTGS2, PPARG, PGR, dan TERT. Adanya kesamaan target tersebut menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif daun bambu apus dapat berinteraksi dengan protein target yang sama. Karakteristik ini sejalan dengan konsep *multi-compound–multi-target* dalam pendekatan *network pharmacology*, yaitu kemampuan berbagai senyawa bioaktif memodulasi lebih dari satu target molekuler secara simultan sehingga menghasilkan efek biologis yang saling melengkapi (Hopkins, 2008; Wink, 2015).

Berdasarkan hasil prediksi, kelompok protein target yang paling dominan merupakan protein yang berperan dalam regulasi hormon reproduksi, yaitu CYP17A1, CYP19A1, ESR1, PGR, dan HSD11B2. Protein-protein tersebut terlibat dalam biosintesis hormon steroid serta respons jaringan terhadap estrogen dan progesteron yang berperan penting dalam proses kebuntingan, partus, dan pelepasan plasenta. Wang *et al.* (2026) melaporkan bahwa regulasi estrogen berperan dalam pelepasan plasenta melalui pengaturan proses apoptosis, *tissue remodeling*, dan pemisahan antarmuka fetomaternal. Selain itu, Ramos *et al.* (2022) menyatakan bahwa gangguan reproduksi pascapersalinan, termasuk retensi plasenta, berkaitan erat dengan perubahan lingkungan uterus dan regulasi hormonal selama periode *postpartum*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa protein-protein yang diprediksi menjadi target senyawa aktif daun bambu apus memiliki keterkaitan biologis dengan mekanisme retensi plasenta.

Selain protein yang berhubungan dengan regulasi hormon, hasil prediksi juga mengidentifikasi beberapa target yang berperan dalam proses inflamasi, yaitu CXCL8, IL6, dan PTGS2. Protein CXCL8 berfungsi merekrut neutrofil menuju

lokasi inflamasi, sedangkan IL6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam aktivasi respons imun. Sementara itu, PTGS2 (*Cyclooxygenase-2*) merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis prostaglandin dan proses kontraksi uterus. Koh *et al.* (2018) melaporkan bahwa infeksi *postpartum* dapat meningkatkan ekspresi IL6 dan CXCL8 pada sel endometrium sapi sehingga memicu respons inflamasi yang berlebihan. Li *et al.* (2021) juga menjelaskan bahwa peningkatan ekspresi IL6 dan PTGS2 berkontribusi terhadap terbentuknya lingkungan inflamasi yang dapat menghambat proses pemulihan jaringan reproduksi. Temuan tersebut menunjukkan bahwa jalur inflamasi merupakan salah satu mekanisme biologis yang kemungkinan dipengaruhi oleh senyawa aktif daun bambu apus dalam penanganan retensi plasenta.

Hasil prediksi selanjutnya menunjukkan adanya target protein FLT1 dan KDR yang merupakan reseptor utama *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Kedua protein tersebut berperan dalam angiogenesis, pemeliharaan integritas vaskular, dan regenerasi jaringan. Menurut Maynard *et al.* (2003), aktivasi jalur VEGF diperlukan untuk mempertahankan fungsi endotel dan pembentukan pembuluh darah baru selama proses penyembuhan jaringan. Selain itu, Sawano *et al.* (2001) melaporkan bahwa FLT1 juga berperan dalam migrasi monosit dan makrofag menuju jaringan yang mengalami kerusakan sehingga mendukung proses regenerasi pascapersalinan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian senyawa aktif daun bambu apus memiliki keterkaitan dengan protein-protein yang mengatur angiogenesis dan proses perbaikan jaringan uterus.

Selain itu, hasil prediksi juga menunjukkan adanya interaksi dengan PPARG dan TERT. PPARG merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid, diferensiasi sel, serta pengendalian inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B. Psilopatis *et al.* (2023) melaporkan bahwa aktivasi PPAR γ berkontribusi dalam menekan produksi sitokin proinflamasi dan menjaga homeostasis jaringan reproduksi. Sementara itu, TERT merupakan komponen utama enzim telomerase yang berperan dalam mempertahankan kapasitas proliferasi sel dan regenerasi jaringan. Menurut Teichroeb *et al.* (2016), aktivitas TERT penting dalam proses re-epitelisasi endometrium dan pembentukan pembuluh darah baru selama pemulihan pascapersalinan. Keberadaan kedua target

tersebut menunjukkan bahwa mekanisme kerja senyawa aktif daun bambu apus tidak hanya berkaitan dengan regulasi hormon dan inflamasi, tetapi juga proses regenerasi jaringan reproduksi.

Secara keseluruhan, hasil prediksi menggunakan SwissTargetPrediction mengidentifikasi sejumlah protein target yang berkaitan dengan regulasi hormon reproduksi, inflamasi, angiogenesis, dan regenerasi jaringan yang relevan dengan patofisiologi retensi plasenta pada sapi. Hasil tersebut sekaligus memperlihatkan karakteristik *multi-compound–multi-target*, yaitu berbagai senyawa aktif daun bambu apus diprediksi bekerja melalui banyak target molekuler yang saling berhubungan. Namun demikian, hasil prediksi ini masih didasarkan pada pendekatan *similarity-based prediction*, sehingga diperlukan tahap validasi untuk memastikan identitas dan karakteristik biologis protein target yang diperoleh. Oleh karena itu, seluruh protein target selanjutnya diverifikasi menggunakan basis data UniProt untuk memperoleh nama protein, simbol gen, dan *accession number* yang terstandarisasi, kemudian divalidasi lebih lanjut melalui ChEMBL dan DrugBank guna mengidentifikasi bukti bioaktivitas serta relevansi terapeutiknya.

4.8.2 Validasi UniProt

Hasil prediksi target protein menggunakan *Swiss Target Prediction* selanjutnya divalidasi melalui basis data UniProt untuk memperoleh informasi standar mengenai nama protein, simbol gen, *accession number* (UniProt ID), organisme, serta status kurasi protein. Tahap ini dilakukan untuk memastikan kesesuaian identitas protein target dan menghilangkan kemungkinan duplikasi sebelum dilakukan analisis lanjutan. Hasil validasi protein target senyawa aktif bambu apus menggunakan UniProt disajikan pada Tabel 4.8.2.

Tabel 4.8.2 Hasil Validasi Protein Target Senyawa Aktif Bambu apus Menggunakan Basis Data UniProt

No	Protein Target	Gene Symbol	UniProt ID	Organisme	Status UniProt
1	Interleukin-8	CXCL8	P10145	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
2	Interleukin-6	IL6	P05231	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)

3	Cyclooxygenase-2	PTGS2	P35354	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
4	Cyclooxygenase-1	PTGS1	P23219	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
5	Cytochrome P450 17A1	CYP17A1	P05093	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
6	Aromatase	CYP19A1	P11511	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
7	Estrogen Receptor Alpha	ESR1	P03372	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
8	Estrogen Receptor Beta	ESR2	Q92731	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
9	Progesterone Receptor	PGR	P06401	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
10	11 β -HSD Type 2	HSD11B2	P80365	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
11	11 β -HSD Type 1	HSD11B1	P28845	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
12	VEGF Receptor 1	FLT1	P17948	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
13	VEGF Receptor 2	KDR	P35968	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
14	PPAR Gamma	PPARG	P37231	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
15	PPAR Alpha	PPARA	Q07869	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
16	Glucocorticoid Receptor	NR3C1	P04150	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
17	Mineralocorticoid Receptor	NR3C2	P08235	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
18	Androgen Receptor	AR	P10275	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
19	Nitric Oxide Synthase 2	NOS2	P35228	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
20	Intercellular Adhesion Molecule-1	ICAM1	P05362	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
21	NLR Family Pyrin Domain Containing 3	NLRP3	Q96P20	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
22	Cytosolic Phospholipase A2	PLA2G4A	P47712	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)

23	Prostaglandin E Receptor 2	PTGER2	P43116	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
24	Prostaglandin F Receptor	PTGFR	P43088	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)
25	Telomerase Reverse Transcriptase	TERT	O14746	<i>Homo sapiens</i>	Reviewed (Swiss-Prot)

Hasil validasi menggunakan basis data UniProt menunjukkan bahwa seluruh protein target hasil prediksi SwissTargetPrediction yang dipilih sebagai protein representatif berhasil teridentifikasi dengan baik dan memiliki status *reviewed* (Swiss-Prot). Status tersebut menunjukkan bahwa informasi protein telah melalui proses kurasi manual berdasarkan bukti ilmiah sehingga memiliki tingkat keandalan yang tinggi. Selain itu, seluruh protein target berasal dari organisme *Homo sapiens*, yang umum digunakan sebagai organisme referensi dalam analisis *network pharmacology* karena memiliki informasi biologis, molekuler, dan farmakologis yang lebih lengkap dibandingkan spesies lainnya.

Berdasarkan hasil validasi, protein target yang diperoleh dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kelompok fungsi biologis. Kelompok pertama merupakan protein yang berperan dalam regulasi hormon reproduksi, meliputi CYP17A1, CYP19A1, ESR1, ESR2, PGR, HSD11B1, HSD11B2, AR, NR3C1, dan NR3C2. Kelompok kedua terdiri atas protein yang berkaitan dengan respons inflamasi dan sistem imun, yaitu CXCL8, IL6, PTGS1, PTGS2, NLRP3, ICAM1, dan NOS2. Kelompok ketiga meliputi protein yang berperan dalam sintesis prostaglandin dan kontraksi uterus, yaitu PLA2G4A, PTGER2, dan PTGFR. Selain itu, FLT1 dan KDR termasuk kelompok protein yang berperan dalam angiogenesis dan pemeliharaan fungsi vaskular, sedangkan PPARA, PPARG, dan TERT berhubungan dengan regulasi metabolisme, homeostasis seluler, serta regenerasi jaringan reproduksi.

Pengelompokan tersebut menunjukkan bahwa protein target hasil prediksi tidak hanya terfokus pada satu proses biologis, tetapi tersebar pada berbagai mekanisme yang saling berkaitan. Karakteristik ini sejalan dengan konsep *network pharmacology* yang menjelaskan bahwa senyawa bahan alam umumnya bekerja melalui banyak target molekuler (*multi-target*) yang terhubung dalam suatu jaringan biologis, bukan melalui satu target tunggal (Hopkins, 2008; Nogales *et al.*,

2022). Dengan demikian, hasil validasi UniProt memperlihatkan bahwa target protein daun bambu apus memiliki keterkaitan dengan berbagai proses biologis yang relevan terhadap patofisiologi retensi plasenta, meliputi regulasi hormonal, inflamasi, kontraksi uterus, angiogenesis, hingga regenerasi jaringan.

Informasi hasil validasi berupa nama protein, simbol gen, *UniProt accession number*, status kurasi, dan fungsi biologis selanjutnya digunakan sebagai dasar pada tahap validasi farmakologis menggunakan basis data ChEMBL dan DrugBank. Tahap ini bertujuan untuk mengidentifikasi bukti interaksi antara protein target dengan senyawa bioaktif maupun agen terapeutik yang telah dilaporkan sebelumnya sehingga dapat memperkuat relevansi biologis protein target dalam analisis *network pharmacology*.

4.8.3 Validasi ChEMBL dan DrugBank

Setelah dilakukan validasi identitas protein menggunakan basis data UniProt, tahap selanjutnya adalah validasi farmakologis menggunakan basis data ChEMBL dan DrugBank. Validasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa protein target hasil prediksi memiliki bukti biologis dan farmakologis yang telah terdokumentasi, baik sebagai target senyawa bioaktif maupun target obat yang telah diketahui sebelumnya. Informasi dari ChEMBL digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan target protein dalam basis data bioaktivitas molekul, sedangkan DrugBank digunakan untuk mengetahui keterkaitan protein dengan senyawa atau obat yang telah dilaporkan. Hasil validasi ChEMBL dan DrugBank terhadap protein target representatif yang relevan dengan retensi plasenta disajikan pada Tabel 4.8.3

Tabel 4.8.3 Hasil Validasi Protein Target Menggunakan Basis Data ChEMBL dan DrugBank

No	Gene Symbol	Chembl ID	Chembl Evidence	Biological Function	Drug Related
1	CXCL8	CHEMBL2157	Interleukin-8 inhibitor	Chemokine activity, inflammatory response	Ibuprofen (inhibitor), Oleandrin (inhibitor)
2	IL6	CHEMBL1795129	Interleukin-6 antagonist, Interleukin-6 inhibitor, Interleukin-6 binding agent	Cytokine activity, growth factor activity	Foreskin keratinocyte (neonatal) (agonist), Siltuximab (antagonist, antibody)

3	PTGS2	CHEMBL230	Cyclooxygenase-2 inhibitor	Enzyme binding, heme binding	NS-398 (inhibitor), Robenacoxib (inhibitor), SC-236 (inhibitor)
4	PTGS1	CHEMBL221	Cyclooxygenase-1 inhibitor	Heme binding, peroxidase activity	Aceclofenac (inhibitor), Acetaminophen (inhibitor)
5	CYP17A1	CHEMBL3522	Cytochrome P450 17A1 inhibitor	Heme binding, iron ion binding	Abiraterone (inhibitor), Ketoconazole (inhibitor), Levoketoconazole (inhibitor)
6	CYP19A1	CHEMBL1978	Cytochrome P450 19A1 inhibitor	Aromatase activity, electron transfer activity, steroid hydroxylase activity	Anastrozole (inhibitor), Aminoglutethimide (inhibitor), Exemestane (inhibitor)
7	ESR1	CHEMBL206	Estrogen receptor alpha degrader, Estrogen receptor alpha antagonist, Estrogen receptor alpha agonist, Estrogen receptor alpha modulator, Estrogen receptor modulator, Estrogen receptor degrader,	14-3-3 protein binding / calmodulin binding	Alpelisib (modulator), Bazedoxifene (antagonist, agonist), Conjugated estrogens (agonist)
8	ESR2	CHEMBL242	Estrogen receptor beta modulator, Estrogen receptor beta agonist	Enzyme binding / estrogen response element binding	1-Chloro-6-(4-Hydroxyphenyl)-2-Naphthol (Inhibitor), 2-(4-Hydroxyphenyl) Benzofuran-5-Ol (Inhibitor)
9	PGR	CHEMBL208	Progesterone receptor agonist, Progesterone receptor modulator, Progesterone receptor antagonist	ATPase binding, DNA binding	Danazol (Agonist), Darolutamide (Antagonist), Desogestrel (Agonist)
10	HSD11B2	CHEMBL3746	Data Bioaktivitas tersedia	NAD binding / steroid binding	Hydrocortisone Butyrate (Inhibitor), Hydrocortisone

					Probutate (Inhibitor)
11	HSD11B1	CHEMBL4235	Data Bioaktivitas tersedia	11-beta- hydroxysteroid dehydrogenase (NADP+) activity / cortisol dehydrogenase (NAD+) activity	Carbenoxolone (Inhibitor), 2- (N- Morpholino) Ethanesulfonic Acid (Inhibitor)
12	FLT1	CHEMBL1868	Vascular endothelial growth factor receptor 1 inhibitor, Vascular endothelial growth factor receptor 1 antagonist	ATP binding, growth factor binding	Axitinib (Inhibitor), Cabozantinib (Inhibitor), Foreskin Fibroblast (Neonatal) (Agonist)
13	KDR	CHEMBL279	Vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibitor, Vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist	ATP binding, growth factor binding	Axitinib (Inhibitor) Cabo zantinib (Inhibitor), Cediranib (Inhibitor)
14	PPARG	CHEMBL235	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator	Alpha- actinin binding, arachidonate binding, DNA binding domain binding	Balsalazide (agonist), Bezafibrate (agonist), Doconexent (activator)
15	PPARA	CHEMBL239	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist	DNA- binding transcription activator activity, DNA- binding transcription factor activity	Bezafibrate (agonist), Aleglitazar(ago nist)
16	NR3C1	CHEMBL2034	Glucocorticoid receptor agonist	Promoter- specific chromatin binding / steroid binding	Alclometasone (agonist), amcinonide (agonist)

17	NR3C2	CHEMBL1994	Mineralocorticoid receptor antagonist, Mineralocorticoid receptor agonist	Steroid binding / zinc ion binding	Corticosterone (inhibitor), aldosterone (agonist)
18	AR	CHEMBL1871	Androgen Receptor agonist, Androgen Receptor antagonist, Androgen Receptor modulator, Androgen Receptor degrader,	Androgen binding, atpase binding, beta-catenin binding	Apalutamide (antagonist), Bicalutamide (antagonist), Danazol (agonist)
19	NOS2	CHEMBL4481	Nitric oxide synthase, inducible inhibitor	Arginine binding / flavin adenine dinucleotide binding	3-bromo-7-nitroindazole (inhibitor), curcumin (inhibitor)
20	ICAM1	CHEMBL2096661	Data Bioactivitas tersedia	Receptor ligand activity / signaling receptor activity	Hyaluronic acid (inhibitor binder), lifitegrast (inhibitor)
21	NLRP3	CHEMBL1741208	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 inhibitor	ADP binding / ATP binding / ATP hydrolysis activity	Dapansutrile (inhibitor), selnoflast (inhibitor)
22	PLA2G4A	CHEMBL3816	Cytosolic phospholipase A2 inhibitor	Calcium ion binding, calcium-dependent phospholipase A2 activity, calcium-dependent phospholipid binding, lysophospholipase activity, phospholipase A2 activity	Ecopladib(inhibitor), Fluticasone propionate(inhibitor)
23	PTGER2	CHEMBL1881	Prostanoid EP2 receptor agonist	Prostaglandin E receptor activity	Misoprostol(agonist), Alprostadil(agonist), Dinoprostone(agonist)
24	PTGFR	CHEMBL1987	Prostanoid FP receptor agonist	Prostaglandin F receptor activity	Bimatoprost(agonist)Latanoprost

					(agonist),Carbo prost tromethamine(modulator)
25	TERT	CHEMBL2916	Telomerase reverse transcriptase inhibitor	Identical protein binding, protein- folding chaperone binding, template-free RNA nucleotidyltr ansferase	Phenylpropanol amine (inhibitor), Zidovudine (inhibitor)

Hasil validasi menggunakan basis data ChEMBL dan DrugBank menunjukkan bahwa sebagian besar protein target hasil prediksi memiliki bukti bioaktivitas yang terdokumentasi serta diketahui berinteraksi dengan berbagai ligan aktif maupun senyawa obat. Seluruh protein target memiliki ChEMBL ID, yang menunjukkan bahwa protein tersebut telah terkarakterisasi secara farmakologis. Selain itu, ditemukan berbagai tipe interaksi, seperti inhibitor, agonis, antagonis, modulator, dan degrader, sehingga protein-protein tersebut termasuk target yang telah banyak dikaji dalam pengembangan obat (*druggable targets*).

Berdasarkan hasil validasi, kelompok protein yang paling banyak memiliki bukti bioaktivitas merupakan protein yang berperan dalam regulasi hormon reproduksi, yaitu CYP17A1, CYP19A1, ESR1, ESR2, PGR, HSD11B1, HSD11B2, AR, NR3C1, dan NR3C2. Data ChEMBL dan DrugBank menunjukkan bahwa protein-protein tersebut telah diketahui berinteraksi dengan berbagai senyawa, seperti abiraterone, ketoconazole, anastrozole, exemestane, serta berbagai agonis dan antagonis reseptor hormon steroid. Hasil tersebut menunjukkan bahwa jalur steroidogenesis dan pensinyalan hormon reproduksi merupakan kelompok target yang paling banyak memiliki bukti farmakologis. Schuler *et al.* (2018) menjelaskan bahwa regulasi hormon steroid berperan penting dalam proses kebuntingan, partus, dan pelepasan plasenta. Selain itu, Wischral *et al.* (2001) serta Moradi *et al.* (2022) melaporkan bahwa retensio plasenta pada sapi berkaitan dengan gangguan keseimbangan hormon estrogen dan progesteron menjelang partus. Dengan

demikian, dominasi protein target pada jalur hormonal mendukung relevansi biologis hasil prediksi yang diperoleh.

Selain jalur hormonal, hasil validasi juga mengidentifikasi sejumlah protein yang berperan dalam respons inflamasi, yaitu CXCL8, IL6, ICAM1, NLRP3, NOS2, PTGS1, PTGS2, dan PLA2G4A. Protein-protein tersebut telah memiliki bukti bioaktivitas dan diketahui berinteraksi dengan berbagai senyawa antiinflamasi, antara lain siltuximab pada IL6, inhibitor siklooksigenase seperti acetaminophen, aceclofenac, robenacoxib, dan NS-398 pada PTGS1/PTGS2, serta inhibitor inflammasom seperti dapansutrile dan selnoflast pada NLRP3. Data tersebut menunjukkan bahwa jalur inflamasi merupakan salah satu jalur biologis yang memiliki bukti farmakologis paling luas. Kondisi ini sejalan dengan laporan Attupuram *et al.* (2016) dan Gunnink (1984) yang menjelaskan bahwa pelepasan plasenta secara fisiologis memerlukan respons inflamasi lokal yang terkontrol. Gangguan terhadap jalur tersebut dapat menghambat degradasi matriks ekstraseluler dan menyebabkan retensio plasenta.

Hasil validasi selanjutnya menunjukkan bahwa FLT1 dan KDR merupakan protein target yang memiliki bukti bioaktivitas sebagai reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Kedua protein tersebut diketahui berinteraksi dengan berbagai inhibitor reseptor VEGF, seperti axitinib, cabozantinib, dan cediranib. Data tersebut menunjukkan bahwa FLT1 dan KDR termasuk target farmakologis yang telah banyak dipelajari dalam regulasi angiogenesis. Menurut Ji *et al.* (2018), jalur VEGF berperan dalam pembentukan dan remodeling pembuluh darah. Chiumia *et al.* (2020) juga melaporkan bahwa gangguan angiogenesis dapat menyebabkan maturasi plasenta yang tidak sempurna sehingga meningkatkan risiko retensio plasenta. Oleh karena itu, identifikasi FLT1 dan KDR mendukung keterlibatan jalur angiogenesis dalam patogenesis penyakit tersebut.

Selain itu, hasil validasi juga mengidentifikasi PTGER2 dan PTGFR sebagai protein target yang berperan dalam jalur prostaglandin dan kontraktilitas uterus. Kedua reseptor tersebut diketahui berinteraksi dengan agonis prostaglandin, seperti misoprostol, alprostadil, dinoprostone, latanoprost, dan carboprost tromethamine. Gross *et al.* (1987) dan Schuler *et al.* (2018) menjelaskan bahwa jalur prostaglandin berperan dalam pematangan serviks, kontraksi uterus,

perubahan perfusi plasenta, serta pelepasan membran fetus menjelang partus. Dengan demikian, hasil validasi menunjukkan bahwa protein-protein tersebut memiliki keterkaitan dengan mekanisme biologis yang mendasari proses pelepasan plasenta.

Beberapa protein lain, yaitu PPARG, PPARA, TERT, HSD11B1, dan HSD11B2, juga memiliki bukti bioaktivitas dalam basis data ChEMBL dan DrugBank. Protein-protein tersebut diketahui berinteraksi dengan berbagai agonis, antagonis, maupun inhibitor, serta berperan dalam regulasi metabolisme lipid, homeostasis jaringan, respons stres, proliferasi sel, dan keseimbangan glukokortikoid. Walaupun keterkaitannya dengan retensio plasenta belum sebanyak kelompok protein hormonal maupun inflamasi, Schuler *et al.* (2018) dan Moradi *et al.* (2022) menjelaskan bahwa proses reproduksi melibatkan jaringan regulasi molekuler yang kompleks sehingga berbagai jalur biologis tersebut dapat saling berinteraksi dalam menentukan keberhasilan pelepasan plasenta.

Secara keseluruhan, hasil validasi menggunakan ChEMBL dan DrugBank menunjukkan bahwa protein target hasil prediksi memiliki bukti bioaktivitas yang telah terdokumentasi dan karakteristik *druggable*. Temuan ini memperkuat hasil prediksi SwissTargetPrediction sekaligus menunjukkan bahwa target-target yang diperoleh berkaitan dengan beberapa jalur biologis utama, yaitu regulasi hormonal, inflamasi, angiogenesis, kontraksi uterus, dan homeostasis jaringan. Setelah tahap validasi ini, dilakukan identifikasi target yang secara spesifik berhubungan dengan retensio plasenta untuk memperoleh kandidat target molekuler yang paling relevan dalam analisis *network pharmacology*.

4.9 Identifikasi Target Molekuler Retensi Plasenta

Identifikasi target molekuler retensi plasenta dilakukan menggunakan basis data GeneCards dengan kata kunci *bovine retained placenta*. Hasil penelusuran memperoleh 126 gen yang berasosiasi dengan retensi plasenta. Setiap gen memiliki nilai *relevance score* yang menunjukkan tingkat keterkaitannya terhadap penyakit berdasarkan integrasi berbagai sumber data biologis dan literatur ilmiah. Semakin tinggi nilai *relevance score*, semakin kuat hubungan gen tersebut dengan patogenesis retensi plasenta. Untuk mempermudah interpretasi, beberapa gen dengan nilai *relevance score* tertinggi disajikan pada Tabel 4.9.1 sebagai

representasi target molekuler utama retensi plasenta yang akan digunakan pada analisis selanjutnya.

Tabel 4.9. Protein target yang terkait dengan retensi plasenta hasil identifikasi melalui basis data GeneCards

No	Simbol Gen	Nama Protein	UniProt ID	Skor GeneCards	Peran dalam Retensi Plasenta
1	PGF	Placental Growth Factor	P49763	40.62	Angiogenesis dan perkembangan vaskular plasenta
2	FLT1	Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1	P17948	33.92	Reseptor VEGF, regulasi angiogenesis plasenta
3	VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A	P15692	25.24	Pembentukan pembuluh darah plasenta
4	IL6	Interleukin 6	P05231	21.33	Sitokin proinflamasi utama
5	CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	P10145	19.55	Rekrutmen neutrofil dan inflamasi uterus
6	TGFB1	Transforming Growth Factor Beta 1	P01137	19.13	Remodeling jaringan dan regulasi imun
7	TNF	Tumor Necrosis Factor	P01375	17.54	Aktivasi inflamasi dan respons imun
8	CYP19A1	Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1	P11511	17.43	Biosintesis estrogen menjelang partus
9	KDR	Kinase Insert Domain Receptor	P35968	16.20	Reseptor VEGF yang mengatur angiogenesis
10	IL1B	Interleukin 1 Beta	P01584	15.57	Mediator inflamasi dan aktivasi leukosit
11	TLR4	Toll Like Receptor 4	O00206	14.62	Aktivasi respons imun bawaan
12	HSD11B2	Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 2	P80365	13.72	Regulasi glukokortikoid dan hormon steroid
13	ESR1	Estrogen Receptor 1	P03372	13.09	Mediasi sinyal estrogen pada plasenta dan uterus
14	TERT	Telomerase Reverse Transcriptase	O14746	13.04	Regenerasi dan proliferasi sel
15	MMP2	Matrix Metalloproteinase 2	P08253	12.80	Degradasi matriks ekstraseluler plasenta

16	PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	P35354	12.27	Sintesis prostaglandin untuk pelepasan plasenta
17	MMP9	Matrix Metalloproteinase 9	P14780	12.03	Remodeling jaringan plasenta
18	ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1	P05362	11.92	Adhesi dan migrasi leukosit
19	PGR	Progesterone Receptor	P06401	11.22	Regulasi respons progesteron menjelang partus
20	PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	P37231	10.57	Regulasi inflamasi, metabolisme lipid, dan homeostasis jaringan

Berdasarkan hasil identifikasi menggunakan basis data GeneCards (Tabel 4.9), diperoleh sejumlah target molekuler yang berhubungan dengan retensi plasenta. Target-target tersebut memiliki tingkat relevansi (GeneCards Score) yang bervariasi dan dapat dikelompokkan ke dalam beberapa fungsi biologis utama, yaitu angiogenesis dan fungsi vaskular (PGF, VEGFA, FLT1, KDR), regulasi hormonal reproduksi (CYP19A1, ESR1, PGR, HSD11B2), respons inflamasi (IL6, IL1B, TNF, CXCL8, ICAM1, TLR4), sintesis prostaglandin (PTGS2), serta remodeling matriks ekstraseluler dan regenerasi jaringan (MMP2, MMP9, TGFB1, TERT, dan PPARG). Di antara target-target tersebut, PGF, FLT1, VEGFA, dan KDR memiliki GeneCards Score tertinggi, menunjukkan bahwa jalur angiogenesis merupakan salah satu jalur biologis yang paling erat kaitannya dengan retensi plasenta berdasarkan hasil penelusuran GeneCards.

Dominannya gen yang berhubungan dengan angiogenesis menunjukkan bahwa gangguan pelepasan plasenta kemungkinan tidak hanya berkaitan dengan kegagalan mekanis pemisahan membran fetus, tetapi juga melibatkan perubahan fungsi vaskular plasenta. VEGFA merupakan faktor pertumbuhan utama yang mengatur proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel, sedangkan FLT1 (VEGFR-1) dan KDR (VEGFR-2) merupakan reseptor utama yang memediasi sinyal angiogenik tersebut. Selain itu, PGF (Placental Growth Factor) berperan mempertahankan perkembangan vaskular plasenta melalui interaksi dengan FLT1. Chiumia *et al.* (2020) melaporkan bahwa ekspresi VEGFA dan FLT1

mengalami perubahan selama kebuntingan sapi dan berperan dalam mempertahankan homeostasis vaskular plasenta. Gangguan pada jalur ini dapat menghambat remodeling vaskular menjelang partus sehingga proses separasi antara jaringan maternal dan fetal menjadi tidak optimal. Temuan tersebut didukung oleh Hartmann *et al.* (2013), yang menunjukkan bahwa sapi dengan retensi plasenta memiliki peningkatan resistance index arteri uterina sebagai indikasi adanya gangguan perfusi vaskular sebelum partus.

Selain angiogenesis, hasil identifikasi juga menunjukkan keterlibatan beberapa gen yang berperan dalam regulasi hormonal reproduksi, yaitu CYP19A1, ESR1, PGR, dan HSD11B2. Keberadaan gen-gen tersebut menunjukkan bahwa keseimbangan hormon steroid merupakan salah satu mekanisme biologis penting yang berkaitan dengan pelepasan plasenta. CYP19A1 mengkode enzim aromatase yang mengubah androgen menjadi estrogen, sedangkan ESR1 dan PGR memediasi respons jaringan terhadap estrogen dan progesteron. HSD11B2 berfungsi mengatur keseimbangan glukokortikoid melalui konversi kortisol menjadi kortison. Moradi *et al.* (2022) melaporkan bahwa ekspresi CYP19A1 menurun pada plasenta sapi yang mengalami retensi plasenta sehingga produksi estrogen lokal berkurang dan proses remodeling jaringan menjadi kurang optimal. Perubahan keseimbangan estrogen dan progesteron tersebut juga dapat memengaruhi apoptosis trofoblas dan pelemahan perlekatan fetomaternal yang diperlukan untuk pelepasan plasenta (Schuler *et al.*, 2018).

Kelompok gen lain yang teridentifikasi berkaitan dengan respons inflamasi, yaitu IL6, IL1B, TNF, CXCL8, ICAM1, dan TLR4. Hasil ini menunjukkan bahwa mekanisme imun juga berperan penting dalam patogenesis retensi plasenta. Pelepasan plasenta secara fisiologis merupakan proses inflamasi lokal yang melibatkan aktivasi sitokin, kemokin, serta infiltrasi leukosit ke daerah plasenta. Attupuram *et al.* (2016) menjelaskan bahwa respons inflamasi diperlukan untuk menginisiasi apoptosis trofoblas dan degradasi matriks ekstraseluler sehingga jaringan maternal dan fetal dapat terpisah. Gangguan pada regulasi sitokin, khususnya IL6, IL1B, TNF, dan CXCL8, dilaporkan menyebabkan infiltrasi neutrofil yang kurang optimal sehingga proses lisis jaringan menjadi terhambat (Gunnink, 1984; Dhaher *et al.*, 2024). Dengan demikian, keberadaan kelompok gen

inflamasi pada hasil identifikasi mendukung bahwa respons imun merupakan salah satu komponen utama dalam mekanisme retensi plasenta.

Hasil identifikasi juga menunjukkan keterlibatan PTGS2, yang berperan dalam biosintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator penting yang mengatur kontraksi uterus, perubahan vaskular, serta proses involusi setelah partus. Gross *et al.* (1987) menjelaskan bahwa menjelang partus terjadi peningkatan produksi prostaglandin F2 α yang berkontribusi terhadap kontraksi uterus dan perubahan perfusi plasenta. Oleh karena itu, keberadaan PTGS2 pada hasil identifikasi menunjukkan adanya hubungan antara regulasi prostaglandin dan proses pelepasan plasenta.

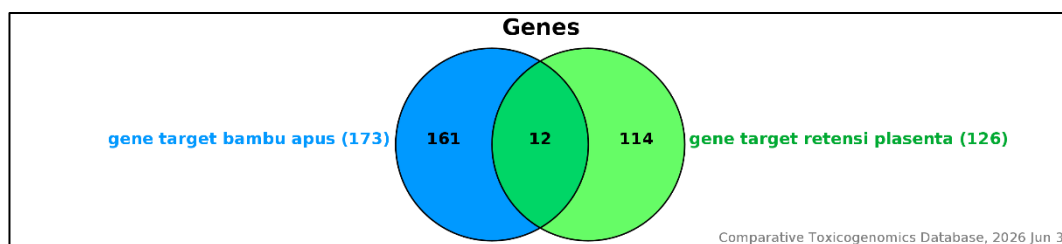
Selain itu, target MMP2, MMP9, TGFB1, TERT, dan PPARG menunjukkan bahwa remodeling matriks ekstraseluler dan regenerasi jaringan juga berpotensi berkontribusi terhadap retensi plasenta. MMP2 dan MMP9 merupakan enzim yang mendegradasi kolagen tipe IV pada membran basal plasentom sehingga mempermudah pemisahan jaringan maternal dan fetal. Walter dan Boos (2001) melaporkan bahwa kedua enzim tersebut mengalami peningkatan aktivitas pada daerah plasentom menjelang partus sebagai bagian dari proses remodeling fisiologis. Sementara itu, TGFB1 berperan dalam regulasi sintesis matriks ekstraseluler dan diferensiasi sel, sedangkan TERT berhubungan dengan proliferasi serta regenerasi jaringan. PPARG diketahui berfungsi mengatur metabolisme lipid sekaligus memodulasi respons inflamasi sehingga berkontribusi dalam menjaga homeostasis jaringan reproduksi (Attupuram *et al.*, 2016).

Secara keseluruhan, hasil identifikasi GeneCards menunjukkan bahwa target molekuler yang berkaitan dengan retensi plasenta terkonsentrasi pada beberapa jalur biologis utama, yaitu angiogenesis, regulasi hormonal, inflamasi, sintesis prostaglandin, serta remodeling matriks ekstraseluler. Temuan ini menunjukkan bahwa retensi plasenta merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi berbagai mekanisme molekuler, bukan hanya gangguan pada satu jalur biologis. Oleh karena itu, target-target yang telah diidentifikasi selanjutnya digunakan untuk dianalisis bersama target protein senyawa aktif daun bambu apus guna memperoleh target irisan (overlapping targets) yang berpotensi menjadi dasar penyusunan jaringan network pharmacology pada tahap berikutnya.

4.10 Identifikasi Target Bersama (Overlapping Targets) antara Senyawa Aktif dan Retensi Plasenta

Setelah target molekuler yang berasosiasi dengan retensi plasenta diperoleh dari basis data *GeneCards*, dilakukan analisis overlapping targets menggunakan fitur *MyVenn* pada *Comparative Toxicogenomics Database* (CTD). Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen-gen yang muncul secara bersamaan pada berbagai kategori hasil pencarian, menghilangkan target yang bersifat duplikatif, serta memvisualisasikan hubungan antar target dalam bentuk diagram Venn. Melalui pendekatan ini, dapat ditentukan gen-gen yang memiliki keterkaitan paling kuat dan berpotensi berperan sentral dalam patogenesis retensi plasenta.

Selain menampilkan irisan antar kelompok target, fitur *MyVenn* pada CTD juga menyediakan informasi rinci mengenai gen-gen yang berada pada area overlap sehingga memudahkan identifikasi target prioritas untuk analisis lanjutan. Gen yang ditemukan pada area irisan diasumsikan memiliki relevansi biologis yang lebih tinggi karena terlibat pada lebih dari satu proses atau kategori yang berkaitan dengan retensi plasenta. Oleh karena itu, hasil analisis *overlapping targets* digunakan sebagai dasar untuk menentukan gen-gen kunci yang selanjutnya dianalisis lebih mendalam pada tahap berikutnya.



Gambar 4.10 Diagram Venn hasil analisis overlapping targets

Hasil analisis *overlapping* menunjukkan bahwa terdapat 12 gen kandidat yang merupakan irisan antara target protein senyawa bioaktif daun bambu apus dan gen yang berasosiasi dengan retensi plasenta pada sapi, yaitu CXCL8, CYP19A1, ESR1, FLT1, HSD11B2, ICAM1, IL6, KDR, PGR, PPARG, PTGS2, dan TERT. Gen-gen tersebut diperoleh dari hasil irisan antara 173 target protein senyawa aktif daun bambu apus dan 126 gen yang berhubungan dengan retensi plasenta, sehingga dapat dianggap sebagai shared targets yang berpotensi menjadi penghubung antara senyawa bioaktif bambu apus dengan mekanisme molekuler penyakit. Dalam

pendekatan *network pharmacology*, gen overlap merupakan target yang paling relevan karena menunjukkan titik temu antara target molekuler senyawa dan target penyakit, sehingga memiliki peluang lebih besar untuk berkontribusi terhadap efek terapeutik suatu bahan alam (Hopkins, 2008; Li & Zhang, 2013).

Ke-12 gen overlap tersebut merepresentasikan beberapa proses biologis utama yang diketahui berperan dalam patofisiologi retensi plasenta, yaitu regulasi hormon reproduksi (CYP19A1, ESR1, PGR, HSD11B2), respons inflamasi (CXCL8, IL6, ICAM1, PTGS2), angiogenesis (FLT1, KDR), serta regulasi metabolisme dan regenerasi jaringan (PPARG dan TERT). Distribusi fungsi biologis tersebut menunjukkan bahwa target potensial daun bambu apus tidak terkonsentrasi pada satu jalur tertentu, melainkan tersebar pada beberapa mekanisme yang saling berhubungan. Karakteristik ini sejalan dengan konsep kerja senyawa bahan alam yang umumnya bersifat multi-target, yaitu mampu memodulasi beberapa protein dan jalur biologis secara bersamaan sehingga menghasilkan efek farmakologis yang lebih komprehensif dibandingkan pendekatan *single target* (Hopkins, 2008; Wink, 2015).

Kelompok gen yang berkaitan dengan inflamasi terdiri atas CXCL8, IL6, ICAM1, dan PTGS2. Keempat gen tersebut berperan dalam aktivasi respons imun, kemotaksis leukosit, adhesi sel imun, serta sintesis prostaglandin yang diperlukan selama proses pelepasan plasenta. Pelepasan membran fetus pada sapi merupakan proses fisiologis yang melibatkan inflamasi lokal terkontrol, sehingga gangguan pada regulasi sitokin maupun migrasi leukosit dapat menghambat pemisahan jaringan maternal dan fetal (Beagley *et al.*, 2010; Attupuram *et al.*, 2016). Identifikasi kelompok gen inflamasi sebagai target bersama menunjukkan bahwa senyawa aktif daun bambu apus berpotensi memengaruhi salah satu mekanisme utama yang berperan dalam retensi plasenta.

Kelompok gen lain yang berhasil diidentifikasi adalah CYP19A1, ESR1, PGR, dan HSD11B2, yang berhubungan dengan regulasi hormon steroid reproduksi. CYP19A1 mengkode enzim aromatase yang mengatalisis pembentukan estrogen, sedangkan ESR1 dan PGR merupakan reseptor yang memediasi respons jaringan terhadap estrogen dan progesteron. HSD11B2 berperan dalam metabolisme glukokortikoid yang turut memengaruhi lingkungan hormonal pada

plasenta. Perubahan keseimbangan hormon steroid menjelang partus diketahui berperan dalam maturasi plasenta, kontraksi uterus, serta pelepasan membran fetus. Pada sapi yang mengalami retensi plasenta dilaporkan terjadi perubahan ekspresi beberapa gen yang berkaitan dengan steroidogenesis dan penurunan kadar estradiol menjelang partus (Schuler *et al.*, 2018; Moradi *et al.*, 2022). Oleh karena itu, keberadaan kelompok gen tersebut memperlihatkan bahwa regulasi hormonal merupakan salah satu mekanisme yang berpotensi dipengaruhi oleh senyawa aktif daun bambu apus.

Gen FLT1 dan KDR merupakan reseptor utama *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis dan pemeliharaan fungsi vaskular plasenta. Sistem vaskular plasenta diperlukan untuk mempertahankan pertukaran nutrisi selama kebuntingan sekaligus mengalami proses *remodeling* menjelang partus. Gangguan regulasi angiogenesis dapat memengaruhi maturasi plasenta dan menghambat proses separasi jaringan fetomaternal (Vonnahme *et al.*, 2007; Chiumia *et al.*, 2020). Keberadaan FLT1 dan KDR sebagai gen overlap menunjukkan bahwa jalur angiogenesis juga menjadi salah satu titik temu antara target senyawa daun bambu apus dan mekanisme penyakit.

Selain itu, hasil overlap juga mengidentifikasi PPARG dan TERT. PPARG merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid sekaligus mengendalikan respons inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B, sedangkan TERT berperan dalam mempertahankan proliferasi dan regenerasi sel. Walaupun keterkaitan kedua gen tersebut dengan retensi plasenta belum sebanyak kelompok gen inflamasi maupun hormonal, keduanya diketahui berkontribusi dalam menjaga homeostasis jaringan dan proses pemulihan setelah partus (Attupuram *et al.*, 2016; Schuler *et al.*, 2018). Keberadaan PPARG dan TERT memperlihatkan bahwa target potensial daun bambu apus tidak hanya berkaitan dengan proses inflamasi dan regulasi hormon, tetapi juga mencakup mekanisme metabolisme serta regenerasi jaringan reproduksi.

Secara keseluruhan, hasil analisis *overlapping* menunjukkan bahwa 12 gen hasil irisan merupakan target molekuler yang paling relevan karena menghubungkan target protein senyawa bioaktif daun bambu apus dengan gen yang berasosiasi dengan retensi plasenta pada sapi. Sebaran gen tersebut pada jalur

inflamasi, regulasi hormon reproduksi, angiogenesis, metabolisme, dan regenerasi jaringan mendukung konsep bahwa potensi aktivitas daun bambu apus kemungkinan bekerja melalui mekanisme multi-target. Selanjutnya, kedua belas gen tersebut dianalisis menggunakan STRING untuk mengevaluasi hubungan antarprotein (*protein-protein interaction/PPI*) serta mengidentifikasi gen yang memiliki posisi sentral dalam jaringan molekuler retensi plasenta.

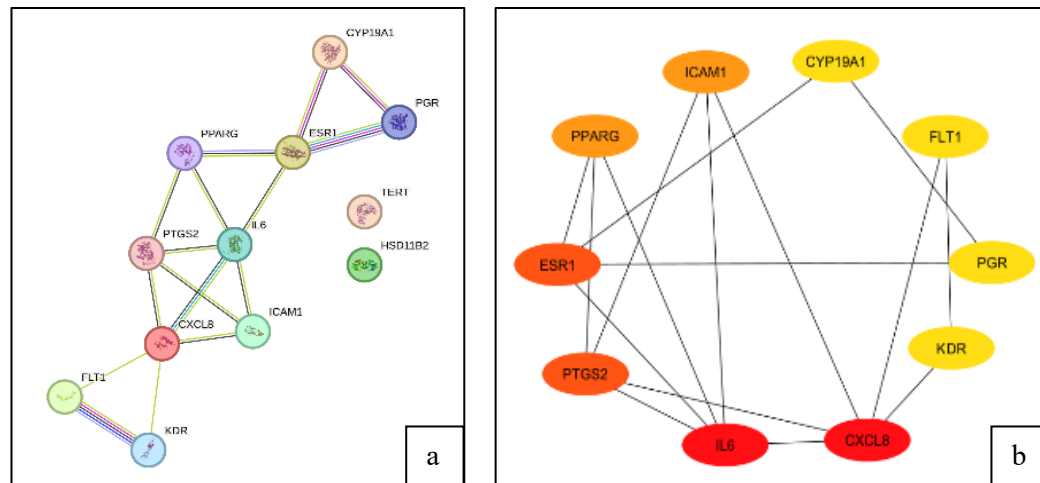
4.11 Analisis Protein–Protein Interaction (PPI)

Analisis Protein–Protein Interaction (PPI) dilakukan untuk mengetahui hubungan fungsional antarprotein yang dikode oleh 12 gen hasil overlapping, yaitu CXCL8, CYP19A1, ESR1, FLT1, HSD11B2, ICAM1, IL6, KDR, PGR, PPARG, PTGS2, dan TERT. Analisis ini menjadi tahap lanjutan setelah identifikasi gen overlap karena interaksi antarprotein dapat memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai keterkaitan molekuler antartarget dalam mekanisme retensi plasenta pada sapi. Pada penelitian ini, jaringan PPI dibangun menggunakan STRING, kemudian hasil jaringan tersebut dianalisis lebih lanjut menggunakan Cytoscape dengan plugin cytoHubba untuk mengidentifikasi protein yang memiliki posisi sentral atau hub protein. Dengan pendekatan ini, protein yang paling berperan dalam jaringan dapat ditentukan berdasarkan tingkat keterhubungannya, sehingga membantu menjelaskan kandidat target utama bambu apus yang berpotensi terlibat dalam jalur imun-inflamasi, hormonal, angiogenesis, dan remodeling jaringan fetomaternal pada retensi plasenta sapi.

4.11.1 Hasil Analisis Jaringan PPI menggunakan STRING dan Cytoscape

Hasil analisis Protein–Protein Interaction (PPI) terhadap 12 protein hasil overlapping menunjukkan bahwa protein-protein tersebut membentuk jaringan interaksi yang saling berhubungan dengan nilai PPI enrichment sebesar $6,24 \times 10^{-8}$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa jumlah interaksi yang terbentuk secara signifikan lebih tinggi dibandingkan yang diharapkan terjadi secara acak, sehingga mengindikasikan adanya keterkaitan fungsional di antara protein-protein hasil overlap. Dengan demikian, kedua belas protein tersebut tidak hanya memiliki hubungan dengan retensi plasenta secara individual, tetapi juga berpotensi bekerja secara terintegrasi dalam beberapa proses biologis yang berkaitan dengan

patogenesis penyakit. Visualisasi jaringan menggunakan STRING (Gambar 4.11.1a) dan Cytoscape (Gambar 4.11.1b) memperlihatkan bahwa sebagian besar protein membentuk satu jaringan utama, sedangkan HSD11B2 dan TERT tidak menunjukkan interaksi langsung dengan protein lain pada parameter STRING yang digunakan sehingga tampak sebagai node terisolasi.



Gambar 4.11.1 Visualisasi Jaringan Protein–Protein Interaction (PPI) menggunakan STRING dan Cytoscape

Tabel 4.11.1 menunjukkan bahwa CXCL8 memiliki nilai degree tertinggi (5), disertai nilai betweenness centrality sebesar 0,4306 dan closeness centrality sebesar 0,6923. Nilai tersebut menunjukkan bahwa CXCL8 memiliki jumlah koneksi langsung paling banyak sekaligus berperan sebagai penghubung penting dalam jaringan interaksi protein. Dalam analisis jaringan biologis, protein dengan karakteristik tersebut sering disebut sebagai hub protein, yaitu protein yang berpotensi berperan dalam menjaga komunikasi antarmodul biologis (Roudbari *et al.*, 2025). Meskipun demikian, status sebagai hub dalam analisis PPI tidak menunjukkan bahwa protein tersebut merupakan penyebab utama retensi plasenta, melainkan mengindikasikan posisi sentralnya dalam jaringan interaksi yang terbentuk dari hasil overlapping. Secara biologis, CXCL8 diketahui berperan sebagai kemokin yang mengatur kemotaksis neutrofil menuju jaringan plasenta selama proses inflamasi fisiologis menjelang pelepasan plasenta (Mordak *et al.*, 2017; Guo *et al.*, 2019), sehingga posisinya sebagai hub protein sejalan dengan perannya dalam regulasi respons imun lokal.

Tabel 4.11.1 Nilai centrality protein dalam jaringan PPI

Protein	Degree	Betweenness	Closeness
CXCL8	5	0,4306	0,6923
IL6	5	0,0556	0,6000
PTGS2	4	0,3889	0,5625
ESR1	4	0,0000	0,5625
ICAM1	3	0,0417	0,5294
PPARG	3	0,0000	0,5294
KDR	2	0,0000	0,4091
FLT1	2	0,0000	0,4091
CYP19A1	2	0,0000	0,3913
PGR	2	0,0000	0,3913

Selain CXCL8, IL6 juga memiliki degree yang tinggi (5), meskipun nilai betweenness relatif rendah (0,0556). Hal tersebut menunjukkan bahwa IL6 memiliki banyak hubungan langsung dengan protein lain, tetapi kontribusinya sebagai penghubung antarmodul lebih kecil dibandingkan CXCL8. IL6 bersama CXCL8 dan ICAM1 membentuk kelompok protein yang berkaitan dengan respons imun dan inflamasi. Dalam proses pelepasan plasenta, aktivasi sitokin proinflamasi dan rekrutmen leukosit diperlukan untuk mendukung degradasi matriks ekstraseluler serta pemisahan jaringan maternal dan fetal (Attupuram et al., 2016). Oleh karena itu, dominasi interaksi pada kelompok protein inflamasi menunjukkan bahwa jalur imun merupakan salah satu komponen penting dalam jaringan hasil overlap.

Protein PTGS2 memiliki degree sebesar 4 dan betweenness sebesar 0,3889, yang merupakan nilai tertinggi kedua setelah CXCL8. Nilai tersebut menunjukkan bahwa PTGS2 berperan sebagai protein penghubung yang mengaitkan kelompok protein inflamasi dengan protein lain dalam jaringan. Secara biologis, PTGS2 mengode enzim cyclooxygenase-2 yang berperan dalam sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin yang terlibat dalam kontraksi uterus, perubahan vaskular, dan proses inflamasi menjelang partus (Schuler *et al.*, 2018). Posisi PTGS2 dalam jaringan PPI mendukung dugaan bahwa jalur prostaglandin berfungsi sebagai penghubung antara respons inflamasi dan mekanisme reproduksi yang berperan dalam pelepasan plasenta.

Kelompok protein yang berkaitan dengan regulasi hormonal terdiri atas ESR1, PGR, dan CYP19A1. Ketiga protein tersebut berada dalam jaringan utama

dengan nilai degree antara 2–4, namun memiliki nilai betweenness yang rendah. Hasil ini menunjukkan bahwa protein-protein tersebut lebih berperan sebagai bagian dari modul hormonal dibandingkan sebagai penghubung antarjalur biologis. ESR1 merupakan reseptor estrogen, PGR merupakan reseptor progesteron, sedangkan CYP19A1 mengode enzim aromatase yang berperan dalam sintesis estrogen. Ketiganya diketahui berperan dalam pengaturan perubahan hormonal menjelang partus yang diperlukan untuk mendukung pematangan plasenta dan pelepasan membran fetus (Schuler *et al.*, 2018; Moradi *et al.*, 2022). Dengan demikian, keberadaan protein-protein tersebut dalam jaringan PPI menunjukkan bahwa regulasi hormonal tetap menjadi salah satu komponen penting pada mekanisme retensi plasenta.

Protein PPARG memiliki degree sebesar 3 dengan closeness sebesar 0,5294, yang menunjukkan keterhubungan sedang dengan protein lain dalam jaringan. PPARG diketahui berperan dalam regulasi metabolisme lipid sekaligus mengendalikan respons inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B. Sementara itu, FLT1 dan KDR masing-masing memiliki degree sebesar 2 dan membentuk kelompok protein yang berkaitan dengan angiogenesis. Kedua protein tersebut merupakan reseptor VEGF yang berperan dalam perkembangan vaskular plasenta dan pemeliharaan fungsi endotel selama kebuntingan (Vonnahme *et al.*, 2007; Chiumia *et al.*, 2020). Meskipun tidak termasuk hub protein, keberadaan FLT1, KDR, dan PPARG menunjukkan bahwa jaringan hasil overlap juga mencakup proses angiogenesis dan homeostasis metabolik yang diketahui berkontribusi terhadap fungsi plasenta.

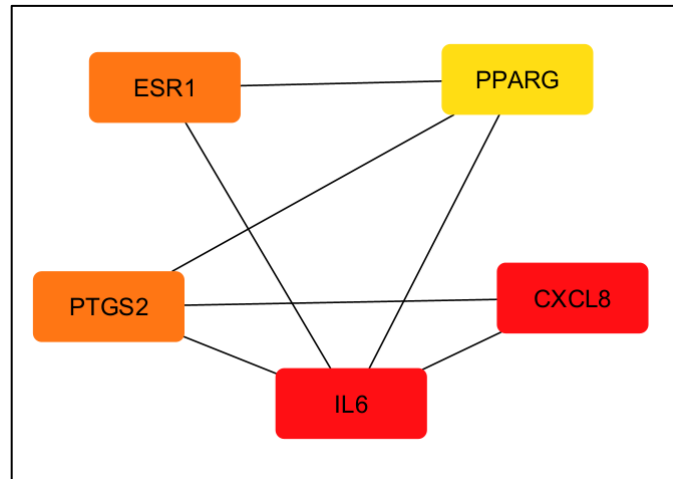
Berbeda dengan protein lainnya, HSD11B2 dan TERT tidak menunjukkan interaksi langsung dengan protein lain pada jaringan STRING sehingga muncul sebagai isolated nodes. Kondisi tersebut tidak serta-merta menunjukkan bahwa kedua protein tidak berperan dalam retensi plasenta, tetapi lebih mencerminkan bahwa hingga saat ini belum tersedia bukti interaksi langsung yang memenuhi kriteria analisis STRING pada tingkat kepercayaan yang digunakan. Kedua protein tetap dipertahankan dalam analisis karena merupakan hasil overlapping antara target senyawa aktif daun bambu apus dan target retensi plasenta. Secara biologis, HSD11B2 berperan dalam metabolisme glukokortikoid, sedangkan TERT

berhubungan dengan proliferasi dan regenerasi sel, sehingga keduanya masih berpotensi berkontribusi terhadap proses fisiologis yang berkaitan dengan pemulihan jaringan reproduksi.

Secara keseluruhan, analisis PPI menunjukkan bahwa 12 protein hasil overlapping membentuk jaringan interaksi yang didominasi oleh modul inflamasi, regulasi hormonal, sintesis prostaglandin, angiogenesis, dan metabolisme, yang seluruhnya merupakan proses biologis yang telah diketahui berperan dalam patogenesis retensi plasenta. Di antara protein tersebut, CXCL8, IL6, dan PTGS2 memiliki posisi jaringan yang paling sentral berdasarkan parameter centrality sehingga dapat diprioritaskan sebagai hub protein pada jaringan hasil overlap. Temuan ini mendukung konsep network pharmacology, yaitu bahwa efek biologis senyawa aktif daun bambu apus diperkirakan tidak bekerja melalui satu target tunggal, melainkan melalui modulasi beberapa protein yang saling berinteraksi dalam jaringan biologis yang berkaitan dengan retensi plasenta. Oleh karena itu, protein-protein dengan posisi sentral tersebut menjadi dasar untuk analisis lanjutan, seperti identifikasi target inti (*core targets*) dan analisis jalur biologis menggunakan Gene Ontology (GO) serta KEGG pathway.

4.11.2 Hasil Identifikasi Hub Protein menggunakan cytoHubba

Setelah analisis jaringan Protein–Protein Interaction (PPI) melalui STRING dan visualisasi menggunakan Cytoscape, tahap selanjutnya adalah mengidentifikasi protein yang memiliki peran paling sentral atau *hub protein* dalam jaringan tersebut. Identifikasi ini bertujuan untuk menentukan protein yang paling berkontribusi dalam menjaga konektivitas dan integrasi antar modul biologis, termasuk jalur inflamasi, hormon steroid, metabolisme, dan angiogenesis. Dalam penelitian ini, penentuan hub protein dilakukan menggunakan plugin cytoHubba pada Cytoscape dengan pendekatan berdasarkan parameter degree, yaitu jumlah koneksi langsung suatu protein dengan protein lainnya dalam jaringan. Semakin tinggi nilai degree, semakin besar peran protein tersebut sebagai pusat interaksi dalam jaringan. Oleh karena itu, analisis ini digunakan untuk mengidentifikasi kandidat hub protein yang paling dominan dan berpotensi berperan penting dalam mekanisme biologis terkait retensi plasenta pada sapi.



Gambar 4.11.2. Hasil identifikasi hub protein menggunakan cytoHubba

Berdasarkan analisis jaringan Protein–Protein Interaction (PPI) menggunakan Cytoscape, diperoleh lima hub protein dengan nilai *degree* tertinggi, yaitu CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG. Pemilihan lima protein teratas dilakukan sebagai strategi reduksi kompleksitas jaringan (*network simplification*) untuk memfokuskan analisis pada node dengan tingkat konektivitas tertinggi yang dianggap paling berperan dalam integrasi interaksi protein dalam jaringan (Roudbari et al., 2025).

Penentuan hub protein berdasarkan parameter *degree centrality* menggambarkan jumlah interaksi langsung suatu protein dengan protein lainnya dalam jaringan. Semakin tinggi nilai *degree*, semakin besar keterlibatan protein tersebut dalam struktur konektivitas jaringan PPI. Namun demikian, status sebagai hub protein tidak menunjukkan bahwa protein tersebut merupakan penyebab utama suatu penyakit, melainkan mencerminkan posisi topologis yang sentral dalam jaringan hasil analisis (Roudbari et al., 2025).

Kelima hub protein tersebut merepresentasikan beberapa proses biologis utama yang teridentifikasi pada tahap sebelumnya, yaitu respons inflamasi (CXCL8 dan IL6), sintesis prostaglandin (PTGS2), regulasi hormonal (ESR1), serta regulasi metabolisme dan homeostasis seluler (PPARG). Meskipun ESR1 memiliki peran penting dalam regulasi hormonal, IL6 dan CXCL8 menunjukkan tingkat konektivitas yang lebih tinggi dalam jaringan PPI yang terbentuk, khususnya pada jalur inflamasi yang dominan dalam dataset penelitian ini.

Dengan demikian, hasil analisis hub protein lebih mencerminkan struktur keterhubungan jaringan biologis dibandingkan penentuan satu jalur tunggal yang paling dominan. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme retensi plasenta merupakan proses multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antar berbagai jalur biologis seperti inflamasi, regulasi hormon, dan metabolisme seluler (Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Kemudian, di antara seluruh hub protein, CXCL8 memiliki nilai centrality tertinggi sehingga menempati posisi paling sentral dalam jaringan. CXCL8 merupakan kemokin yang berperan dalam kemotaksis neutrofil menuju lokasi inflamasi. Dalam proses pelepasan plasenta normal, infiltrasi neutrofil ke plasenta diperlukan untuk melepaskan enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler pada antarmuka maternal–fetal. Posisi CXCL8 sebagai hub protein menunjukkan bahwa mekanisme rekrutmen leukosit merupakan salah satu komponen penting dalam jaringan interaksi protein hasil overlap. Secara biologis, gangguan fungsi neutrofil dan penurunan aktivitas jalur CXCL8 telah dikaitkan dengan kegagalan pelepasan plasenta pada sapi (Ross *et al.*, 2026), sehingga keberadaan CXCL8 sebagai hub protein mendukung relevansi biologis hasil analisis jaringan.

Protein IL6 juga memiliki tingkat konektivitas yang tinggi dan berada dalam modul yang sama dengan CXCL8. IL6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam koordinasi respons imun melalui aktivasi leukosit, induksi mediator inflamasi, serta regulasi berbagai proses yang berkaitan dengan perbaikan jaringan. Posisinya dalam jaringan menunjukkan bahwa IL6 berpotensi berfungsi sebagai penghubung komunikasi antarprotein pada modul inflamasi. Temuan ini sejalan dengan laporan bahwa pelepasan plasenta secara fisiologis memerlukan respons inflamasi lokal yang terkontrol, sedangkan gangguan regulasi IL6 dapat menghambat proses separasi plasenta (Manginstar *et al.*, 2025; Ross *et al.*, 2026).

Protein hub berikutnya adalah PTGS2, yang memiliki tingkat konektivitas tinggi sekaligus nilai betweenness yang besar pada analisis jaringan. Karakteristik tersebut menunjukkan bahwa PTGS2 berpotensi berperan sebagai protein penghubung antara beberapa modul biologis. Secara fisiologis, PTGS2 mengode enzim cyclooxygenase-2 yang mengkatalisis sintesis prostaglandin, terutama

prostaglandin yang berperan dalam kontraksi uterus, perubahan vaskular, dan respons inflamasi menjelang partus. Posisi PTGS2 di antara protein inflamasi dan protein lain dalam jaringan mendukung dugaan bahwa jalur prostaglandin menjadi salah satu titik integrasi antara mekanisme inflamasi dan proses reproduksi. Penelitian Tasaki *et al.* (2010) juga menunjukkan adanya hubungan fungsional antara jalur VEGF dan sintesis prostaglandin melalui regulasi PTGS2 pada jaringan reproduksi sapi, sehingga protein ini diperkirakan berkontribusi dalam koordinasi proses angiogenesis dan pelepasan plasenta.

ESR1 merupakan satu-satunya protein hub yang mewakili modul regulasi hormonal. ESR1 mengode reseptor estrogen yang berperan dalam menerjemahkan sinyal estrogen menjadi respons biologis pada jaringan reproduksi. Dalam jaringan PPI, ESR1 berinteraksi dengan protein yang terlibat dalam inflamasi maupun metabolisme, menunjukkan adanya keterkaitan antara regulasi hormonal dengan proses biologis lain yang berperan dalam pelepasan plasenta. Posisi tersebut mendukung konsep bahwa perubahan hormonal menjelang partus tidak bekerja secara independen, tetapi berinteraksi dengan jalur imun dan metabolik untuk mempersiapkan terjadinya separasi plasenta (Pfarrer *et al.*, 2006; Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Protein hub terakhir adalah PPARG, yang diketahui berperan dalam regulasi metabolisme lipid, diferensiasi sel, serta pengendalian respons inflamasi. Dalam jaringan interaksi, PPARG memiliki hubungan dengan ESR1, IL6, dan PTGS2 sehingga menunjukkan keterkaitan antara metabolisme, inflamasi, dan regulasi hormonal. Keberadaan PPARG sebagai hub protein mengindikasikan bahwa kondisi metabolik induk juga dapat memengaruhi jaringan regulasi yang berkaitan dengan pelepasan plasenta. Temuan ini sejalan dengan penelitian Kasimanickam dan Kasimanickam (2023) yang menempatkan PPARG sebagai salah satu regulator penting dalam perkembangan plasenta, serta laporan Ross *et al.* (2026) yang mengaitkan gangguan status metabolik dan defisiensi antioksidan dengan meningkatnya risiko retensi plasenta.

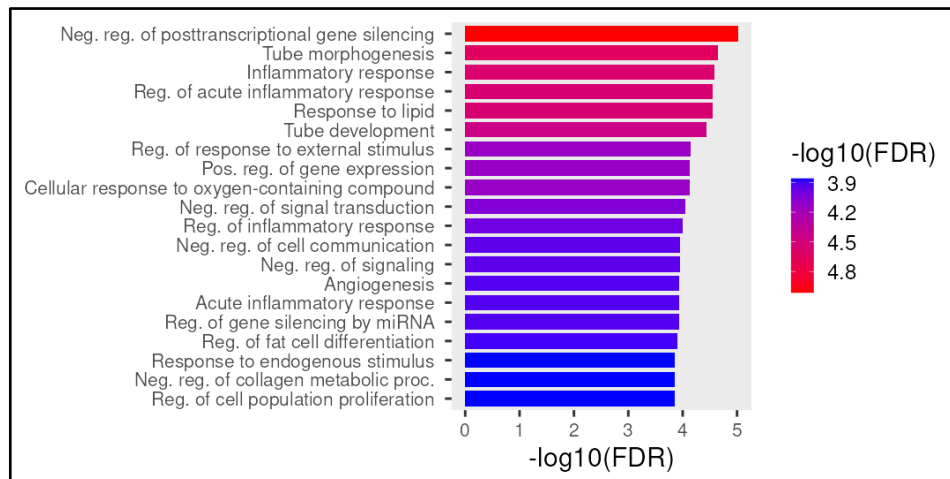
Secara keseluruhan, analisis hub protein menunjukkan bahwa CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG merupakan protein dengan posisi jaringan paling sentral pada hasil analisis PPI. Kelima protein tersebut menghubungkan empat

proses biologis utama, yaitu inflamasi, sintesis prostaglandin, regulasi hormonal, dan metabolisme. Temuan ini memperkuat hasil analisis sebelumnya bahwa mekanisme retensi plasenta tidak dikendalikan oleh satu target molekuler tunggal, melainkan melibatkan interaksi berbagai protein yang membentuk jaringan biologis yang saling terhubung. Oleh karena itu, kelima hub protein tersebut dipandang sebagai target molekuler prioritas untuk analisis lanjutan, seperti analisis pengayaan fungsi biologis (*Gene Ontology*), jalur pensinyalan (*KEGG pathway*).

4.12 Analisis Gene Ontology (GO)

4.12.1 Biological Process

Guna memperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai fungsi biologis dari lima hub gene yang teridentifikasi (CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG), dilakukan analisis Gene Ontology (GO) kategori Biological Process menggunakan platform ShinyGO 0.77 dengan *Homo sapiens* sebagai organisme referensi. Pemilihan *Homo sapiens* didasarkan pada fakta bahwa seluruh target protein diperoleh dari hasil prediksi SwissTargetPrediction yang menggunakan spesies tersebut, sehingga analisis pengayaan dilakukan pada anotasi fungsional yang sesuai dan lebih komprehensif. Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi proses biologis yang diperkaya (*enriched biological processes*) oleh kelima hub gene sehingga dapat memberikan gambaran mengenai mekanisme molekuler yang mendasari patogenesis retensi plasenta. Tingkat signifikansi setiap proses biologis ditunjukkan oleh nilai *False Discovery Rate* (FDR) yang divisualisasikan dalam bentuk gradasi warna $-\log_{10}(\text{FDR})$, sebagaimana disajikan pada Gambar 4.12.1. Relevansi biologis hasil analisis terhadap spesies sapi (*Bos taurus*) selanjutnya dievaluasi melalui analisis homologi protein menggunakan BLASTP.



Gambar 4.12.1 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Biological Process pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO.

Berdasarkan hasil analisis Gene Ontology (GO) Biological Process menggunakan ShinyGO v0.77, seluruh proses biologis diseleksi berdasarkan nilai false discovery rate (FDR) $< 0,05$ menggunakan koreksi *Benjamini–Hochberg* (Benjamini & Hochberg, 1995). Proses biologis yang dibahas pada penelitian ini dipilih berdasarkan tingkat signifikansi statistik (FDR terendah) serta relevansinya terhadap mekanisme retensi plasenta. Hasil analisis menunjukkan bahwa negative regulation of posttranscriptional gene silencing merupakan proses biologis dengan tingkat signifikansi tertinggi, diikuti oleh beberapa proses yang berhubungan langsung dengan respons inflamasi, angiogenesis, respons terhadap lipid, respons terhadap senyawa yang mengandung oksigen, serta regulasi metabolisme kolagen. Dominasi proses-proses tersebut menunjukkan bahwa pelepasan plasenta tidak hanya bergantung pada aktivasi inflamasi lokal, tetapi juga memerlukan koordinasi regulasi ekspresi gen, remodeling jaringan, metabolisme, dan perubahan vaskular yang berlangsung secara terintegrasi selama periode peripartum.

Proses biologis dengan nilai FDR paling rendah adalah negative regulation of posttranscriptional gene silencing ($\text{FDR} = 9,7 \times 10^{-6}$; Fold Enrichment = 441,2). Tingginya tingkat pengayaan menunjukkan bahwa regulasi ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi merupakan salah satu mekanisme penting yang mengendalikan aktivitas gen-gen yang berperan dalam pelepasan plasenta. Regulasi ini terutama dimediasi oleh microRNA (miRNA) yang berfungsi menghambat

translasi atau mendegradasi mRNA target sehingga mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam adhesi sel, diferensiasi trofoblas, inflamasi, dan remodeling matriks ekstraseluler. Menjelang partus, perubahan ekspresi miRNA diperlukan agar gen-gen yang mempertahankan perlekatan antara kotiledon dan karunkula dapat ditekan secara bertahap. Sebaliknya, disregulasi miRNA menyebabkan ekspresi gen adhesi tetap berlangsung sehingga proses separasi plasenta menjadi tidak sempurna dan meningkatkan risiko retensi plasenta (Jaworska et al., 2021).

Kelompok proses biologis berikutnya yang memiliki signifikansi tinggi adalah inflammatory response, regulation of acute inflammatory response, acute inflammatory response, dan regulation of inflammatory response. Meskipun muncul sebagai beberapa istilah GO yang berbeda, seluruh proses tersebut menggambarkan tema biologis yang sama, yaitu aktivasi inflamasi fisiologis selama pelepasan plasenta. Hasil ini konsisten dengan analisis PPI yang menempatkan CXCL8 dan IL6 sebagai hub gene dengan tingkat konektivitas tertinggi. Pelepasan plasenta secara normal merupakan proses inflamasi lokal yang ditandai oleh infiltrasi neutrofil, aktivasi makrofag, serta pelepasan sitokin proinflamasi untuk menginisiasi degradasi matriks ekstraseluler pada antarmuka fetomaternal (Attupuram et al., 2016). CXCL8 berperan sebagai kemokin utama yang merekrut neutrofil menuju plasentom, sedangkan IL6 memperkuat komunikasi antarsel imun dan mempertahankan respons inflamasi lokal. Oleh karena itu, pengayaan pada kelompok proses inflamasi ini memperkuat dugaan bahwa gangguan regulasi inflamasi merupakan mekanisme utama yang menyebabkan kegagalan separasi plasenta pada sapi (Dhaher et al., 2024).

Selain inflamasi, analisis GO juga menunjukkan pengayaan yang signifikan pada proses angiogenesis ($FDR = 1,2 \times 10^{-4}$). Menjelang partus, plasenta mengalami remodeling vaskular untuk mengurangi aliran darah fetomaternal sehingga mempermudah pelepasan jaringan plasenta. Proses ini berkaitan erat dengan fungsi PTGS2, yang sebelumnya teridentifikasi sebagai salah satu hub gene utama. PTGS2 mengatur sintesis prostaglandin, khususnya $PGF_2\alpha$, yang berperan dalam kontraksi uterus sekaligus memengaruhi perubahan vaskular selama proses partus. Tasaki et al. (2010) melaporkan bahwa VEGF mampu meningkatkan produksi $PGF_2\alpha$ pada sel stromal endometrium sapi, menunjukkan adanya

hubungan erat antara angiogenesis dan sintesis prostaglandin. Dengan demikian, gangguan fungsi PTGS2 berpotensi menghambat remodeling vaskular sekaligus menurunkan kontraktilitas uterus sehingga meningkatkan risiko retensi plasenta.

Proses response to lipid juga mengalami pengayaan yang signifikan ($FDR = 2,8 \times 10^{-5}$), yang menunjukkan keterlibatan metabolisme lipid dalam mekanisme retensi plasenta. Proses ini berkaitan erat dengan PPAR γ , yaitu faktor transkripsi utama yang mengatur metabolisme asam lemak, diferensiasi trofoblas, dan homeostasis plasenta. Selama akhir kebuntingan, keseimbangan metabolisme lipid diperlukan untuk mempertahankan fungsi jaringan plasenta dan mendukung respons terhadap sinyal hormonal maupun inflamasi. Gangguan metabolisme energi pada periode transisi dapat mengubah aktivitas PPAR γ sehingga menghambat maturasi plasenta dan meningkatkan kerentanan terhadap retensi plasenta (Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Pengayaan pada proses cellular response to oxygen-containing compound ($FDR = 7,3 \times 10^{-5}$) menunjukkan bahwa respons sel terhadap molekul yang mengandung oksigen, termasuk reactive oxygen species (ROS), juga berkontribusi terhadap mekanisme retensi plasenta. Secara fisiologis, ROS berfungsi sebagai molekul pensinyalan yang mendukung apoptosis dan remodeling jaringan menjelang partus. Namun, peningkatan ROS yang tidak diimbangi oleh sistem antioksidan menyebabkan stres oksidatif yang merusak fungsi sel plasenta, menghambat steroidogenesis, serta mengganggu proses pelepasan membran fetus. Kondisi ini diketahui semakin berat pada sapi dengan defisiensi vitamin E dan selenium, yang merupakan faktor risiko penting terjadinya retensi plasenta (Rafa et al., 2023).

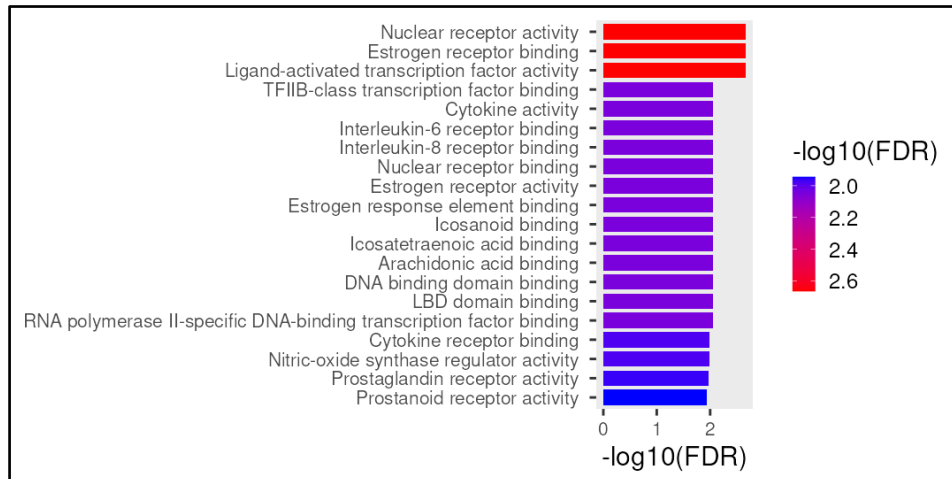
Menariknya, meskipun hanya melibatkan dua gen, proses negative regulation of collagen metabolic process memiliki fold enrichment tertinggi (701,4) sehingga layak mendapat perhatian khusus. Pelepasan plasenta sangat bergantung pada degradasi kolagen yang menyusun matriks ekstraseluler di antara kotiledon fetus dan karunkula maternal. Proses degradasi tersebut dimediasi oleh matrix metalloproteinases (MMPs) yang aktivitasnya dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi. Penurunan aktivitas MMP menyebabkan kolagen tetap utuh sehingga ikatan antara jaringan maternal dan fetal tidak terputus secara sempurna. Kondisi

ini telah dilaporkan sebagai salah satu mekanisme utama yang mendasari retensi plasenta pada sapi (Avdeenko et al., 2025; Attupuram et al., 2016).

Secara keseluruhan, hasil analisis GO Biological Process menunjukkan bahwa mekanisme retensi plasenta didominasi oleh empat proses biologis utama, yaitu regulasi ekspresi gen oleh miRNA, aktivasi respons inflamasi, remodeling vaskular melalui angiogenesis, serta homeostasis metabolik dan remodeling matriks ekstraseluler. Keempat proses tersebut berhubungan erat dengan lima hub gene yang telah diidentifikasi sebelumnya, yaitu CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG, sehingga memperkuat dugaan bahwa retensi plasenta merupakan penyakit multifaktorial yang muncul akibat kegagalan koordinasi antara regulasi genetik, inflamasi, metabolisme, dan remodeling jaringan selama proses pelepasan plasenta.

4.12.2 Molecular Function

Hasil analisis Gene Ontology (GO) kategori *Molecular Function* menggunakan ShinyGO 0.77 disajikan pada Gambar 4.12.2 Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi fungsi molekuler yang berkaitan dengan aktivitas biologis gen-gen hub yang terlibat dalam retensi plasenta.



Gambar 4.12.2 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Molecular Function pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO

Berdasarkan hasil analisis Gene Ontology (GO) kategori Molecular Function menggunakan ShinyGO v0.77, teridentifikasi beberapa fungsi molekuler yang mengalami pengayaan signifikan berdasarkan nilai False Discovery Rate (FDR), yaitu *estrogen receptor binding*, *nuclear receptor activity*, *ligand-activated*

transcription factor activity, interleukin-6 receptor binding, interleukin-8 receptor binding, cytokine activity, cytokine receptor binding, arachidonic acid binding, icosanoid binding, dan prostaglandin receptor activity (Gambar 4.13). Fungsi-fungsi tersebut menunjukkan bahwa mekanisme molekuler retensi plasenta terutama berkaitan dengan regulasi hormonal, komunikasi sitokin, dan sintesis mediator lipid yang bekerja secara terintegrasi selama proses pelepasan plasenta.

Berdasarkan urutan FDR, fungsi molekuler yang paling signifikan adalah estrogen receptor binding, diikuti oleh nuclear receptor activity dan ligand-activated transcription factor activity. Ketiga fungsi tersebut berkaitan langsung dengan ESR1, salah satu *hub gene* yang memiliki tingkat konektivitas tinggi pada jaringan PPI. ESR1 merupakan reseptor estrogen yang setelah berikatan dengan ligannya akan bertindak sebagai faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam pematangan plasenta, remodeling jaringan, serta respons imun menjelang partus. Tingginya signifikansi ketiga fungsi tersebut menunjukkan bahwa regulasi sinyal estrogen merupakan salah satu mekanisme molekuler utama yang mengendalikan keberhasilan separasi plasenta. Gangguan aktivasi ESR1 berpotensi menghambat perubahan transkripsi yang diperlukan untuk melunakkan hubungan antara kotiledon dan karunkula sehingga pelepasan plasenta menjadi tidak sempurna (Pfarrer et al., 2006; Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Meskipun memiliki nilai FDR yang sedikit lebih tinggi, interleukin-8 receptor binding dan interleukin-6 receptor binding menunjukkan Fold Enrichment yang sangat besar, masing-masing mencapai 1519,7 dan 651,3, sehingga mengindikasikan bahwa kedua fungsi tersebut sangat spesifik terhadap kumpulan *hub gene* yang dianalisis. Kedua fungsi ini berhubungan langsung dengan CXCL8 dan IL6, yang sebelumnya teridentifikasi sebagai *hub gene* dengan konektivitas tertinggi pada jaringan PPI. Secara fisiologis, pelepasan plasenta merupakan proses inflamasi lokal yang memerlukan migrasi neutrofil menuju plasenta. CXCL8 berperan sebagai kemokin utama yang mengarahkan kemotaksis neutrofil, sedangkan IL6 mengoordinasikan aktivasi leukosit serta produksi mediator inflamasi lain yang diperlukan untuk degradasi matriks ekstraseluler. Oleh karena itu, tingginya pengayaan kedua fungsi tersebut memperkuat bahwa komunikasi

imun lokal merupakan salah satu mekanisme penting dalam proses separasi plasenta (Attupuram et al., 2016).

Gangguan pada mekanisme pengikatan reseptor IL-8 maupun IL-6 dapat menurunkan rekrutmen neutrofil ke antarmuka fetomaternal sehingga pelepasan enzim proteolitik, seperti *matrix metalloproteinases* (MMP), tidak berlangsung optimal. Akibatnya, degradasi kolagen pada plasenta menjadi terhambat dan hubungan antara kotiledon fetus dengan karunkula maternal tetap bertahan setelah partus. Kondisi tersebut merupakan salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya retensi plasenta. Temuan ini didukung oleh Kimura et al. (2002) yang melaporkan bahwa sapi dengan retensi plasenta memiliki kadar IL-8 yang lebih rendah dibandingkan sapi normal saat partus, sedangkan Dhaher et al. (2024) menunjukkan bahwa perubahan ekspresi IL6 berkaitan dengan gangguan respons inflamasi pada sapi yang mengalami retensi plasenta.

Selain fungsi reseptor sitokin yang spesifik, analisis GO juga menunjukkan pengayaan pada cytokine activity dan cytokine receptor binding. Kedua istilah ini merepresentasikan mekanisme komunikasi antarsel yang mengoordinasikan respons imun selama proses pelepasan plasenta. Pengayaan kedua fungsi tersebut mengindikasikan bahwa retensi plasenta tidak hanya berkaitan dengan perubahan satu sitokin tertentu, tetapi juga mencerminkan terganggunya jaringan komunikasi imun secara keseluruhan pada antarmuka maternal–fetal. Kondisi ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan produksi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sehingga proses inflamasi fisiologis yang diperlukan untuk separasi plasenta tidak berlangsung secara optimal. Hasil ini sejalan dengan Jaworska et al. (2021) dan Ishikawa et al. (2004) yang menunjukkan bahwa perubahan pola ekspresi sitokin pada jaringan plasenta berhubungan erat dengan kegagalan pelepasan membran fetus.

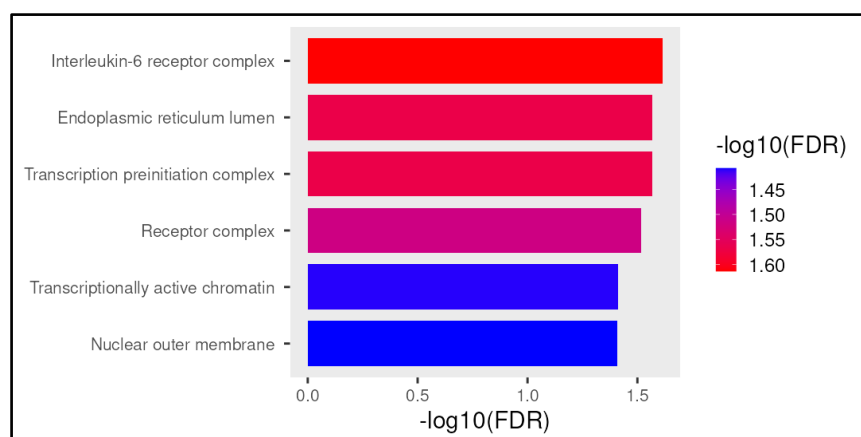
Fungsi molekuler lain yang juga mengalami pengayaan adalah arachidonic acid binding, icosanoid binding, serta prostaglandin receptor activity. Ketiga fungsi tersebut berkaitan erat dengan aktivitas PTGS2, enzim kunci dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Menjelang partus, peningkatan aktivitas PTGS2 diperlukan untuk menghasilkan PGF₂ α , yang berperan dalam kontraksi uterus, perubahan tonus vaskular, serta pelepasan plasenta. Pengayaan pada fungsi-fungsi

tersebut menunjukkan bahwa metabolisme eikosanoid merupakan salah satu komponen molekuler penting yang mendukung keberhasilan proses separasi plasenta. Penurunan aktivitas PTGS2 diperkirakan menyebabkan berkurangnya produksi prostaglandin sehingga kontraksi uterus melemah dan pelepasan plasenta tidak berlangsung secara optimal (Tasaki et al., 2010).

Secara keseluruhan, hasil analisis GO Molecular Function menunjukkan bahwa fungsi-fungsi dengan FDR terendah didominasi oleh mekanisme regulasi hormonal melalui ESR1, sedangkan fungsi dengan Fold Enrichment tertinggi didominasi oleh komunikasi sitokin yang dimediasi CXCL8 dan IL6. Bersama dengan pengayaan pada jalur metabolisme asam arakidonat dan aktivitas prostaglandin yang melibatkan PTGS2, hasil ini mengindikasikan bahwa keberhasilan pelepasan plasenta bergantung pada koordinasi yang erat antara sinyal hormonal, respons inflamasi, dan sintesis mediator lipid. Gangguan pada salah satu komponen tersebut berpotensi mengganggu proses biologis lainnya sehingga meningkatkan risiko terjadinya retensi plasenta.

4.12.3 Cellular Component

Hasil analisis Gene Ontology (GO) kategori *Cellular Component* menggunakan ShinyGO 0.77 disajikan pada Gambar 4.12.3. Analisis ini dilakukan untuk mengidentifikasi lokasi atau kompartemen seluler tempat gen-gen hub berfungsi dan berinteraksi dalam jaringan biologis yang terkait dengan retensi plasenta.



Gambar 4.12.3 Hasil analisis pengayaan Gene Ontology (GO) kategori Cellular Component pada lima hub gene retensi plasenta menggunakan ShinyGO

Berdasarkan hasil analisis Gene Ontology (GO) kategori Cellular Component menggunakan ShinyGO v0.77, teridentifikasi beberapa komponen seluler yang mengalami pengayaan signifikan, yaitu interleukin-6 receptor complex, endoplasmic reticulum lumen, transcription preinitiation complex, receptor complex, transcriptionally active chromatin, dan nuclear outer membrane (Gambar 4.12.3). Tingkat signifikansi ditentukan berdasarkan nilai False Discovery Rate (FDR), dengan interleukin-6 receptor complex menunjukkan signifikansi tertinggi, diikuti oleh endoplasmic reticulum lumen dan transcription preinitiation complex. Hasil ini menunjukkan bahwa fungsi kelima *hub gene* tidak hanya bergantung pada komunikasi antarsel, tetapi juga melibatkan organel dan struktur seluler yang berperan dalam penerimaan sinyal, sintesis protein, serta regulasi ekspresi gen yang mendukung proses pelepasan plasenta.

Komponen seluler dengan FDR terendah adalah interleukin-6 receptor complex, yang berkaitan langsung dengan IL6 sebagai salah satu *hub gene* utama. Kompleks ini tersusun atas IL-6 receptor (IL-6R) dan glikoprotein gp130 yang mengaktifkan jalur pensinyalan JAK/STAT untuk mengatur ekspresi berbagai gen inflamasi (Lee et al., 2024). Pelepasan plasenta secara fisiologis memerlukan aktivasi respons inflamasi lokal yang terkoordinasi, termasuk aktivasi leukosit dan produksi mediator inflamasi yang memfasilitasi degradasi matriks ekstraseluler pada antarmuka fetomaternal. Selain itu, aktivasi IL6 diketahui dapat meningkatkan ekspresi CXCL8, sehingga rekrutmen neutrofil menuju plasenta berlangsung secara optimal. Oleh karena itu, pengayaan interleukin-6 receptor complex menunjukkan bahwa komunikasi sitokin melalui kompleks reseptor IL-6 merupakan salah satu mekanisme awal yang berperan penting dalam proses separasi plasenta. Gangguan pada kompleks reseptor ini berpotensi menghambat aktivasi jalur inflamasi sehingga infiltrasi leukosit dan pelepasan membran fetus tidak berlangsung secara optimal.

Komponen dengan signifikansi berikutnya adalah endoplasmic reticulum lumen, yang merupakan lokasi utama sintesis, pelipatan, dan modifikasi protein sekretori maupun protein membran. Pengayaan komponen ini berkaitan dengan IL6 dan CXCL8 sebagai sitokin yang diproses di retikulum endoplasma sebelum disekresikan ke ruang ekstraseluler. Selain itu, PTGS2 juga merupakan protein

membran retikulum endoplasma yang berperan dalam sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Dengan demikian, fungsi retikulum endoplasma tidak hanya mendukung sekresi sitokin proinflamasi, tetapi juga biosintesis prostaglandin yang diperlukan untuk kontraksi uterus dan pelepasan plasenta. Gangguan homeostasis retikulum endoplasma dapat menurunkan produksi sitokin maupun prostaglandin sehingga menghambat respons inflamasi lokal dan proses separasi plasenta (Bradford et al., 2015).

Komponen transcription preinitiation complex juga menunjukkan pengayaan yang signifikan berdasarkan nilai FDR. Kompleks ini berfungsi menginisiasi transkripsi melalui perekrutan RNA polymerase II dan berbagai faktor transkripsi sebelum ekspresi gen dimulai. Komponen ini berkaitan erat dengan ESR1 dan PPAR γ , yang merupakan faktor transkripsi dari kelompok reseptor nuklir. Setelah berikatan dengan ligannya, kedua protein tersebut mengatur ekspresi berbagai gen yang berperan dalam metabolisme lipid, respons imun, diferensiasi sel, serta perkembangan plasenta. Oleh karena itu, pengayaan transcription preinitiation complex menunjukkan bahwa keberhasilan pelepasan plasenta tidak hanya dipengaruhi oleh keberadaan sinyal hormonal, tetapi juga bergantung pada kemampuan sel menerjemahkan sinyal tersebut menjadi perubahan ekspresi gen yang terkoordinasi (Pfarrer et al., 2006; Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Selanjutnya, pengayaan pada receptor complex menunjukkan bahwa keberhasilan proses biologis menjelang partus diawali oleh penerimaan sinyal melalui berbagai kompleks reseptor di permukaan sel. Komponen ini dapat dikaitkan dengan kompleks reseptor IL6 yang mengaktifkan jalur JAK–STAT, maupun ESR1 yang menerjemahkan sinyal estrogen menjadi perubahan transkripsi gen target. Integrasi kedua jalur tersebut diperlukan untuk mengoordinasikan respons inflamasi, produksi mediator biologis, dan remodeling jaringan yang mendukung pelepasan plasenta. Dengan demikian, gangguan pada fungsi receptor complex berpotensi menghambat komunikasi antarsel yang diperlukan selama proses separasi plasenta (Lee et al., 2024; Jaworska et al., 2021).

Komponen transcriptionally active chromatin dan nuclear outer membrane, meskipun memiliki nilai FDR yang lebih tinggi dibandingkan komponen sebelumnya, tetap menunjukkan pengayaan yang signifikan. Kedua komponen ini

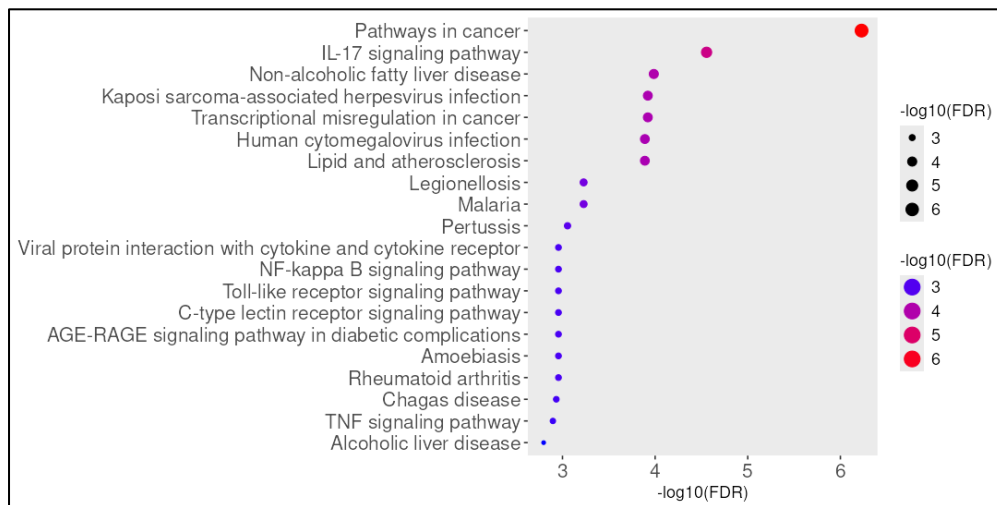
merepresentasikan lokasi berlangsungnya regulasi ekspresi gen di dalam inti sel. Transcriptionally active chromatin merupakan daerah kromatin yang terbuka sehingga memungkinkan faktor transkripsi seperti ESR1 dan PPARG berikatan dengan DNA untuk mengaktifkan gen-gen yang mengatur respons imun, metabolisme lipid, dan remodeling jaringan. Sementara itu, nuclear outer membrane berfungsi sebagai penghubung antara inti sel dan retikulum endoplasma sehingga mendukung transport molekul serta koordinasi transduksi sinyal menuju inti. Pengayaan kedua komponen tersebut menunjukkan bahwa regulasi ekspresi gen merupakan tahapan penting setelah sinyal hormonal dan inflamasi diterima oleh sel. Perubahan pola ekspresi gen pada jaringan plasenta juga telah dilaporkan pada sapi dengan retensi plasenta, yang mengindikasikan bahwa gangguan regulasi transkripsi berkontribusi terhadap kegagalan pelepasan membran fetus (Jaworska et al., 2021; Kasimanickam & Kasimanickam, 2023).

Secara keseluruhan, hasil analisis GO Cellular Component menunjukkan bahwa komponen seluler dengan FDR terendah didominasi oleh struktur yang berperan dalam komunikasi sitokin melalui interleukin-6 receptor complex, diikuti oleh organel yang mendukung sintesis protein (endoplasmic reticulum lumen) serta struktur yang mengatur inisiasi dan regulasi transkripsi (transcription preinitiation complex, transcriptionally active chromatin, dan nuclear outer membrane). Integrasi komponen-komponen tersebut memperlihatkan bahwa fungsi IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG tidak bekerja secara terpisah, melainkan membentuk suatu rangkaian proses mulai dari penerimaan sinyal, sintesis mediator biologis, hingga regulasi ekspresi gen yang secara bersama-sama menentukan keberhasilan pelepasan plasenta. Gangguan pada salah satu tahapan tersebut dapat menghambat koordinasi respons inflamasi, hormonal, maupun metabolik sehingga meningkatkan risiko terjadinya retensi plasenta.

4.13 Analisis Jalur Biologis (KEGG) Enrichment

Berdasarkan analisis Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway terhadap lima hub protein utama (CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG), diperoleh sejumlah jalur biologis yang mengalami pengayaan signifikan berdasarkan nilai false discovery rate (FDR). Nilai FDR digunakan sebagai parameter utama dalam evaluasi signifikansi statistik setelah koreksi multiple

testing, di mana semakin kecil nilai FDR menunjukkan semakin tinggi tingkat kepercayaan terhadap hasil pengayaan suatu jalur biologis.



Gambar 4.13 Hasil analisis pengayaan jalur KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pada lima hub gene (*Homo sapiens*) menggunakan ShinyGO.

Berdasarkan hasil analisis Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) menggunakan ShinyGO terhadap lima *hub gene* (CXCL8, IL6, PTGS2, ESR1, dan PPARG), diperoleh beberapa jalur pensinyalan yang mengalami pengayaan signifikan berdasarkan nilai *False Discovery Rate* (FDR). Meskipun *Pathways in cancer* memiliki nilai FDR paling rendah, jalur tersebut merupakan jalur umum (*umbrella pathway*) yang menghimpun berbagai mekanisme molekuler, termasuk inflamasi, proliferasi, apoptosis, dan regulasi transkripsi. Oleh karena itu, pembahasan difokuskan pada tiga jalur yang paling relevan dengan mekanisme biologis retensi plasenta, yaitu IL-17 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, dan Toll-like receptor signaling pathway. Ketiga jalur ini membentuk suatu sumbu inflamasi yang saling terintegrasi dan berperan dalam mengatur aktivasi sistem imun bawaan, produksi sitokin proinflamasi, kemotaksis leukosit, serta sintesis prostaglandin yang diperlukan selama proses pelepasan plasenta.

Di antara ketiga jalur tersebut, IL-17 signaling pathway merupakan jalur dengan tingkat signifikansi tertinggi berdasarkan nilai FDR ($2,8 \times 10^{-5}$) dan melibatkan tiga *hub gene* utama, yaitu CXCL8, IL6, dan PTGS2. Jalur IL-17 diketahui menginduksi ekspresi berbagai sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi

sehingga memperkuat respons imun lokal (Wei et al., 2022). Pada sapi, pelepasan plasenta merupakan proses inflamasi fisiologis yang memerlukan infiltrasi neutrofil ke jaringan plasenta untuk mendegradasi matriks ekstraseluler dan memutus perlekatan antara kotiledon fetus dengan karunkula maternal (Attupuram et al., 2016). Aktivasi IL-17 meningkatkan ekspresi CXCL8 yang berfungsi merekrut neutrofil menuju lokasi inflamasi, IL6 yang mengoordinasikan komunikasi antarsel imun, serta PTGS2 yang berperan dalam sintesis prostaglandin selama partus. Oleh karena itu, pengayaan jalur IL-17 menunjukkan bahwa keberhasilan pelepasan plasenta sangat bergantung pada koordinasi respons inflamasi lokal. Gangguan pada jalur ini berpotensi menyebabkan infiltrasi leukosit tidak berlangsung optimal sehingga proses degradasi matriks ekstraseluler terhambat dan meningkatkan risiko terjadinya retensi plasenta.

Jalur inflamasi tersebut selanjutnya diperkuat oleh pengayaan NF- κ B signaling pathway, yang merupakan regulator transkripsi utama berbagai gen inflamasi. Aktivasi NF- κ B mengendalikan ekspresi IL6, CXCL8, dan PTGS2, sehingga jalur ini berperan sebagai pusat pengatur respons inflamasi yang terjadi menjelang partus (Anilkumar & Wright-Jin, 2024). Dalam kondisi fisiologis, aktivasi NF- κ B diperlukan untuk mempertahankan produksi sitokin proinflamasi, kemokin, dan mediator lipid yang mendukung remodeling jaringan fetomaternal serta pelepasan plasenta. Sebaliknya, disregulasi aktivasi NF- κ B dapat mengganggu keseimbangan respons inflamasi sehingga proses separasi plasenta tidak berlangsung secara optimal. Temuan ini sejalan dengan hasil analisis GO Biological Process dan Molecular Function yang juga menunjukkan dominasi proses inflamasi serta aktivitas sitokin sebagai mekanisme utama pada retensi plasenta.

Selain itu, hasil KEGG juga menunjukkan pengayaan pada Toll-like receptor (TLR) signaling pathway, yang merupakan salah satu jalur paling hulu dalam aktivasi sistem imun bawaan. Toll-like receptor berfungsi mengenali *danger signals* maupun molekul yang dilepaskan akibat kerusakan jaringan selama proses partus. Aktivasi reseptor ini akan memicu jalur pensinyalan intraseluler yang bermuara pada aktivasi NF- κ B dan peningkatan produksi berbagai mediator inflamasi, termasuk IL6, CXCL8, dan PTGS2. Dengan demikian, jalur TLR

berperan sebagai pemicu awal (*upstream signaling*) yang menginisiasi respons inflamasi lokal sebelum diperkuat oleh aktivasi NF- κ B dan IL-17 signaling pathway. Mekanisme tersebut mendukung terjadinya infiltrasi leukosit, remodeling matriks ekstraseluler, dan sintesis prostaglandin yang diperlukan untuk pelepasan membran fetus (Attupuram et al., 2016; Wei et al., 2022). Gangguan pada jalur TLR diperkirakan akan menghambat aktivasi kaskade inflamasi secara keseluruhan sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya retensi plasenta.

Meskipun pembahasan berfokus pada jalur inflamasi, keberadaan ESR1 dan PPAR γ sebagai *hub gene* menunjukkan bahwa mekanisme retensi plasenta tidak hanya dipengaruhi oleh respons imun. ESR1 berperan dalam memediasi sinyal estrogen yang mengatur pematangan plasenta dan perubahan ekspresi gen menjelang partus, sedangkan PPAR γ berperan dalam homeostasis metabolisme lipid serta mempertahankan fungsi trofoblas (Pfarrer et al., 2006; Kasimanickam & Kasimanickam, 2023). Kedua gen tersebut berinteraksi dengan jaringan inflamasi melalui regulasi transkripsi dan metabolisme sehingga mendukung koordinasi antara sistem imun, hormonal, dan metabolik selama proses pelepasan plasenta.

Secara keseluruhan, hasil analisis KEGG menunjukkan bahwa mekanisme molekuler retensi plasenta pada sapi didominasi oleh sumbu inflamasi Toll-like receptor–NF- κ B–IL-17. Ketiga jalur tersebut saling berhubungan dalam mengatur aktivasi sistem imun bawaan, ekspresi sitokin proinflamasi, kemotaksis neutrofil, serta sintesis prostaglandin melalui *hub gene* CXCL8, IL6, dan PTGS2. Integrasi jalur inflamasi tersebut dengan regulasi hormonal (ESR1) dan metabolisme lipid (PPAR γ) menunjukkan bahwa retensi plasenta merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antarjalur biologis. Temuan ini juga menjadi dasar yang kuat untuk pembahasan network pharmacology pada subbab berikutnya, karena menunjukkan bahwa senyawa aktif bambu apus berpotensi bekerja melalui mekanisme multi-compound, multi-target, dan multi-pathway, terutama dengan memodulasi jalur inflamasi yang menjadi pusat patogenesis retensi plasenta.

4.14 Validasi Homologi Protein Target *Bos taurus* menggunakan BLASTP

Berikut Tabel 4.14 yang menyajikan hasil validasi homologi protein target pada *Bos taurus* menggunakan BLASTP. Parameter yang ditampilkan meliputi accession, organisme, deskripsi protein, query cover, persentase identitas, E-value,

dan accession length. Data ini digunakan untuk menilai tingkat kemiripan protein target dengan protein referensi pada *Bos taurus*, sehingga dapat diketahui apakah protein yang dianalisis memiliki hubungan homolog atau ortolog yang kuat.

Tabel 4.14 Hasil Validasi Homologi Protein Target pada *Bos taurus* Menggunakan BLASTP

Gen	Accession	Organism	Deskripsi	Query Cover (%)	% Identity	E-value	Acc. Len
IL6	NP_776348.1	Bos taurus	Interleukin-6 Precursor	99	53.33	5e-75	208
PPARG	WOL23271.1	Bos taurus	Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Gamma, Partial	33	98.82	9e-123	169
IL8	AAD02808.2	Bos taurus	Interleukin-8, Partial	52	76.47	9e-18	55
PTGS2	AAD33956.1	Bos taurus	Prostaglandin G/H Synthase-2, Partial	29	88.20	1e-118	178
ESR1	NP_001001443.1	Bos taurus	Estrogen Receptor	100	91.78	0.0	596

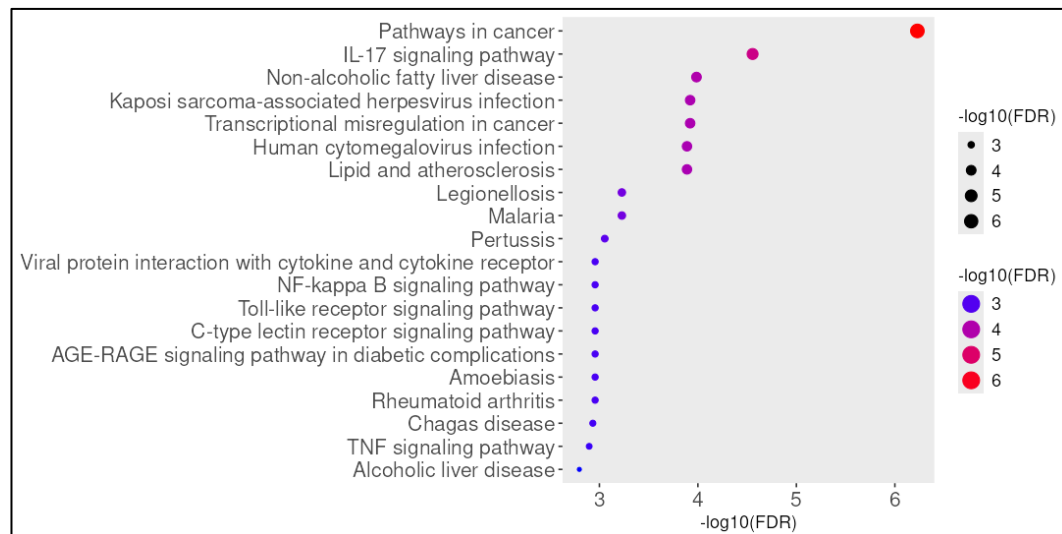
Berdasarkan Tabel 4.14, kelima protein hub yang diperoleh dari analisis sebelumnya, yaitu IL6, PPARG, IL8, PTGS2, dan ESR1, menunjukkan kecocokan yang signifikan terhadap protein homolog pada *Bos taurus*. Hal tersebut ditunjukkan oleh nilai *E-value* yang sangat rendah, yaitu berkisar antara 9×10^{-18} hingga 0,0, sehingga kemungkinan kemiripan sekuens terjadi secara kebetulan sangat kecil. Secara umum, hasil ini menunjukkan bahwa kelima protein memiliki hubungan homologi yang kuat dengan protein sapi dan mendukung relevansinya sebagai target biologis dalam penelitian retensi plasenta pada *Bos taurus* (Joshi et al., 2012; SequenceServer, 2023).

ESR1 menunjukkan hasil homologi paling kuat dengan *query cover* mencapai 100%, *identity* sebesar 91,78%, dan *E-value* 0,0. Kombinasi ketiga parameter tersebut menunjukkan bahwa hampir seluruh sekuens protein query berhasil disejajarkan dengan protein estrogen receptor pada *Bos taurus* dengan tingkat kemiripan yang sangat tinggi. Hasil ini mengindikasikan bahwa ESR1 merupakan protein yang relatif terkonservasi sehingga diperkirakan memiliki fungsi biologis yang serupa pada manusia dan sapi. Temuan tersebut sejalan dengan hasil analisis PPI sebelumnya yang menempatkan ESR1 sebagai salah satu *hub gene* yang berperan dalam regulasi hormonal selama proses reproduksi dan pelepasan plasenta (Derecka et al., 2010; Pfarrer et al., 2006).

Protein IL6 memiliki *query cover* yang sangat tinggi, yaitu 99%, namun *identity* sebesar 53,33%. Hasil ini menunjukkan bahwa hampir seluruh panjang sekuens query dapat disejajarkan dengan protein IL6 pada *Bos taurus*, meskipun terdapat variasi residu asam amino yang lebih besar dibandingkan protein lainnya. Variasi tersebut masih dapat diterima karena IL6 merupakan sitokin yang berperan dalam respons imun sehingga cenderung mengalami variasi antarspesies, sementara fungsi biologis utamanya tetap dipertahankan. Hal ini mendukung peran IL6 yang sebelumnya teridentifikasi sebagai salah satu *hub gene* utama pada jaringan PPI retensi plasenta (Banerjee et al., 2013).

Sementara itu, PPARC, PTGS2, dan IL8 menunjukkan nilai *identity* yang tinggi, masing-masing sebesar 98,82%, 88,20%, dan 76,47%, tetapi memiliki *query cover* yang lebih rendah, yaitu 33%, 29%, dan 52%. Interpretasi hasil tersebut perlu mempertimbangkan bahwa protein referensi yang digunakan untuk PPARC, PTGS2, dan IL8 pada basis data memiliki keterangan partial, sehingga hanya sebagian sekuens yang tersedia untuk dibandingkan. Oleh karena itu, rendahnya *query cover* lebih mencerminkan keterbatasan panjang sekuens referensi dibandingkan rendahnya tingkat homologi. Nilai *identity* yang tinggi disertai *E-value* yang sangat kecil tetap menunjukkan bahwa bagian sekuens yang dibandingkan memiliki tingkat kemiripan yang kuat dengan protein pada *Bos taurus* (SequenceServer, 2023).

Maka hasil validasi BLASTP menunjukkan bahwa kelima *hub gene* memiliki homolog yang signifikan pada *Bos taurus*. Temuan ini memperkuat bahwa protein-protein yang diperoleh dari analisis PPI dan analisis pengayaan memiliki padanan protein pada spesies target penelitian sehingga layak digunakan untuk analisis lanjutan dalam konteks retensi plasenta pada sapi. Namun demikian, analisis BLASTP hanya menunjukkan kemiripan sekuens dan belum dapat menggambarkan keterlibatan protein tersebut dalam mekanisme biologis tertentu. Oleh karena itu, tahap berikutnya dilakukan validasi melalui analisis jalur biologis (*pathway*) untuk memastikan apakah gen-gen homolog tersebut juga berperan dalam proses molekuler yang berkaitan dengan retensi plasenta pada *Bos taurus* (Joshi et al., 2012).



Gambar 4.14 Hasil analisis pengayaan jalur KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pada lima hub gene (*Bos taurus*) menggunakan ShinyGO.

Berdasarkan hasil analisis KEGG pada *Bos taurus* melalui validasi homolog lima hub gene (IL6, IL8/CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG), diperoleh tiga jalur utama yang paling relevan berdasarkan nilai false discovery rate (FDR), yaitu Toll-like receptor signaling pathway, NF-kappa B signaling pathway, dan IL-17 signaling pathway. Ketiga jalur tersebut menunjukkan signifikansi tertinggi dan secara biologis berperan sebagai komponen utama dalam regulasi respons imun bawaan, terutama dalam pengendalian produksi sitokin proinflamasi, aktivasi leukosit, dan kemotaksis neutrofil yang diperlukan dalam proses pelepasan plasenta.

Secara fungsional, Toll-like receptor signaling pathway berperan sebagai sistem deteksi awal terhadap sinyal bahaya (danger-associated molecular patterns/DAMPs) pada jaringan fetomaternal. Aktivasi jalur ini kemudian memicu transduksi sinyal intraseluler yang mengarah pada aktivasi NF-kappa B signaling pathway sebagai pusat regulasi transkripsi gen inflamasi. NF-κB merupakan faktor transkripsi utama yang mengontrol ekspresi berbagai mediator inflamasi, termasuk IL6, IL8 (CXCL8), dan PTGS2, yang telah teridentifikasi sebagai hub gene dalam penelitian ini. IL6 dan IL8 berperan dalam komunikasi sitokin dan rekrutmen neutrofil ke jaringan plasenta, sedangkan PTGS2 menghubungkan respons

inflamasi dengan sintesis prostaglandin yang diperlukan untuk kontraksi uterus dan proses separasi membran fetus (Wei et al., 2022; Attupuram et al., 2016).

Selanjutnya, IL-17 signaling pathway berfungsi sebagai penguat (amplifier) respons inflamasi dengan meningkatkan produksi kemokin dan memperkuat infiltrasi sel imun ke jaringan target. IL-17 diketahui menginduksi ekspresi IL6 dan CXCL8 sehingga mempercepat rekrutmen neutrofil dan aktivasi respons inflamasi lokal pada jaringan reproduksi. Proses ini penting dalam mendukung degradasi matriks ekstraseluler pada antarmuka kotiledon fetus dan karunkula maternal yang menjadi tahap krusial dalam pelepasan plasenta secara fisiologis (Wei et al., 2022; Attupuram et al., 2016).

Secara keseluruhan, Toll-like receptor, NF- κ B, dan IL-17 membentuk sumbu inflamasi terkoordinasi yang memastikan terjadinya respons imun terkontrol selama proses partus. Toll-like receptor bertindak sebagai pemicu awal sinyal imun, NF- κ B sebagai pusat integrasi transkripsi gen inflamasi, dan IL-17 sebagai penguat respons efektor untuk memastikan infiltrasi leukosit dan remodeling jaringan berlangsung optimal. Gangguan pada salah satu komponen dalam sumbu ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan respons inflamasi sehingga proses separasi plasenta tidak berjalan sempurna dan berkontribusi terhadap terjadinya retensi plasenta pada sapi (Kasimanickam & Kasimanickam, 2023; Attupuram et al., 2016).

Kesamaan jalur biologis yang diperoleh pada Bos taurus ini menunjukkan bahwa mekanisme yang terlibat dalam retensi plasenta merupakan bagian dari gangguan koordinasi respons imun bawaan yang terintegrasi, bukan hanya aktivitas satu jalur tunggal. Dengan demikian, hasil KEGG ini memperkuat bahwa mekanisme molekuler retensi plasenta pada sapi terutama dipengaruhi oleh disfungsi pada sumbu TLR–NF- κ B–IL-17 yang mengatur keseimbangan antara respons imun, inflamasi, dan remodeling jaringan pada proses partus.

4.15 Prediksi Mekanisme Kerja Multi-Compound, Multi-Target, dan Multi-Pathway Bambu Apus terhadap Retensi Plasenta pada Sapi

Berdasarkan integrasi hasil prediksi senyawa aktif, target protein, analisis protein–protein interaction (PPI), Gene Ontology (GO), dan Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), bambu apus diprediksi bekerja melalui

mekanisme yang terutama memodulasi jaringan sinyal inflamasi yang terlibat dalam retensi plasenta pada sapi.

Hasil pemetaan menunjukkan bahwa empat senyawa utama, yaitu linoleic acid, ethyl linoleate, capric acid, dan stearic acid, berinteraksi dengan lima hub gene utama, yaitu IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG, yang terintegrasi dalam tiga jalur KEGG utama, yaitu Toll-like receptor signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, dan IL-17 signaling pathway. Ketiga jalur ini membentuk sumbu regulasi inflamasi yang berperan dalam aktivasi imun bawaan, produksi sitokin, serta rekrutmen leukosit pada jaringan fetomaternal.

Linoleic acid menunjukkan cakupan interaksi paling luas terhadap IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG, sehingga diduga berperan sebagai komponen utama dalam modulasi jaringan inflamasi. Interaksi dengan IL6 dan CXCL8 mengindikasikan keterlibatan dalam regulasi komunikasi sitokin melalui aktivasi Toll-like receptor yang berlanjut pada aktivasi NF- κ B sebagai pusat regulasi transkripsi gen inflamasi. Sementara itu, interaksi dengan PTGS2 menunjukkan keterkaitan dengan jalur prostaglandin yang berperan dalam kontraksi uterus dan proses separasi plasenta (Attupuram et al., 2016; Wei et al., 2022).

Capric acid menunjukkan interaksi yang lebih spesifik terhadap CXCL8 dan PTGS2, yang mengarah pada keterlibatan dalam modul efektor respons inflamasi melalui regulasi kemotaksis neutrofil dan sintesis prostaglandin. Ethyl linoleate berpotensi memengaruhi PTGS2 serta PPARG, yang menunjukkan keterkaitan antara regulasi inflamasi, metabolisme lipid, dan kemungkinan kontribusi terhadap proses angiogenesis melalui FLT1 dan KDR. Sementara itu, stearic acid terutama berinteraksi dengan PPARG, yang berperan dalam regulasi transkripsi metabolik dan pengaturan intensitas respons inflamasi.

Jika dipetakan ke dalam jalur KEGG, IL6 dan CXCL8 berperan sebagai mediator utama yang menghubungkan Toll-like receptor signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, dan IL-17 signaling pathway. PTGS2 berfungsi sebagai penghubung antara aktivasi inflamasi dan sintesis prostaglandin, sedangkan ESR1 dan PPARG berperan sebagai modul regulasi hormonal dan metabolik yang dapat memodulasi intensitas respons inflamasi.

Secara hierarkis, Toll-like receptor signaling pathway berperan sebagai pemicu awal aktivasi imun bawaan, NF- κ B sebagai pusat integrasi transkripsi gen inflamasi, dan IL-17 signaling pathway sebagai penguat respons efektor melalui peningkatan produksi kemokin dan rekrutmen neutrofil pada jaringan plasenta (Wei et al., 2022; Attupuram et al., 2016).

Secara keseluruhan, bambu apus diprediksi bekerja melalui mekanisme multi-compound, multi-target, dan multi-pathway, yang ditandai oleh interaksi simultan beberapa senyawa aktif terhadap berbagai protein kunci dan jalur sinyal utama. Pola interaksi ini menunjukkan adanya potensi modulasi terkoordinasi terhadap jaringan inflamasi, hormonal, dan metabolik yang terlibat dalam proses retensi plasenta, tanpa mengarah pada klaim efek biologis langsung, melainkan sebagai dasar prediksi mekanistik berbasis jaringan.

4.16 Tinjauan Hasil Penelitian dalam Perspektif Al-Quran

Hasil penelitian ini yang mengintegrasikan pendekatan etnoveteriner, identifikasi senyawa aktif, serta analisis *in silico* melalui pendekatan *network pharmacology* menunjukkan bahwa mekanisme kerja tanaman bambu apus dalam potensi penanganan retensi plasenta pada sapi tidak bersifat tunggal, melainkan melibatkan sistem interaksi kompleks yang mencakup *konsep multi-compound*, *multi-target*, dan *multi-pathway*. Pola ini menunjukkan bahwa efek biologis tidak ditentukan oleh satu senyawa atau satu target, tetapi oleh jaringan interaksi molekuler yang saling terhubung dan terkoordinasi dalam sistem biologis.

Dalam perspektif epistemologi Islam, keterhubungan antara pengetahuan etnoveteriner dan pendekatan ilmiah modern ini mencerminkan harmonisasi antara *acquired knowledge* (ilmu yang diperoleh melalui observasi dan eksperimen) dan refleksi terhadap *revealed knowledge* (petunjuk ilahi). Integrasi ini sejalan dengan paradigma *Tawhidi Ulu al-Albab*, yang memandang bahwa seluruh proses pencarian ilmu merupakan upaya untuk memahami tanda-tanda kebesaran Allah dalam ciptaan-Nya melalui penggunaan akal dan observasi ilmiah yang sistematis (Sabri, 2024; Assajad, 2023).

Pemanfaatan tanaman obat dalam sistem etnoveteriner, yang kemudian divalidasi melalui pendekatan *in silico*, menunjukkan bahwa kearifan lokal masyarakat dalam menggunakan tumbuhan sekitar bukanlah praktik yang berdiri

sendiri, melainkan memiliki dasar keteraturan biologis yang dapat dijelaskan secara ilmiah. Hal ini menunjukkan bahwa proses ilmiah modern seperti *network pharmacology* dapat menjadi bentuk *tadabbur* terhadap alam, yaitu perenungan mendalam untuk memahami keteraturan sistem biologis sebagai bagian dari ciptaan Allah SWT (Sabri, 2024).

Selanjutnya, hasil analisis *protein-protein interaction* (PPI) menunjukkan bahwa beberapa *hub genes* utama seperti IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG berperan sebagai pusat regulasi dalam jaringan biologis. Gen-gen tersebut terlibat dalam pengaturan respons inflamasi, keseimbangan hormonal, metabolisme lipid, serta angiogenesis. Keteraturan jaringan ini mencerminkan bahwa sistem biologis tidak bekerja secara acak, melainkan mengikuti pola keterhubungan yang kompleks dan terstruktur.

Keteraturan tersebut dapat direfleksikan dalam perspektif Al-Qur'an yang menegaskan bahwa ciptaan Allah SWT tidak mengandung ketidakseimbangan. Hal ini sebagaimana dinyatakan dalam Al-Qur'an:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا ۚ مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوُّتٍ ۚ فَارْجِعِ
الْبَصَرَ ۖ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ۝ ٣

“Yang menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Tidak akan kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pengasih. Maka lihatlah sekali lagi, adakah kamu lihat sesuatu yang cacat?”

ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا وَهُوَ حَسِيرٌ ۝ ٤

“Kemudian ulangi pandangan(mu) sekali lagi (dan) sekali lagi, niscaya pandanganmu akan kembali kepadamu tanpa menemukan cacat dan ia (pandanganmu) dalam keadaan letih.”

Ayat tersebut memberikan landasan konseptual bahwa seluruh sistem di alam semesta, termasuk sistem biologis pada makhluk hidup, berada dalam keteraturan yang sempurna. Dalam konteks penelitian ini, hal tersebut tercermin pada interaksi antar protein dan jalur sinyal yang membentuk sistem regulasi inflamasi dan resolusi fisiologis pascapersalinan.

Lebih lanjut, konsep keseimbangan (*mizan*) dalam sistem biologis juga selaras dengan prinsip yang disebutkan dalam Al-Qur'an:

وَالسَّمَاءَ رَفَعَهَا وَوَضَعَ الْمِيزَانَ ۖ

“Dan langit telah ditinggikan-Nya dan Dia ciptakan keseimbangan”

أَلَّا تَطْغَوْا فِي الْمِيزَانِ ۝

“Agar kamu jangan merusak keseimbangan itu”

وَأَقِيمُوا الْوَزْنَ بِالْقِسْطِ وَلَا تُخْسِرُوا الْمِيزَانَ ۝

“Dan tegakkanlah keseimbangan itu dengan adil dan janganlah kamu mengurangi keseimbangan itu”

Prinsip keseimbangan ini tercermin dalam regulasi jalur inflamasi seperti TNF signaling pathway, NF-κB signaling pathway, IL-17 signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, serta C-type lectin receptor signaling pathway, yang harus bekerja secara terkontrol untuk menjaga homeostasis fisiologis. Ketidakseimbangan pada jalur-jalur tersebut dapat menyebabkan gangguan proses reproduksi, termasuk retensi plasenta pada sapi.

Selain itu, pemanfaatan tanaman yang digunakan dalam penelitian ini juga mencerminkan konsep kebermanfaatan ciptaan Allah SWT bagi kehidupan manusia dan makhluk hidup lainnya. Alam tidak hanya diciptakan tanpa tujuan, tetapi juga disediakan sebagai sumber daya yang dapat dimanfaatkan secara bijaksana oleh manusia sebagai khalifah di bumi.

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُ
ظَاهِرَةً وَبَاطِنَةً ۖ وَمِنَ النَّاسِ مَن يُجَادِلُ فِي اللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى وَلَا كِتَابٍ
مُنِيرٍ ۝

“Tidakkah kamu memperhatikan bahwa Allah telah menundukkan apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi untuk (kepentingan)mu dan menyempurnakan nikmat-Nya untukmu lahir dan batin. Tetapi di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan”.

Ayat tersebut menegaskan bahwa segala sesuatu di bumi telah ditundukkan untuk manusia sebagai bentuk nikmat dan karunia Allah SWT. Dalam konteks penelitian ini, keberadaan tanaman bambu apus, daun nangka, daun waru, dan buah pisang yang tumbuh di sekitar lingkungan masyarakat, baik secara liar maupun dibudidayakan, menunjukkan bahwa sumber daya hayati lokal memiliki potensi besar untuk dimanfaatkan dalam sistem etnoveteriner.

Dalam kerangka bioetika Islam, pemanfaatan sumber daya alam tersebut juga sejalan dengan prinsip kemaslahatan (*maslahah*) dan penghilangan kemudharatan (*al-darar yuzal*), di mana pengobatan pada hewan ternak merupakan bagian dari upaya menjaga kesejahteraan makhluk hidup yang berada dalam tanggung jawab manusia. Hal ini merefleksikan konsep *hifz al-nafs* dalam maqasid sharia yang dalam cakupan luas juga mencakup perlindungan terhadap makhluk hidup yang dikelola manusia (Zahari & Safiai, 2025).

Pendekatan interdisipliner yang menggabungkan etnoveteriner, *in silico*, dan perspektif sains Islam ini juga merepresentasikan kontinuitas tradisi ilmuwan Muslim klasik seperti Ibnu Sina dan Al-Razi yang memadukan observasi empiris dan rasionalitas dalam membangun sistem pengetahuan medis. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya berkontribusi dalam validasi ilmiah tanaman obat lokal, tetapi juga memperkuat pandangan bahwa ilmu pengetahuan merupakan sarana untuk memahami keteraturan ciptaan Allah SWT sekaligus memberikan manfaat nyata bagi kehidupan, khususnya dalam bidang kesehatan hewan dan kesejahteraan masyarakat peternak (Aziza & Rafi'i, 2025; Assajad, 2023).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Terdapat 4 jenis tumbuhan obat yang digunakan oleh masyarakat Kabupaten Mojokerto sebagai alternatif pengobatan retensi plasenta pada sapi, yaitu bambu apus (*Gigantochloa apus*), nangka (*Artocarpus heterophyllus*), waru (*Hibiscus tiliaceus*), dan pisang hijau (*Musa acuminta*). Di antara keempatnya, daun bambu apus memiliki tingkat penggunaan tertinggi yaitu sebesar 50,00%.
2. Organ tumbuhan yang dimanfaatkan dalam pengobatan retensi plasenta oleh Masyarakat kabupaten mojokerto tersebut meliputi daun dan buah, dengan daun merupakan bagian yang paling dominan dimanfaatkan dengan persentase sebesar 90,38%.
3. Pemanfaatan tumbuhan obat dalam penanganan retensi plasenta pada sapi dilakukan dengan cara diberikan secara langsung sebagai pakan, dengan persentase 100%, tanpa melalui proses pengolahan tambahan.
4. Perolehan tumbuhan obat dilakukan melalui lingkungan sekitar, baik tumbuhan liar maupun hasil budidaya, sedangkan tindakan konservasi masih bersifat sederhana, seperti penanaman kembali dan pemanfaatan berkelanjutan berbasis kebutuhan rumah tangga peternak.
5. Berdasarkan nilai Fidelity Level, daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) memiliki nilai tertinggi, yaitu sebesar 74,29%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa bambu apus merupakan spesies tumbuhan yang paling disepakati oleh masyarakat Kabupaten Mojokerto sebagai pengobatan spesifik untuk penanganan retensi plasenta pada sapi. Oleh karena itu, bambu apus dipilih sebagai spesies utama untuk dianalisis lebih lanjut melalui pendekatan *network pharmacology*.

6. Analisis senyawa bioaktif diarahkan pada daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) sebagai spesies dengan nilai Fidelity Level tertinggi. Senyawa aktif yang teridentifikasi atau diprediksi berasal dari bambu apus didominasi oleh kelompok asam lemak, flavonoid, dan senyawa bioaktif lain, antara lain linoleic acid, capric acid, ethyl linoleate, dan stearic acid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi bioaktivitas yang berkaitan dengan regulasi inflamasi, metabolisme lipid, dan proses reproduksi.
7. Target molekuler yang dianalisis merupakan target potensial yang diperoleh dari irisan antara senyawa aktif bambu apus (*Gigantochloa apus*) dan mekanisme biologis retensi plasenta pada sapi. Target utama yang terlibat meliputi IL6, CXCL8, PTGS2, ESR1, dan PPARG. Gen-gen tersebut berperan dalam regulasi respons inflamasi, komunikasi sitokin, metabolisme lipid, kontrol hormonal, angiogenesis, serta proses remodeling jaringan yang berkaitan dengan separasi plasenta.
8. Jalur biologis utama yang terlibat dalam mekanisme retensi plasenta berdasarkan hasil analisis network pharmacology meliputi IL-17 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, dan Toll-like receptor signaling pathway. Jalur-jalur tersebut secara kolektif merepresentasikan jaringan regulasi respons imun bawaan, produksi sitokin inflamasi, serta proses inflamasi jaringan yang berperan dalam kejadian retensi plasenta pada sapi.
9. Mekanisme kerja daun bambu apus (*Gigantochloa apus*) dalam potensi penanganan retensi plasenta pada sapi menunjukkan pola multi-compound–multi-target–multi-pathway. Senyawa aktif dari bambu apus diprediksi berinteraksi secara simultan dengan beberapa target protein kunci dan jalur sinyal utama, terutama melalui modulasi sumbu Toll-like receptor–NF- κ B–IL-17 signaling pathway. Interaksi tersebut diduga berperan dalam pengaturan respons imun bawaan, produksi sitokin inflamasi, metabolisme lipid, regulasi hormonal melalui ESR1, serta aktivitas PPARG yang berkaitan dengan metabolisme dan inflamasi.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, terdapat beberapa saran untuk pengembangan penelitian lebih lanjut guna memperkuat validitas ilmiah serta memperluas cakupan kajian, yaitu sebagai berikut:

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk memperluas area cakupan wilayah studi etnoveteriner tidak hanya terbatas pada tiga kecamatan di Kabupaten Mojokerto, tetapi mencakup seluruh kecamatan atau wilayah yang lebih luas. Hal ini bertujuan untuk memperoleh variasi data yang lebih komprehensif mengenai pengetahuan lokal masyarakat dalam pemanfaatan tumbuhan obat untuk penanganan retensi plasenta pada sapi, sehingga dapat memberikan gambaran etnoveteriner yang lebih representatif dan menyeluruh.
2. Penelitian lanjutan juga disarankan untuk melakukan validasi interaksi senyawa aktif dengan target molekuler melalui metode *molecular docking* yang lebih mendalam, guna memastikan kestabilan dan afinitas ikatan antara ligan dan protein target yang telah diprediksi dalam studi *network pharmacology*. Tahapan ini penting untuk memperkuat prediksi interaksi senyawa–protein yang diperoleh secara komputasional.
3. Selanjutnya, diperlukan pengembangan penelitian menggunakan pendekatan *molecular dynamics simulation* untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan - protein dalam kondisi dinamis biologis. Analisis ini dapat memberikan gambaran yang lebih realistis mengenai perilaku interaksi molekuler dalam sistem fisiologis yang menyerupai kondisi *in vivo*.
4. Selain pendekatan *in silico*, penelitian lanjutan juga disarankan untuk dilakukan melalui uji *in vitro* guna menguji aktivitas biologis senyawa aktif terhadap parameter inflamasi, hormonal, dan metabolik yang berkaitan dengan retensi plasenta. Uji ini diperlukan untuk memvalidasi efek farmakologis secara biologis pada tingkat seluler.
5. Lebih lanjut, penelitian *in vivo* pada hewan model juga sangat diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta mekanisme kerja kombinasi tumbuhan obat dalam kondisi fisiologis yang sebenarnya. Tahapan ini penting untuk mengonfirmasi potensi terapeutik dari hasil analisis *in silico* dan uji *in vitro* sebelum dapat diaplikasikan secara klinis pada ternak.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdisa, T. (2018). Mechanism of retained placenta and its treatment by plant medicine in ruminant animals in Oromia, Ethiopia. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 1.0(6), 135–147. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2018.0672>
- Abdul-Awal, S. M., Nazmir, S., Nasrin, S., Nurunnabi, T. R., & Uddin, S. J. (2016). *Evaluation of pharmacological activity of Hibiscus tiliaceus*. SpringerPlus, 5(1), 1209. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2872-8>
- Adetunji, A. O., Price, J., Owusu, H., et al. (2025). *Mechanisms by which phytogetic extracts enhance livestock reproductive health: Current insights and future directions*. Frontiers in Veterinary Science.
- Ahmad, A. V. D., Khan, S. W., Chaus, S., & Khalique, Q. M. S. A. (2022). *Network Pharmacology: A Detailed and Systematic Review*. Network, 2(8).
- Albuquerque, U. P., Lucena, R. F. P., Monteiro, J. M., Florentino, A. T. N., & Almeida, C. F. C. B. R. (2006). Evaluating two quantitative ethnobotanical techniques. *Ethnobotany Research and Applications*, 4, 51–60.
- Alekseevich, M., Anatolievich, K., & Ivanovich, Z. (2021). *The role of nutritional and metabolic status in the pathogenesis of retained placenta in dairy cows*. *Veterinary Science Journal*, 58(3), 112–120.
- Alexiades, M. N. (1996). Collecting ethnobotanical data: an introduction to basic concepts and techniques. *Advances in economic botany*, 10, 53-94.
- Alfitrah, A. (2024). Penanganan Kasus Retensi Plasenta pada Sapi Bali di Pusat Kesehatan Hewan Rengat, Riau. Repository Universitas Jambi.
- Ali, A. S. (2020). *Binatang ternak dalam Al-Qur'an (Kajian tematik ayat-ayat Al-An'am dengan pendekatan sains)* [Skripsi, Universitas Islam Negeri Walisongo]. Institutional Repository UIN Walisongo Semarang.
- Ali, H. H., Hussien, H. A., & Nassar, A. A. (2024). *Comparative efficacy of hormonal and antimicrobial treatments on retained placenta in dairy cows*. *Journal of Veterinary Reproductive Science*, 13(2), 45–53.
- Anilkumar, S., & Wright-Jin, E. (2024). NF-κB as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system. *Cells*, 13(6), 485. <https://doi.org/10.3390/cells13060485>
- Assajad, A. (2023). A Study of Cosmology and Its Implications on Islamic Education (Study of Q.S Al-Mulk: 3-4 and Q.S Al-Furqan: 2). *International Summit on Science Technology and Humanity (ISETH 2023)*, 2324–2331.
- Asyafa, M. K., Salsabila, A., Fauzi, D., & Febriani, I. S. (2024). Analisis QS. An-Nahl ayat 66: Pemanfaatan susu sapi untuk kesehatan holistik dalam perspektif Al-Qur'an dan Hadits. *IMTIYAZ: Jurnal Ilmu Keislaman*, 8(2), 433–444.
- Atabik, A. (2017). *Tafsir Surat Yā-Sīn: Metode mudah memahami kandungan "Hati al-Qur'an"* (K. Mudliah, Ed.). Idea Press.
- Attupuram, N. M., Kumaresan, A., Narayanan, K., & Kumar, H. (2016). Cellular and molecular mechanisms involved in placental separation in the bovine: A review. *Molecular Reproduction and Development*, 83(4), 287–297. <https://doi.org/10.1002/mrd.22635>
- Avdeenko, V. S., Bulatov, R. N., Mkrtchyan, M. E., Safronov, D. I., Moroz, A. I., Cheremukha, E. G., Smolentsev, S. Y., Semenov, E. I., Semenova, S. A.,

- Galimzyanov, I. G., Shorkina, O. I., Yusupov, S. R., Churina, Z. G., Kadikov, I. R., Mishina, N. N., Egorov, V. I., Samsonov, A. I., Aslanov, R. M., Vasilevsky, N. M., & Mayorova, E. N. (2025). Characteristics of changes in immunolocalization of matrix metalloproteinases in the placenta of cattle in normal and pathological conditions. *International Journal of Veterinary Science*, 14(5), 1039–1046. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2025.73>
- Aziz, M. A., Khan, A. H., Adnan, M., & Ullah, H. (2018). Traditional uses of medicinal plants used by Indigenous communities for veterinary practices at Bajaur Agency, Pakistan. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13002-018-0212-0>
- Aziza, A., & Rafi'i, M. (2025). The Legacy of Muslim Scientists and Their Contributions to Modern Science and Islamic Jurisprudence. *Proceeding International Seminar on Islamic Studies*, 6(1), 1543–1550.
- Azizah, T. N., Agustin, P. C., & Utami, R. M. A. W. (2024). Uji aktifitas antipiretik infus daun bambu tali (*Gigantochloa apus* Kruz.) terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi pepton. *BENZENA Pharmaceutical Scientific Journal*, 3(01).
- Badan Pusat Statistik Kabupaten Mojokerto. (2025). *Kabupaten Mojokerto dalam Angka 2025*. Mojokerto: BPS Kabupaten Mojokerto.
- Baliga, M. S., Shivashankara, A. R., Haniadka, R., Dsouza, J., & Bhat, H. P. (2011). *Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of Artocarpus heterophyllus Lam (jackfruit): A review*. *Food Research International*, 44(7), 1800–1811. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.035>
- Banerjee, P., Gahlawat, S. K., Joshi, J., Sharma, U., & Vijh, R. K. (2013). Sequence, expression and phylogenetic analysis of immune response genes related to mastitis in buffaloes. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(4), 130–142. <https://doi.org/10.19026/ijava.5.5589>
- Beagley, J. C., Whitman, K. J., Baptiste, K. E., & Scherzer, J. (2010). Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 261–268. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0473.x>
- Bello, F. A., Onwuhafua, P. I., & Adekunle, A. O. (2024). Flavonoids and isoflavones: Mechanisms of action in uterine contractility and estrogenic modulation. *Journal of Ethnopharmacology*, 323, 116896. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116896>
- Benjamini, Y. and Hochberg, Y. (1995), Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57: 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bernardi, F., Possa, M. G., Neto, A. P., Oliveira, W. de, Mota, M. F., Merlini, L. S., Martinez, A. C., & Souza, R. M. de. (2019). *Risk factors involved in retained placenta of dairy cows from family agriculture*. *Brazilian Journal of Development*, 5(10), 18670–18681. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-114>
- Boos, A., Stelljes, A., & Kohtes, J. (2003). Collagen types I, III and IV in the placentome and interplacentomal maternal and fetal tissues in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. *Cells Tissues Organs*, 174(4), 170–183. <https://doi.org/10.1159/000072720>

- Borive Amani, M., Frederich, M., Jansen, O., Bonnet, O., Ledoux, A., Memvanga, P. B., Batina Agasa, S., Mouithys-Mickalad, A., & Djang'eing'a, R. M. (2025). *Phytochemical Characterization of Hibiscus tiliaceus L. Leaves and Evaluation of Their Antisickling, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities*. *Molecules*, 30(8), 1765. <https://doi.org/10.3390/molecules30081765>
- Boro, P., Kumaresan, A., Pathak, R., Patbandha, T. K., Kumari, S., Yadav, A., Manimaran, A., *et al.* (2015). Alteration in peripheral blood concentration of certain pro-inflammatory cytokines in cows developing retention of fetal membranes. *Animal Reproduction Science*, 157, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.02.011>
- Bozorovich, G. R., Al-Zubaidi, M. A., & Karim, N. H. (2022). *Supportive therapy in postpartum dairy cows with retained fetal membranes: A clinical review*. *Veterinary Therapeutics*, 8(1), 77–88.
- Bradford, B. J., Yuan, K., Farney, J. K., Mamedova, L. K., & Carpenter, A. J. (2015). Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *Journal of Dairy Science*, 98(10), 6631–6650. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9683>
- Cahyo, Y. D., Humaidah, N., & Kalsum, U. (2021). Kajian kasus retensi plasenta akibat infeksi dan faktor pakan pada sapi perah. *Jurnal Dinamika Rekayasa*, 4(1), 1–11
- Calder P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355–374. <https://doi.org/10.3390/nu2030355>
- Camacho, C., Coulouris, G., Avagyan, V., Ma, N., Papadopoulos, J., Bealer, K., & Madden, T. L. (2009). BLAST+: architecture and applications. *BMC bioinformatics*, 10, 421. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-421>
- Chimbwali, M., Chitundu, C., Mukupa, K., Chitundu, C., & Simukoko, H. (2022). *In vitro evaluation of uterotonic activity of aqueous, methanol and petroleum ether extracts of Gossypium hirsutum root on isolated uterine smooth muscles of non-pregnant Wistar rats*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 11(1), 23–31.
- Chiumia, D., Hankele, A. K., Groebner, A. E., Schulke, K., Reichenbach, H. D., Giller, K., Zakhartchenko, V., Bauersachs, S., & Ulbrich, S. E. (2020). Vascular endothelial growth factor A and VEGFR-1 change during preimplantation in heifers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 544. <https://doi.org/10.3390/ijms21020544>
- Cho, K. S., Lim, Y. R., Lee, K., Lee, J., Lee, J. H., & Lee, I. S. (2017). *Terpenes from forests and human health*. *Toxicological Research*, 33(2), 97–106. <https://doi.org/10.5487/TR.2017.33.2.097>
- Cui, D., Wang, L., Wang, L., He, J., Li, Y., Zhang, Z., & Wang, S. (2024). Efficacy of an herbal formula Guixiong Yimu San in preventing retained placenta and improving reproductive performance in cows. *Scientific Reports*, 14, 12673. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63521-x>
- Da Costa, A. M. R., da Cunha Leite, M. A., Farias, A. L. F., & de Castro Cantuária, P. (2023). *Phytochemical study of the leaves of Artocarpus heterophyllus LAM*. *Caderno de ANAIS HOME*.

- Da Silva, M. (2023). *Immunological and Endometrial Changes of Early Pregnancy in Dairy Cattle* (Doctoral dissertation, Pennsylvania State University).
- Dahan, A., & González-Álvarez, I. (2021). *Regional intestinal drug absorption: Biopharmaceutics and drug formulation*. *Pharmaceutics*, 13(2), 272. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020272>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic acids research*, 47(W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Derecka, K., Balkwill, G. D., Garner, T. P., Hodgman, C., Flint, A. P. F., & Searle, M. S. (2010). Occurrence of a quadruplex motif in a unique insert within exon C of the bovine estrogen receptor α gene (ESR1). *Biochemistry*, 49(35), 7625–7633. <https://doi.org/10.1021/bi100804f>
- Deswanto, T. E. (2022). *Penanganan retensio plasenta pada sapi perah di KPS Kunak Bogor* [Undergraduate thesis, Institut Pertanian Bogor]. IPB Repository.
- Dewi, R. S., Hakim, I., Tarigan, F. R., Triswandi, S. A., & Meirisa, M. (2025). Pemberdayaan masyarakat ekonomi lokal melalui strategi manajemen usaha ternak lembu di Desa Patumbak. *Nian Tana Sikka*, 3(3), 78–89.
- Dhaher, N. N., Eesa, M. S., Al-Mutar, H. A. H., & Ismaeel, M. A. (2024). The effect of inflammatory cytokines on occurrence of retained placenta in cattle. *Advancements in Life Sciences*, 11(2), 2464. <https://doi.org/10.62940/als.v11i2.2464>
- DrugBank Online. (2025). *DrugBank database*. <https://go.drugbank.com>.
- Egan, W. J., Merz, K. M., Jr., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21), 3867–3877. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>
- Firmania, N. (2023). *Pengembangbiakan hewan dalam Al-Qur'an (Studi Tafsir Mafatih al-Ghaib karya Fakh al-Din al-Razi)* [Skripsi, Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya]. Digilib UIN Sunan Ampel Surabaya.
- Fu, S., Liu, Y., Nie, T., Zheng, C., Zou, X., Luo, C., & Liu, J. (2016). Comparative proteomic analysis of cow placentas with retained foetal membranes. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 46(2), 261–270. <https://doi.org/10.56808/2985-1130.2734>
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
- Gradé, J. T., Arble, B. L., Weladji, R. B., & Van Damme, P. (2009). Ethnoveterinary knowledge in pastoral Karamoja, Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 273–293. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.005>

- Gross, T. S., Williams, W. F., Manspeaker, J. E., Lewis, G. S., & Russek-Cohen, E. (1987). Bovine placental prostaglandin synthesis in vitro as it relates to placental separation. *Prostaglandins*, 34(6), 903–917. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(87\)90070-0](https://doi.org/10.1016/0090-6980(87)90070-0)
- Gruber, C. W., & O'Brien, M. (2011). Uterotonic plants and their bioactive constituents. *Planta Medica*, 77(3), 207–220. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250334>
- Gunnink, J. W. (1984). Retained placenta and leucocytic activity. *The Veterinary Quarterly*, 6(2), 49–51. <https://doi.org/10.1080/01652176.1984.9693915>
- Guo, R., Hou, Y., Ren, H., & Fang, Q. (2012). Estrogen receptor α activation by phytoestrogens and its influence on uterine smooth muscle contraction. *Steroids*, 77(9), 934–942. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.04.005>
- Guo, Y., Van Schaik, T., Jhamat, N., Niazi, A., Chanrot, M., Charpigny, G., ... & Humblot, P. (2019). Differential gene expression in bovine endometrial epithelial cells after challenge with LPS; specific implications for genes involved in embryo maternal interactions. *PLoS One*, 14(9), e0222081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222081>
- Hajirin, H., Hubeis, M., & Suryahadi, S. (2020). Strategi pengembangan sapi potong di wilayah pengembangan sapi Bali Kabupaten Barru. *Manajemen IKM*, 15(1), 48–61. <http://journal.ipb.ac.id/index.php/jurnalmpi/>
- Hapsari, L., Damaiyani, J., Yulistyarini, T., Auliya, I., Gusmiati, L. H., & Zaro, R. M. (2022). Characterization, potential and conservation of Pisang Kates (Musa cv. ABB), a unique local banana cultivar from Pasuruan, East Java, Indonesia. *Biodiversitas*, 23(7), 3521–3532. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d230727>
- Hardi, T., & Soedarto, T. (2023). Kajian Keberlanjutan Usaha Peternakan Sapi Perah di Kabupaten Mojokerto. *Jurnal Pertanian Agros*, 25(1), 994–1008.
- Hartmann, D., Honnens, A., Piechotta, M., Lüttgenau, J., Niemann, H., Rath, D., & Bollwein, H. (2013). Effects of a protracted induction of parturition on the incidence of retained placenta and assessment of uterine artery blood flow as a measure of placental maturation in cattle. *Theriogenology*, 80(3), 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.02.001>
- Hidayah, N., & Hafshah, M. (2023). In vitro anti-inflammatory activity of bamboo tali leaf (*Gigantochloa apus*) ethanol extract. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 12(2), 601–606.
- Hidayatullah, A. S., Rachmawati, T. A., & Usman, F. (2021). Mitigasi Bencana Longsor di Kecamatan Pacet Kabupaten Mojokerto. *Planning for Urban Region and Environment Journal (PURE)*, 10(1), 49–56.
- Hopkins A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nature chemical biology*, 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- Hu, Q., Wei, S., Wen, J., Zhang, W., Jiang, Y., Qu, C., Xiang, J., Zhao, Y., Peng, X., & Ma, X. (2020). Network pharmacology reveals the multiple mechanisms of Xiaochaihu decoction in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *BioData Mining*, 13, Article 11. <https://doi.org/10.1186/s13040-020-00224-9>

- Ibad, K. (2026). *Sapi Bani Israil: Simbol pengorbanan dan ketundukan*. Tafsir Al-Qur'an. <https://tafsiralquran.id/sapi-bani-israil-simbol-pengorbanan-dan-ketundukan/>
- Ioniță, L., Vintilă, C., Oşlobanu, L., & Mireşan, V. (2021). Clinical and epidemiological observations on postpartum diseases in cows. *Scientific Papers: Series D, Animal Science*, 64(1), 196–201. <https://doaj.org/article/b5d5188f0adf498ab6f6ffe8f9fb9e1e>
- Ishikawa, Y., Nakada, K., Hagiwara, K., Kirisawa, R., Iwai, H., Moriyoshi, M., & Sawamukai, Y. (2004). Local expression of cytokine mRNA in the bovine retained placenta. *Theriogenology*, 61(5), 951–960. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(03\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(03)00279-8)
- Jain, R. K., Sharma, P., & Singh, D. (2024). *Antimicrobial strategies for prevention and control of retained placenta and metritis in dairy cattle*. *International Journal of Veterinary Medicine*, 12(3), 122–134.
- Jain, S., Gupta, N., & Kumar, A. (2024). *Oxidative stress and hormonal imbalance in bovine retained placenta: Pathogenesis and therapeutic implications*. *Veterinary Research Communications*, 48(1), 101–117. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10056-3>
- Jain, T., Yadav, D. K., & Shubham. (2024). Retained placenta in bovines: Current understanding and future directions. *International Journal of Research in Agronomy*, 7(9), 84–87. <https://doi.org/10.33545/2618060X.2024.v7.i9Sb.1428>
- Jaworska, J., Ropka-Molik, K., Piórkowska, K., Szmatoła, T., Kowalczyk-Zięba, I., Woławek-Potocka, I., & Siemieniuch, M. (2021). Transcriptome profiling of the retained fetal membranes—An insight in the possible pathogenesis of the disease. *Animals*, 11(3), 675. <https://doi.org/10.3390/ani11030675>
- Ji, S., Xin, H., Li, Y., & Su, E. J. (2018). FMS-like tyrosine kinase 1 (FLT1) is a key regulator of fetoplacental endothelial cell migration and angiogenesis. *Placenta*, 70, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.08.004>
- Joshi, I., Kumar, S., Kaur, A., Mukhopadhyay, C. S., & Kumar, D. (2012). Homology modeling of buffalo (*Bubalus bubalis*) interferon-tau protein. *Current Research in Bioinformatics*, 1(2), 79–86. <https://doi.org/10.3844/ajbsp.2012.79.86>
- Kamel, E. R., Ahmed, H. A., & Hassan, F. M. (2022). The effect of retained placenta on the reproductive performance and its economic losses in a Holstein dairy herd. *International Journal of Veterinary Science*, 11(3), 282–289.
- Kanji, D. (2022). Ethnopharmacological survey and phytochemical screening of medicinal plants used for reproductive health problems in Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114895. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114895>
- Kashoma, I. P., & Ngou, A. A. (2021). Retained fetal membrane in Tanzanian dairy cows: Economic impacts and subsequent reproductive performances. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Science*, 4(1), 1059.
- Kasimanickam, R., Bhowmik, P., Kastelic, J., Ferreira, J., & Kasimanickam, V. (2025). From Infection to Infertility: Diagnostic, Therapeutic, and Molecular Perspectives on Postpartum Metritis and Endometritis in Dairy Cows. *Animals: an open access journal from MDPI*, 15(19), 2841. <https://doi.org/10.3390/ani15192841>

- Kasimanickam, V. R., & Kasimanickam, R. K. (2023). Differentially Expressed Candidate miRNAs of Day 16 Bovine Embryos on the Regulation of Pregnancy Establishment in Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(19), 3052. <https://doi.org/10.3390/ani13193052>
- Kementerian Agama Republik Indonesia. (2012). *Tafsir ilmi: Hewan dalam perspektif Al-Qur'an dan sains*. Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Khan, K., Rahman, I. U., Calixto, E. S., Ali, N., & Ijaz, F. (2019). *Ethnoveterinary therapeutic practices and conservation status of the medicinal flora of Chamla Valley, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan*. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 122. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00122>
- Kim, H. W., Wang, M., Leber, C. A., Nothias, L. F., Reher, R., Kang, K. B., van der Hooft, J. J. J., Dorrestein, P. C., Gerwick, W. H., & Cottrell, G. W. (2021). NPClassifier: A deep neural network-based structural classification tool for natural products. *Journal of Natural Products*, 84(11), 2795–2807. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00399>.
- Kimura, K., Goff, J. P., Kehrli, M. E., Jr., & Reinhardt, T. A. (2002). Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 85(3), 544–550. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74102-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74102-6).
- Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., Glen, R. C., & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation?. *Nature reviews. Drug discovery*, 14(6), 387–404. <https://doi.org/10.1038/nrd4581>
- Koh, Y. Q., Mitchell, M. D., Almughlliq, F. B., Vaswani, K., & Peiris, H. N. (2018). *Regulation of inflammatory mediator expression in bovine endometrial cells: effects of lipopolysaccharide, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor alpha*. *Physiological reports*, 6(9), e13676. <https://doi.org/10.14814/phy2.13676>.
- Kohsari, H., Berenjian, K., & Mohammadi, F. (2021). *A review of retained placenta in bovines – Risks, diagnosis, treatment, and control*. *Veterinary Science*, 56(6), 45–58. <https://doi.org/10.46419/vs.56.6.9>
- Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an. (2012). *Al-Qur'an dan terjemahannya*. Kementerian Agama Republik Indonesia.
- Lans, C., Turner, N., Khan, T., Brauer, G., & Boepple, W. (2007). Ethnoveterinary medicines used by farmers in British Columbia, Canada. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-11>.
- Lee, S., Yoo, I., Cheon, Y., Choi, E., Kim, S., & Ka, H. (2024). Function of immune cells and effector molecules of the innate immune system in the establishment and maintenance of pregnancy in mammals — A review. *Animal Bioscience*, 37(11), 1821–1833. <https://doi.org/10.5713/ab.24.0257>
- Li, H., Li, Y., Luo, S., Zhang, Y., Feng, Z., & Li, S. (2024). The roles and mechanisms of the NF-κB signaling pathway in tendon disorders. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1382239. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1382239>
- Li, S. (2021). *Network pharmacology evaluation method guidance-draft*. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 7(1), 146–154.

- Li, S. J., Chang, H. M., Xie, J., Wang, J. H., Yang, J., & Leung, P. C. K. (2021). The interleukin 6 trans-signaling increases prostaglandin E2 production in human granulosa cells†. *Biology of reproduction*, 105(5), 1189–1204. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab128>.
- Li, Y., Wen, H., Yang, Y., Zhao, Z., Gao, H., Li, H., & Huang, M. (2022). *Potential prognostic markers of retained placenta in dairy cows identified by plasma metabolomics coupled with clinical laboratory indicators*. *Veterinary Quarterly*, 42(1), 199–212. <https://doi.org/10.1080/01652176.2022.2145619>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Lulekal, E., Asfaw, Z., Kelbessa, E., & Van Damme, P. (2014). Ethnoveterinary plants of Ankober district, North Shewa zone, Amhara region, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-10-21>
- Maletić, M., Spasojević, F., Blagojević, J., Aleksić, N., Vakanjac, S., Maletić, J. V., & Mrkun, J. (2022). *Retained bovine placenta – various treatments and their effects*. *Veterinarski Glasnik*, 76(1), 37–46. <https://doi.org/10.2298/VETGL201205003M>.
- Mandal, S. K., & Rahaman, C. H. (2022). Inventorization and consensus analysis of ethnoveterinary medicinal knowledge among the local people in Eastern India: Perception, cultural significance, and resilience. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 861577. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.861577>
- Manginstar, C. O., Tallei, T. E., Salaki, C. L., Niode, N. J., & Jaya, H. K. (2025). Dual anti-inflammatory and antimicrobial effects of stingless bee propolis on second-degree burns. *Narra J*, 5(1), e2359. <https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.2359>
- Martin, G. J. (1995). *Ethnobotany: A methods manual*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2496-0>
- Martin, Y. C. (2005). A bioavailability score. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3164–3170. <https://doi.org/10.1021/jm0492002>
- Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T. A., Morgan, J. P., Sellke, F. W., Stillman, I. E., Epstein, F. H., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649–658. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
- McGaw, L. J., & Eloff, J. N. (2008). Ethnoveterinary use of southern African plants and scientific evaluation of their medicinal properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 559–574. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.013>
- Medeiros, P. M. D., Ferreira Junior, W. S., Ramos, M. A., Silva, T. C. D., Ladio, A. H., & Albuquerque, U. P. (2017). Why do people use exotic plants in their local medical systems? A systematic review based on Brazilian local communities. *PLoS ONE*, 12(9), e0185358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185358>

- Meena, D. C., Meena, B. S., Garai, S., & Sankhala, G. (2024). *Participatory validation of the ethno-veterinary practices followed by the livestock farmers in the vicinity of Ranthambore Tiger Reserve, India. Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*, 23(11), 1085–1093.
- Mishra, D. (2015). An ethnoveterinary survey of medicinal preparations used to treat painful delivery and retention of placenta in domestic cattle in Polasara block, Ganjam district, Odisha, India. *Journal of Research in Biology*, 5(2), 1659–1666.
- Moichwanetse, B. I., Ndhlovu, P. T., Sedupane, G., & Aremu, A. O. (2020). Ethno-veterinary plants used for the treatment of retained placenta and associated diseases in cattle among Dinokana communities, North West Province, South Africa. *South African Journal of Botany*, 132, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.04.005>.
- Moradi, M., Zhandi, M., Sharafi, M., Akbari, A., Atrabi, M. J., & Totonchi, M. (2022). Gene expression profile of placentomes and clinical parameters in the cows with retained placenta. *BMC Genomics*, 23(1), 760. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08989-5>
- Mordak, R., Nicpoń, J., & Illek, J. (2017). Metabolic and mineral conditions of retained placenta in highly productive dairy cows: pathogenesis, diagnostics and prevention—a review. *Acta Veterinaria Brno*, 86(3), 239–248. <https://doi.org/10.2754/avb201786030239>.
- Moreki, J. C., Poroga, B., Dikeme, R., & Mothei, K. (2012). *Ethnoveterinary medicine and animal production in Botswana: A review*. *Journal of Animal Science Advances*, 2(8), 747–760.
- Mthi, S., & Rust, J. (2020). *Application of indigenous knowledge in treating retained placenta in cattle. E-Cronicon Veterinary Science*, 5(1), 1–5.
- Muegge, I., Heald, S. L., & Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1841–1846. <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
- Nabatanzi, A., Namuli, A., Birungi, G., Okullo, W., & Ogwang, P. E. (2024). *In vitro evaluation of uterotonic activity of Bidens pilosa, Vernonia amygdalina, Commelina africana and Luffa cylindrica traditionally used in Uganda to induce labour*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04123-7>.
- National Center for Biotechnology Information. (2026). *TLR4 toll-like receptor 4 [Bos taurus (cattle)] (Gene ID: 281536)*. U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/281536>
- Nie, L., Cai, S.-Y., Shao, J.-Z., & Chen, J. (2018). Toll-like receptors, associated biological roles, and signaling networks in non-mammals. *Frontiers in Immunology*, 9, 1523. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01523>
- Oda, B. K., Lulekal, E., Warkineh, B., Asfaw, Z., & Debella, A. (2024). Ethnoveterinary medicinal plants and their utilization by indigenous and local communities of Dugda District, Central Rift Valley, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 20(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13002-024-00672-5>
- Oresanya, I. O., Sonibare, M. A., Gueye, B., Balogun, F. O., Adebayo, S., Ashafa, A. O. T., & Morlock, G. (2020). *Isolation of flavonoids from Musa acuminata Colla (Simili radjah, ABB) and the in vitro inhibitory effects of its leaf and*

- fruit fractions on free radicals, acetylcholinesterase, 15-lipoxygenase, and carbohydrate hydrolyzing enzymes. *Journal of Food Biochemistry*, 44(3), e13137. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13137>
- Páez-León, S. Y., Vargas-Abasolo, R., Sotelo-Leyva, C., & Aguilar-Marcelino, L. (2024). *Traditional Chinese medicine as a control alternative for different diseases*. In A. Khan et al. (Eds.), *Complementary and Alternative Medicine: Chinese/Traditional Medicine* (pp. 47–52). Unique Scientific Publishers. <https://doi.org/10.47278/book.CAM/2024.299>
- Pardridge, W. M. (2012). *Drug transport across the blood–brain barrier*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(11), 1959–1972. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.126>.
- Paruliana, L., Muntheb, K. P. S. M., & Halohoc, R. D. (2019). Pengaruh integrasi tanaman dan ternak sapi terhadap peningkatan pendapatan dan produktivitas petani (Studi kasus: Petani kentang di Kecamatan Harian, Kabupaten Samosir). *Agrimor: Jurnal Agribisnis Lahan Kering*, 4(2), 23–25. <https://doi.org/10.32938/ag.v4i2.694>.
- Patel, M. A., & Parmar, J. K. (2016). *Retained placenta and its management in bovines: A review*. *International Journal of Veterinary Science*, 5(4), 200–207.
- Pfarrer, C. D., Ruziwa, S. D., Winther, H., Callesen, H., Leiser, R., Schams, D., & Dantzer, V. (2006). Localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors VEGFR-1 and VEGFR-2 in bovine placentomes from implantation until term. *Placenta*, 27(8), 889–898. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.09.004>
- Pooja, & Kumar, M. (2023). *Retention of fetal membranes in cattle: A review*. *The Pharma Innovation Journal*, SP-12(9), 2408–2418.
- Psilopatis, I., Vrettou, K., Troungos, C., & Theocharis, S. (2023). The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Endometrial Cancer. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9190. <https://doi.org/10.3390/ijms24119190>.
- Qu, Y., Fadden, A. N., Traber, M. G., & Bobe, G. (2014). Potential risk indicators of retained placenta and other diseases in multiparous cows. *Journal of Dairy Science*, 97(7), 4151–4165. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7154>
- Rafa, H., Nan, M. I., & Andrei, S. (2023). The impact of oxidative stress on reproductive disorders in cows: A review. *Scientific Papers: Veterinary Medicine*, 69(2), 5–11. <https://doi.org/10.61900/SPJVS.2023.02.01>
- Rahma, A., Pinda, A. S., Purwantara, B., & Soehartono, R. H. (2023). *Case report kejadian retensi plasenta* [Unpublished case report]. Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor.
- Rahman, M. H. (2013). A study on exploration of ethnobotanical knowledge of rural community in Bangladesh: basis for biodiversity conservation. *ISRN Biodiversity*, 2013, 369138. <https://doi.org/10.1155/2013/369138>
- Ramos, O. P., Rezende, A. L., de Alvarenga, P. B., Campos, C. C., de Rezende, E. V., Silva, M. J. B., et al. (2022). Effect of retained placenta and clinical mastitis on reproduction parameters, immune response, and steroidogenic receptors gene expression in postpartum crossbred dairy cows. *Tropical Animal Health and Production*, 54(3), 180. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03140-8>

- Ribeiro, R. V., Bieski, I. G. C., Balogun, S. O., & Martins, D. T. O. (2017). Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 205, 69–102. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.023>
- Rohmah, N., Latif, H., & Ramadani, N. (2023). Retensi plasenta pada sapi perah dalam sistem pemeliharaan all-day cowshed di Kabupaten Tulungagung. *Jurnal Ilmiah Veteriner*, 24(1), 14–20. <https://e-journal.unair.ac.id/OVZ/article/view/44377>.
- Rohmah, Z., Prasetyo, D., & Fitriani, N. (2023). *Effect of vitamin and mineral supplementation on uterine involution and fertility in postpartum dairy cows*. *Tropical Animal Health and Production*, 55(8), 457–469.
- Romadhon, R. M. (2025). *Tingkat kejadian kasus retensi plasenta pada sapi potong di Desa Sandingrowo Kecamatan Soko Kabupaten Tuban* [Skripsi tidak diterbitkan]. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Diakses dari <https://erepository.uwks.ac.id/id/eprint/20385>
- Ross, M. A., Maes, E., Lake, A. V. R., Pratt, J., Hefer, C., Thomas, A., Burroughs, A., Begg, D., Mitchell, M. D., Roche, J. R., & Heiser, A. (2026). Inflammation markers are associated with small extracellular vesicle protein signatures in cows with *Mycoplasma bovis*. *Frontiers in Veterinary Science*, 13, 1787282. <https://doi.org/10.3389/fvets.2026.1787282>
- Roudbari, Z., Mohammadinejad, F., Mokhtari, M., & Barazandeh, A. (2025). Decoding gene expression dynamics in bovine embryonic development: insights into key regulatory networks and implications for reproductive technologies. *Agricultural Biotechnology Journal*, 17(4), 123–150. <https://doi.org/10.22103/jab.2025.25080.1705>.
- Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., Li, P., Guo, Z., Tao, W., Yang, Y., Xu, X., Li, Y., Wang, Y., & Yang, L. (2014). TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *Journal of cheminformatics*, 6, 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- Sabri, M. A. (2024). Islamic Epistemological Worldview and Its Compatibility with Scientific Research. *Abdulrahman Al-Sumait University Journal (SUJ)*, Issue (6), 1–24.
- Sadewo, M. A., & Prihatno, S. A. (2023). *Prevalensi dan faktor risiko kejadian retensi plasenta pada sapi potong di Kabupaten Sleman Yogyakarta* [Tesis, Universitas Gadjah Mada]. Universitas Gadjah Mada Repository. <http://etd.repository.ugm.ac.id/>.
- Sakatani, M., Kubota, K., Haga, S., & Miwa, M. (2024). Association between prepartum vaginal temperature changes and placenta expulsion time in Holstein dairy cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 70(5).
- Sawano, A., Iwai, S., Sakurai, Y., Ito, M., Shitara, K., Nakahata, T., & Shibuya, M. (2001). *Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans*. *Blood*, 97(3), 785–791. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.3.785>.
- Schuler, G., Fürbass, R., & Klisch, K. (2018). Placental contribution to the endocrinology of gestation and parturition. *Animal reproduction*, 15(Suppl 1), 822–842. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR2018-0015>

- SequenceServer. (2023). *BLAST E-values: How they are calculated and what they mean*. Retrieved June 9, 2026, from <https://sequenceserver.com/blog/blast-e-value-meaning/>.
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). *Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review*. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018>.
- Sheldon, I. M., Cronin, J. G., Healey, G. D., Gabler, C., Heuwieser, W., Schuberth, H. J., Bromfield, J. J., & Turner, M. L. (2014). Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. *Reproduction*, 148(3), R41–R51. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0163>
- Shihab, M. Q. (2002). *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, kesan, dan keserasian Al-Qur'an* (Vol. 1–15). Lentera Hati.
- Shihab, M. Q. (2016). *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, kesan, dan keserasian Al-Qur'an* (Edisi revisi). Lentera Hati.
- Sidhu, J. S., & Zafar, T. A. (2018). *Bioactive compounds in banana fruits and their health benefits*. *Food Quality and Safety*, 2(4), 183–188. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyy019>
- Solomon, T., Moon, H., Abebe, S., Minale, A. S., & Teketay, D. (2021). Promoting bamboo-based agroforestry for enhancing ecosystem services from degraded lands. In *Agroforestry for Degraded Landscapes: Recent Advances and Emerging Challenges* (Vol. 2, pp. 423–444). Singapore: Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6807-7_17
- Souza, B. C., Rabelo, R. E., Ramos, C. A. N., & da Silva, J. B. (2022). *Anaplasma marginale* as a risk factor for retained placenta and mastitis in Holstein dairy cows. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 13(1), 101896. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101896>
- Suhendar, J. R., & Firzana, A. N. A. (2024). Potensi Tanaman Lokal sebagai Tanaman Biofarmaka untuk Kesehatan di Desa Lemahbang dan Desa Pucung, Kecamatan Kismantoro, Kabupaten Wonogiri. *Jurnal Pengabdian, Riset, Kreativitas, Inovasi, dan Teknologi Tepat Guna*, 2(1), 220–234.
- Surana, A. R., Kumbhare, M. R., Gunjal, A. R., Goswami, S. S., & Ghuge, D. M. (2022). *Chemical characterization, thrombolytic and antioxidant activity of Hibiscus tiliaceus L. leaves*. *Natural Product Research*, 36(23), 6106–6110. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1997057>
- Surtinah, & Yasser, M. (2024). Peran hewan peliharaan dalam pendidikan karakter anak menurut perspektif Islam. *Mathla'ul Fatah: Jurnal Pendidikan dan Studi Islam*, 16(2), 98–115.
- Szakács, G., Váradi, A., Özvegy-Laczka, C., & Sarkadi, B. (2008). *The role of ABC transporters in ADME-Tox*. *Drug Discovery Today*, 13(9–10), 379–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>.
- Tardío, J., & Pardo-de-Santayana, M. (2008). Cultural importance indices: A comparative analysis based on the useful wild plants of Southern Cantabria (Northern Spain). *Economic Botany*, 62(1), 24–39.
- Tasaki, Y., Nishimura, R., Shibaya, M., Lee, H. Y., Acosta, T. J., & Okuda, K. (2010). Expression of VEGF and its receptors in the bovine endometrium throughout the estrous cycle: effects of VEGF on prostaglandin production in

- endometrial cells. *The Journal of reproduction and development*, 56(2), 223–229. <https://doi.org/10.1262/jrd.09-139s>
- Teichroeb, J. H., Kim, J., & Betts, D. H. (2016). The role of telomeres and telomerase reverse transcriptase isoforms in pluripotency induction and maintenance. *RNA biology*, 13(8), 707–719. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1134413>.
- Tucho, T. T., & Ahmed, W. M. (2017). *Economic and reproductive impacts of retained placenta in dairy cows*. *Journal of Reproduction and Infertility*, 8(1), 18–27.
- Tunon, M. J., Garcia-Mediavilla, M. V., Sanchez-Campos, S., & Gonzalez-Gallego, J. (2009). Potential of flavonoids as anti-inflammatory agents: Modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways. *Current Drug Metabolism*, 10(3), 256–271. <https://doi.org/10.2174/138920009787846369>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Vonnahme, K. A., Zhu, M. J., Borowicz, P. P., Geary, T. W., Hess, B. W., Reynolds, L. P., Caton, J. S., Means, W. J., & Ford, S. P. (2007). Effect of early gestational undernutrition on angiogenic factor expression and vascularity in the bovine placenta. *Journal of Animal Science*, 105(10), 2464–2472. <https://doi.org/10.2527/jas.2006-805>
- Wahyuni, I. (2010). *Tinjauan hukum Islam terhadap kotoran sapi untuk pembuatan biogas di Kebun Pendidikan, Penelitian, dan Pengembangan Pertanian (KP4) UGM* [Skripsi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta]. Institutional Repository UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
- Wang, R., Wei, M., Niu, W., Chen, J., Nan, J., Zhang, Y., Zhao, X., & Wang, Q. (2026). *SGK1 Is Upregulated in Retained Placenta and Mediates Estradiol Effects in Bovine Endometrial Cells*. *Cells*, 15(6), 558. <https://doi.org/10.3390/cells15060558>
- Wang, X., Hu, Y., Zhou, X., & Li, S. (2022). *Network pharmacology and traditional medicine: Setting the new standards by combining in silico and experimental work*. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1002537. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1002537>.
- Wattiaux, M. A. (2023). Sustainability of dairy systems through the lenses of the sustainable development goals. *Frontiers in Animal Science*, 4, 1135381. <https://doi.org/10.3389/fanim.2023.1135381>
- Wei, L., Abraham, D., & Ong, V. (2022). The Yin and Yang of IL-17 in systemic sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 885609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885609>
- Widianingrum, I. P., & Septio, D. D. (2023). Sektor ternak untuk pangan: Analisis peran ternak dalam ketahanan pangan dan pembangunan wilayah. *Jurnal Ilmu Peternakan dan Pertanian Berkelanjutan*, 5(1), 45–55.
- Widiarso, B. P., Nurcahyo, W., Prastowo, J., & Kurniasih, K. (2017). Potensi daun bambu sebagai agen anthelmintika pada ternak kambing (Bamboo leaves potency as anthelmintic agent on goat). *Jurnal Pengembangan Penyuluhan Pertanian*, 14(25), 134–143.

- Wink, M. (2015). *Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites*. *Medicines*, 2(3), 251–286. <https://doi.org/10.3390/medicines2030251>.
- Wischral, A., Verreschi, I. T., Lima, S. B., Hayashi, L. F., & Barnabe, R. C. (2001). Pre-parturition profile of steroids and prostaglandin in cows with or without foetal membrane retention. *Animal Reproduction Science*, 67(3–4), 181–188. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(01\)00119-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(01)00119-1).
- Wu, Y., Zhu, Y., Xie, N., Wang, H., Wang, F., Zhou, J., & Qu, F. (2022). A network pharmacology approach to explore active compounds and pharmacological mechanisms of a patented Chinese herbal medicine in the treatment of endometriosis. *PLOS ONE*, 17(2), e0263614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263614>
- Xie, L., Zhao, S., Zhang, X., Huang, W., Qiao, L., Zhan, D., Ma, C., Gong, W., Dang, H., & Lu, H. (2022). Wenshenyang recipe treats infertility through hormonal regulation and inflammatory responses revealed by transcriptome analysis and network pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 13, Article 917544. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.917544>
- Yadav, A. (2021). *Banana (Musa acuminata): Most popular and common Indian plant with multiple pharmacological potentials*. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 7(1), 036–044. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2021.7.1.0064>.
- Yang, L., Zhao, Y., Xu, H., Ma, Y., Wang, L., Ma, J., & Zhang, Q. (2022). Network pharmacology-based prediction and verification of the potential mechanisms of He's Yangchao Formula against diminished ovarian reserve. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, Article 8361808. <https://doi.org/10.1155/2022/8361808>
- Yigezu, Y., Haile, D. B., & Ayen, W. Y. (2014). Ethnoveterinary medicines in four districts of Jimma zone, Ethiopia: Cross sectional survey for plant species and mode of use. *BMC Veterinary Research*, 10, 76. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-76>.
- Yoon, B. K., Jackman, J. A., Valle-González, E. R., & Cho, N.-J. (2018). *Antibacterial free fatty acids and monoglycerides: Biological activities, experimental testing, and therapeutic applications*. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1114. <https://doi.org/10.3390/ijms19041114>.
- Yuniarti, L., Fakihi, T. M., Tejasari, M., Indriyanti, R. A., Maryam, E., & Nugroho, B. H. (2025). *Comprehensive Bioactive Compound Profiling of Artocarpus heterophyllus Leaves: LC-MS/MS Analysis, Antioxidant Potential, and Molecular Insights*. *Drug Design, Development and Therapy*, 19, 1195–1213. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S507658>.
- Yusuf, J. J. (2016). A review on retention of placenta in dairy cattle. *International Journal of Veterinary Science*, 5(4), 200–207. Retrieved from <http://www.ijvets.com>
- Zahari, N. A. M., & Safiai, M. H. (2025). Maqasid Sharia and the Biomedical Ethics of E-Cigarettes: A Contemporary Islamic Legal Assessment. *MILRev: Metro Islamic Law Review*, 4(1), 295–318. <https://doi.org/10.32332/milrev.v4i1.10398>
- Zakiyyah, H. N. S. (2021). Susu sapi sebagai obat bagi kesehatan tubuh: Studi takhrij dan syarah hadits. *Jurnal Riset Agama*, 1(2), 375–388.

- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). *Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism*. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
- Zhang, R., Zhu, X., Bai, H., & Ning, K. (2019). Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Frontiers in pharmacology*, 10, 123. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00123>
- Zuhri, I. (2018). *Terjemahan tafsir Surat Yā-Sīn* [Karya asli oleh al-Syaikh Ḥammāmī Zādah].
- Zulkefli, N. D., Sulaiman, M. R., & Zakaria, Z. A. (2023). Flavonoids in reproductive pharmacology: Role in hormonal regulation, MMP activation, and uterine tissue remodeling. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1145673. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1145673>.
- Zuo, Z. H., Zhang, T. Y., Chu, J., Zhang, Q., Guo, Y. X., Shen, Z. Q., & He, C. (2016). *Traditional Chinese medicine in the treatment of reproductive disorders of large animals in Asia*. *Pakistan Veterinary Journal*, 36(4), 394–399.

LAMPIRAN

1. Lampiran 1 (Pedoman Wawancara Etnoveteriner Tumbuhan Obat Retensi Plasenta pada Sapi di Kabupaten Mojokerto)

Identitas		Nama responden :
		Umur :
		Pekerjaan :
No	Aspek	Pertanyaan
Pengalaman dalam peternakan		
1	Pengalaman	Apakah Anda pernah mengalami kasus retensi plasenta pada sapi di peternakan Anda?
2		Bagaimana cara Anda mengenali gejala retensi plasenta pada sapi?
3		Bagaimana cara Anda menangani kasus retensi plasenta pada sapi yang pernah terjadi?
4		Apakah Anda memiliki pengetahuan tentang tanaman obat atau ramuan tradisional untuk mengatasi retensi plasenta pada sapi?
5		Tanaman obat atau ramuan apa saja yang Anda ketahui untuk mengatasi retensi plasenta pada sapi?
6	Tanaman Obat	Tanaman apa saja yang biasa digunakan oleh Anda atau peternak lain di daerah Anda untuk mengatasi retensi plasenta pada sapi?
7		Bagian tanaman apa yang digunakan dalam pengobatan tersebut?
8		Bagaimana cara Anda memperoleh tanaman tersebut?

9		Bagaimana cara Anda mengolah tanaman tersebut menjadi obat atau ramuan tradisional?
14	Penggunaan	Bagaimana cara pemberian tanaman obat atau ramuan tradisional kepada sapi?
15		Berapa dosis yang biasa digunakan dalam pengobatan retensi plasenta pada sapi?
16		Apakah terdapat efek samping setelah penggunaan tanaman obat atau ramuan tradisional tersebut?
17	Efektivitas	Apakah Anda pernah mengevaluasi efektivitas penggunaan tanaman obat atau ramuan tradisional tersebut?
18		Bagaimana hasil evaluasi terhadap efektivitas pengobatan tersebut?
19		Berapa lama waktu yang dibutuhkan untuk melihat hasil pengobatan retensi plasenta?
20	Konservasi	Apakah Anda melakukan upaya konservasi terhadap tanaman obat yang digunakan?
21		Bagaimana cara Anda melakukan konservasi tanaman tersebut?
22		Apakah Anda memiliki saran untuk meningkatkan kesadaran dan partisipasi masyarakat dalam konservasi tanaman obat?

2. Lampiran 2 (Data Perhitungan Persentase Etnoveteriner)

Persentase Jenis Tumbuhan

No	Jenis Tumbuhan Obat	Frekuensi Penyebutan	Persentase (%)
1	Buah pisang hijau	5	9,62%
2	Daun waru	6	11,54%
3	Daun nangka	15	28,85%
4	Daun bambu apus	26	50,00%
	Total	52	100%

Persentase organ tumbuhan

No	Organ Tumbuhan	Frekuensi Penyebutan	Persentase (%)
1	Daun	47	90,38%
2	Buah	5	9,62%
	Total	52	100%

Persentase cara perolehan

No	Cara Perolehan	Frekuensi Penyebutan	Persentase (%)
1	Liar	32	58,18%
2	Budidaya	23	41,82%
	Total	55	100%

Persentase Golongan Metabolit Sekunder Bambu Apus

No	Golongan Metabolit	Jumlah Senyawa	Persentase (%)
1	Fatty acids and esters	18	41,86
2	Phenolic compounds	8	18,60
3	Nitrogenous compounds	5	11,63

4	Terpenoids	3	6,98
5	Hydrocarbons	4	9,30
6	Alcohol derivatives	1	2,33
7	Ketone derivatives	1	2,33
8	Other compounds	3	6,98
Total		43	100,00

3. Lampiran 3 (Daftar Jenis Tumbuhan Hasil Studi Etnoveteriner)

No	Nama lokal	Nama ilmiah	Famili	eterangan gambar
1	Bambu apus/Bambu Tali	<i>Gigantochloa apus</i>	Poaceae	
2	Nangka	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Moraceae	
3	Waru	<i>Hibiscus tiliaceus</i>	Malvaceae	

	Pisang Hijau/Pisang Ambon Lumut	<i>Musa acuminata</i>	Musaceae	
--	--	-----------------------	----------	---

4. Lampiran 4 (Daftar Protein Target Dari Swiss Target Dari Bambu Apus)

NO	Gene Symbol	UNIPROT ID	PROBABILITY
1.	ABL1	P00519	111.502
2.	ACACB	O00763	111.502
3.	ACP1	P24666	100.579
4.	ADORA2A	P29274	111.502
5.	ADORA3	P0DMS8	100.579
6.	ADRA2B	P18089	100.579
7.	AKR1B1	P15121	125.076
8.	AKR1B10	O60218	149.733
9.	AKR1C1	Q04828	111.502
10.	AKR1C2	P52895	111.502
11.	AKR1C3	P42330	125.076
12.	ALOX12	P18054	100.579
13.	ALOX15	P16050	100.579
14.	ALOX5	P09917	116.965
15.	ALOX5AP	P20292	111.502
16.	APOB	P04114	111.502
17.	AR	P10275	175.051
18.	ATIC	P31939	111.502
19.	AVPR1A	P37288	111.502
20.	AVPR2	P30518	111.502
21.	BCAT2	O15382	125.076
22.	BCHE	P06276	100.579
23.	CA1	P00915	262.324

24.	CA12	O43570	130.294
25.	CA14	Q9ULX7	110.992
26.	CA2	P00918	262.324
27.	CA7	P43166	130.294
28.	CA9	Q16790	130.294
29.	CACNA2D1	P54289	100.579
30.	CASR	P41180	111.502
31.	CD81	P60033	100.579
32.	CDC25A	P30304	174.271
33.	CDC25B	P30305	100.579
34.	CDC45	O75419	125.076
35.	CDK2	P24864	111.502
36.	CES2	O00748	111.502
37.	CHRNA7	P36544	116.739
38.	CMA1	P23946	100.579
39.	CNR1	P21554	141.522
40.	CNR2	P34972	119.404
41.	CTSG	P08311	100.579
42.	CTSK	P43235	111.502
43.	CXCL8	P10145	141.787
44.	CYP17A1	P05093	111.502
45.	CYP19A1	P11511	111.502
46.	CYP26A1	O43174	100.579
47.	CYP26B1	Q9NR63	100.579
48.	CYP51A1	Q16850	100.579
49.	DRD2	P14416	100.579
50.	DUSP3	P51452	125.076
51.	ENPP2	Q13822	100.579
52.	EPHX1	P07099	111.502
53.	ESR1	P03372	100.579
54.	ESR2	Q92731	100.579
55.	F2R	P25116	111.502
56.	FAAH	O00519	256.228
57.	FABP1	P07148	256.228

58.	FABP2	P12104	526.361
59.	FABP3	P05413	554.905
60.	FABP4	P15090	519.923
61.	FABP5	Q01469	502.557
62.	FFAR1	O14842	937.741
63.	FFAR4	Q5NUL3	100.579
64.	FLT1	P17948	111.502
65.	FNTA	P49354	100.579
66.	FNTB	P49354	116.739
67.	G6PD	P11413	166.646
68.	GABBR1	Q9UBS5	166.646
69.	GABRA2	P47869	108.771
70.	GABRB2	P47870	125.076
71.	GCG	P01275	100.579
72.	GLRA1	P23415	100.579
73.	GLUL	P15104	100.579
74.	GPBAR1	Q8TDU6	200.135
75.	GRM5	P41594	116.739
76.	GSTK1	Q9Y2Q3	125.076
77.	HAO1	Q9UJM8	125.076
78.	HMGCR	P04035	111.502
79.	HRH3	Q9Y5N1	111.502
80.	HRH4	Q9H3N8	111.502
81.	HSD11B1	P28845	349.872
82.	HSD11B2	P80365	141.787
83.	HSD17B2	P37059	111.502
84.	HSD17B3	P37058	166.646
85.	HTR2B	P41595	100.579
86.	ICAM1	P20701	100.579
87.	IL6	P05231	100.579
88.	IMPDH2	P12268	116.739
89.	KDM2A	Q9Y2K7	125.076
90.	KDM5C	P41229	125.076
91.	KDR	P35968	111.502

92.	LTB4R	Q15722	100.579
93.	MAPK1	P28482	100.579
94.	MAPK14	Q16539	100.579
95.	MAPK3	P27361	100.579
96.	MTTP	P55157	111.502
97.	NLRP3	Q96P20	111.502
98.	NOS2	P35228	100.579
99.	NPC1L1	Q9UHC9	150.098
100.	NPY5R	Q15761	111.502
101.	NR0B2	Q15466	100.579
102.	NR1H3	Q13133	111.502
103.	NR1H4	Q96RI1	200.135
104.	NR3C1	P04150	111.502
105.	NR3C2	P08235	111.502
106.	PAOX	Q6QHF9	207.866
107.	PDE10A	Q9Y233	111.502
108.	PDE4A	P27815	100.579
109.	PDE4B	Q07343	100.579
110.	PDE4D	Q08499	100.579
111.	PDPK1	O15530	116.739
112.	PFKFB3	Q16875	111.502
113.	PGR	P06401	111.502
114.	PHF8	Q9UPP1	166.646
115.	PLA2G1B	P04054	100.579
116.	PLA2G4A	P47712	100.579
117.	PLG	P00747	125.076
118.	POLB	P06746	146.857
119.	PPARA	Q07869	291.689
120.	PPARD	Q03181	775.876
121.	PPARG	P37231	111.502
122.	PREP	P48147	100.579
123.	PRKCH	P24723	100.579
124.	PSEN2	P49810	111.502
125.	PTGDR	Q13258	125.076

126.	PTGDR2	Q9Y5Y4	125.076
127.	PTGER1	P34995	100.579
128.	PTGER2	P43116	150.098
129.	PTGER4	P35408	100.579
130.	PTGES	O14684	116.965
131.	PTGFR	P43088	125.076
132.	PTGIR	P43119	100.579
133.	PTGS1	P23219	794.012
134.	PTGS2	P35354	116.739
135.	PTPN1	P18031	125.143
136.	PTPN11	Q06124	100.579
137.	PTPN2	P17706	116.965
138.	PTPN6	P29350	111.502
139.	PTPRC	P08575	100.579
140.	PTPRF	P10586	100.579
141.	QPCT	Q16769	111.502
142.	RARA	P10276	116.739
143.	RARB	P10826	100.579
144.	RARG	P13631	100.579
145.	RBP4	P02753	100.579
146.	ROCK1	Q13464	111.502
147.	ROCK2	O75116	111.502
148.	RORA	P35398	100.579
149.	RORB	Q92753	100.579
150.	RORC	P51449	111.502
151.	RXRA	P19793	100.579
152.	RXRB	P28702	100.579
153.	RXRG	P48443	100.579
154.	SAE1	Q9UBE0	100.579
155.	SCD	O00767	141.522
156.	SERPINA6	P08185	166.646
157.	SHBG	P04278	166.646
158.	SIGMAR1	Q99720	100.579
159.	SLC16A1	P53985	100.579

160.	SLC22A12	Q96S37	125.076
161.	SLC22A6	Q4U2R8	425.075
162.	SRD5A1	P18405	125.076
163.	SRD5A2	P31213	100.579
164.	TBXA2R	P21731	125.076
165.	TERT	O14746	100.579
166.	THRA	P10827	116.739
167.	THRB	P10828	116.739
168.	TOP1	P11387	100.579
169.	TOP2A	P11388	100.579
170.	TRPV1	Q8NER1	100.579
171.	TTR	P02766	125.076
172.	UGT2B7	P16662	141.787
173.	VDR	P11473	200.135

**5. Lampiran 5 (Daftar Protein Target Retensi Plasenta Sapi Dari
Genecard Database)**

No	Symbol ▲	Description	Score ▼
1	PGF	Placental Growth Factor	40.62
2	FLT1	Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1	33.92
3	PRNP	Prion Protein (Kanno Blood Group)	28.17
4	PLAC1	Placenta Enriched 1	27.58
5	VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A	25.24
6	IGF2	Insulin Like Growth Factor 2	24.31
7	ABCG2	ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2 (JR Blood Group)	21.69
8	PAPPA	Pappalysin 1	21.64
9	IL6	Interleukin 6	21.33
10	ENG	Endoglin	20.67
11	ALB	Albumin	20.64
12	H19	H19 Imprinted Maternally Expressed Transcript	19.57
13	CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	19.55
14	IGF1	Insulin Like Growth Factor 1	19.53

15	OXT	Oxytocin/Neurophysin I Prepropeptide	19.45
16	TGFB1	Transforming Growth Factor Beta 1	19.13
17	HLA-DQB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1	18.84
18	CDKN1C	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C	17.98
19	TNF	Tumor Necrosis Factor	17.54
20	CYP19A1	Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1	17.43
21	HIF1A	Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha	17.21
22	INS	Insulin	17.14
23	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	16.85
24	SERPINE1	Serpin Family E Member 1	16.83
25	F2	Coagulation Factor II, Thrombin	16.64
26	IL10	Interleukin 10	16.25
27	KDR	Kinase Insert Domain Receptor	16.2
28	LEP	Leptin	16.01
29	STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3	15.85
30	F5	Coagulation Factor V	15.6
31	TP53	Tumor Protein P53	15.57
32	IL1B	Interleukin 1 Beta	15.57
33	ERVW-1	Endogenous Retrovirus Group W Member 1, Envelope	15.46
34	CGB5	Chorionic Gonadotropin Subunit Beta 5	15.44
35	CGB3	Chorionic Gonadotropin Subunit Beta 3	15.23
36	F3	Coagulation Factor III, Tissue Factor	14.97
37	CGA	Glycoprotein Hormones, Alpha Polypeptide	14.82
38	TLR4	Toll Like Receptor 4	14.62
39	EGF	Epidermal Growth Factor	14.59
40	CASP3	Caspase 3	14.39
41	SOD1	Superoxide Dismutase 1	14.02
42	SLC2A1	Solute Carrier Family 2 Member 1	13.98
43	IGFBP1	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1	13.84
44	HSD11B2	Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 2	13.72
45	CD44	CD44 Molecule (IN Blood Group)	13.61
46	NLRP7	NLR Family Pyrin Domain Containing 7	13.46
47	ALPP	Alkaline Phosphatase, Placental	13.43

48	NOS3	Nitric Oxide Synthase 3	13.39
49	AFP	Alpha Fetoprotein	13.1
50	ESR1	Estrogen Receptor 1	13.09
51	TERT	Telomerase Reverse Transcriptase	13.04
52	CERNA3	Competing Endogenous LncRNA 3 For MiR-645	12.97
53	DLK1	Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 1	12.8
54	MMP2	Matrix Metalloproteinase 2	12.8
55	CST3	Cystatin C	12.51
56	LGALS1	Galectin 1	12.3
57	PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	12.27
58	ANXA5	Annexin A5	12.23
59	CTNNB1	Catenin Beta 1	12.07
60	MMP9	Matrix Metalloproteinase 9	12.03
61	EDN1	Endothelin 1	12.01
62	ITGB1	Integrin Subunit Beta 1	11.94
63	BMP2	Bone Morphogenetic Protein 2	11.92
64	ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1	11.92
65	CRH	Corticotropin Releasing Hormone	11.85
66	CGB7	Chorionic Gonadotropin Subunit Beta 7	11.81
67	AGER	Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor	11.77
68	FASLG	Fas Ligand	11.61
69	ADIPOQ	Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing	11.6
70	SLC6A4	Solute Carrier Family 6 Member 4	11.57
71	KISS1	KiSS-1 Metastasis Suppressor	11.53
72	LMNA	Lamin A/C	11.5
73	REN	Renin	11.49
74	KHDC3L	KH Domain Containing 3 Like, Subcortical Maternal Complex Member	11.47
75	LIF	LIF Interleukin 6 Family Cytokine	11.47
76	KCNQ1	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 1	11.43
77	GH2	Growth Hormone 2	11.42
78	ZMPSTE24	Zinc Metalloproteinase STE24	11.41
79	MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	11.41

80	FGF2	Fibroblast Growth Factor 2	11.36
81	CASP8	Caspase 8	11.35
82	SERPINC1	Serpin Family C Member 1	11.34
83	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase	11.34
84	ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1	11.24
85	CYP11A1	Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1	11.23
86	PGR	Progesterone Receptor	11.22
87	GH1	Growth Hormone 1	11.15
88	HGF	Hepatocyte Growth Factor	11.11
89	OLR1	Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1	11.1
90	CXCR4	C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	11.06
91	FOXP3	Forkhead Box P3~Name Same As:- HGNC:13781	11.06
92	INSR	Insulin Receptor	11.02
93	ADAM12	ADAM Metallopeptidase Domain 12	10.98
94	VWF	Von Willebrand Factor	10.97
95	HSPA4	Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 4	10.91
96	FBN1	Fibrillin 1	10.9
97	IFNG	Interferon Gamma	10.8
98	SNORD15A	Small Nucleolar RNA, C/D Box 15A	10.79
99	LTF	Lactotransferrin	10.78
100	DCN	Decorin	10.68
101	SOD2-OT1	SOD2 Overlapping Transcript 1	10.67
102	GJA1	Gap Junction Protein Alpha 1	10.66
103	TEK	TEK Receptor Tyrosine Kinase	10.64
104	LPL	Lipoprotein Lipase	10.61
105	SLC2A3	Solute Carrier Family 2 Member 3	10.59
106	PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	10.57
107	FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1	10.57
108	AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	10.56
109	ABCA1	ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1	10.55
110	PECAM1	Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1	10.52
111	GJB2	Gap Junction Protein Beta 2	10.52
112	BAX	BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator	10.46
113	PROM1	Prominin 1	10.38

114	WT1	WT1 Transcription Factor	10.34
115	IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	10.29
116	CD46	CD46 Molecule	10.25
117	ANGPT2	Angiopoietin 2	10.24
118	SLC2A4	Solute Carrier Family 2 Member 4	10.23
119	APP	Amyloid Beta Precursor Protein	10.22
120	FN1	Fibronectin 1	10.21
121	NES	Nestin	10.14
122	GATA3	GATA Binding Protein 3	10.11
123	PLAGL1	PLAG1 Like Zinc Finger 1	10.11
124	APOE	Apolipoprotein E	10.08
125	KLF4	KLF Transcription Factor 4	10.06
126	PLAT	Plasminogen Activator, Tissue Type	10.04

6. Lampiran 6 (Daftar Protein Hasil Validasi Uniport Id, ChEMBL Serta Drug Bank)

No	Gene Symbol	Uniprot ID	ChEMBL ID	ChEMBL Evidence	Biological Function	Drug Relate
1.	ABL1	P00519	CHEMBL186 2	Tyrosine-protein kinase ABL inhibitor	actin filament binding, actin monomer binding, ATP binding	Asciminib (inhibitor, allosteric modulator), Dasatinib (inhibitor, multitarget), Brigatinib (inhibitor)
2.	ACACB	O00763	CHEMBL482 9	Bioactivity available	acetyl-CoA carboxylase activity, ATP binding, metal ion binding	Biotin (cofactor), Metformin (activator), Sorafenib (inhibitor)
3.	ACPI	P24666	CHEMBL490 3	Bioactivity available	acid phosphatase activity, non-membrane spanning protein tyrosine phosphatase activity, SH3 domain binding	Adenine (-),
4.	ADORA2A	P29274	CHEMBL251	Adenosine A2a receptor agonist, Adenosine A2a receptor antagonist, Adenosine A2a receptor inverse agonist	alpha-actinin binding, enzyme binding, identical protein binding	Adenosine (agonist), Caffeine (antagonist), Oxtriphylline (antagonist)
5.	ADORA3	P0DMS8	CHEMBL256	Adenosine A3 receptor agonist, Adenosine A3 receptor antagonist	G protein-coupled adenosine receptor activity	Adenosine (agonist), Aminophylline (antagonist), Caffeine (antagonist)

6.	ADRA2B	P18089	CHEMBL194 2	Bioactivity available	alpha2-adrenergic receptor activity, epinephrine binding	Brimonidine (agonist), Clonidine (agonist), Dronedarone (antagonist)
7.	AKR1B1	P15121	CHEMBL190 0	Aldose reductase inhibitor,	aldose reductase (NADPH) activity, glyceraldehyde oxidoreductase activity	Citric acid (inhibitor), Sulindac (inhibitor), Lidorestat (inhibitor(drug group=investigational))
8.	AKR1B1 0	O60218	CHEMBL598 3	Bioactivity available	alcohol dehydrogenase (NADP+) activity, geranylgeranyl reductase activity, indanol dehydrogenase activity, retinal dehydrogenase activity	Sulindac (inhibitor),
9.	AKR1C1	Q04828	CHEMBL590 5	Bioactivity available	17-alpha,20-alpha- dihydroxypregn-4- en-3-one dehydrogenase [NAD(P)+] activity, 3-beta-hydroxy-5- beta-steroid dehydrogenase (NADP+) activity, 5-alpha-androstane- 3-beta,17-beta-diol dehydrogenase (NADP+) activity	Acetylsalicylic acid (inhibitor), Salicylic acid (inhibitor)
10.	AKR1C2	P52895	CHEMBL584 7	Bioactivity available	aldose reductase (NADPH) activity, androstan-3- alpha,17-beta-diol dehydrogenase (NAD+) activity, androsterone dehydrogenase [NAD(P)+] activity	Ursodeoxycholic acid (inhibitor), Chenodeoxycholic acid (substrate)
11.	AKR1C3	P42330	CHEMBL468 1	Bioactivity available	15- hydroxyprostaglandi n-D dehydrogenase (NADP+) activity, 5-alpha-androstane- 3-beta,17-beta-diol dehydrogenase (NADP+) activity, androstan-3- alpha,17-beta-diol dehydrogenase (NAD+) activity	Flufenamic acid (inhibitor), 2'-Monophosphoadenosine-5'- Diphosphoribose (inhibitor (drug group=experimental))
12.	ALOX12	P18054	CHEMBL368 7	Arachidonate 12- lipoxygenase inhibitor		

13.	ALOX15	P16050	CHEMBL2903	Bioactivity available	arachidonate 15-lipoxygenase activity, iron ion binding, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate binding	(2E)-3-(2-OCT-1-YN-1-YLPHENYL)ACRYLIC ACID (inhibitor), Mangostin (inhibitor(drug group=investigational))
14.	ALOX5	P09917	CHEMBL215	Arachidonate 5-lipoxygenase inhibitor,	arachidonate 5-lipoxygenase activity, iron ion binding, oxidoreductase activity, oxidoreductase activity, acting on single donors with incorporation of molecular oxygen	Balsalazide (inhibitor), Diethylcarbamazine (inhibitor), Meclofenamic acid (inhibitor)
15.	ALOX5AP	P20292	CHEMBL4550	5-lipoxygenase activating protein inhibitor,	arachidonate binding, enzyme activator activity	Veliflapon (inhibitor), Fiboflapon (inhibitor)
16.	APOB	P04114	CHEMBL4549	Bioactivity available	cholesterol transfer activity, heparin binding, lipase binding, low-density lipoprotein particle receptor binding, phospholipid binding	Zinc chloride (ligand), Mipomersen (other/unknown), Zinc sulfate-unspecified form (ligand)
17.	AR	P10275	CHEMBL1871	Androgen Receptor agonist, Androgen Receptor antagonist, Androgen Receptor modulator, Androgen Receptor degrader,	androgen binding, ATPase binding, beta-catenin binding	Apalutamide (antagonist), Bicalutamide (antagonist), Danazol (agonist)
18.	ATIC	P31939	CHEMBL2518	Bioactivity available	cadherin binding, IMP cyclohydrolase activity, phosphoribosylamin oimidazolecarboxamide formyltransferase activity, protein homodimerization activity	Methotrexate (inhibitor), Pemetrexed (inhibitor),
19.	AVPR1A	P37288	CHEMBL1889	Vasopressin V1a receptor antagonist, Vasopressin V1a receptor agonist,	peptide hormone binding, protein kinase C binding, vasopressin receptor activity	Conivaptan (antagonist), Desmopressin (agonist), Oxytocin (agonist)

20.	AVPR2	P30518	CHEMBL1790	Vasopressin V2 receptor antagonist, Vasopressin V2 receptor agonist, Vasopressin V2 receptor binding agent,	vasopressin receptor activity	Conivaptan (antagonist), Desmopressin (agonist), Vasopressin (agonist, regulator)
21.	BCAT2	O15382	CHEMBL3616354	Bioactivity available	branched-chain-amino-acid transaminase activity	Pyridoxal phosphate (cofactor), Glutamic acid (-), Isoleucine (-)
22.	BCHE	P06276	CHEMBL1914	Butyrylcholinesterase inhibitor	acetylcholinesterase activity, catalytic activity, choline binding, cholinesterase activity, enzyme binding, identical protein binding	Echthiophate (inhibitor), Edrophonium (inhibitor), Hexafluronium (inhibitor)
23.	CA1	P00915	CHEMBL261	Carbonic anhydrase I inhibitor,	arylesterase activity, carbonate dehydratase activity, hydro-lyase activity, zinc ion binding	Acetazolamide (inhibitor), Chlorothiazide (inhibitor), Chlorthalidone (inhibitor)
24.	CA12	O43570	CHEMBL3242	Carbonic anhydrase XII inhibitor	carbonate dehydratase activity, zinc ion binding	Acetazolamide (inhibitor), Salicylic acid (inhibitor), Ellagic acid (inhibitor)
25.	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510	Bioactivity available	carbonate dehydratase activity	Acetazolamide (inhibitor), Curcumin (inhibitor), Phenol (inhibitor)
26.	CA2	P00918	CHEMBL205	Carbonic anhydrase II inhibitor,	arylesterase activity, carbonate dehydratase activity, zinc ion binding	Acetazolamide (inhibitor), Benzthiazide (inhibitor), Brinzolamide (inhibitor)
27.	CA7	P43166	CHEMBL2326	Carbonic anhydrase VII inhibitor	carbonate dehydratase activity, zinc ion binding	Acetazolamide (inhibitor), Diclofenamide (inhibitor), Zonisamide (inhibitor)
28.	CA9	Q16790	CHEMBL3594	Carbonic anhydrase IX other, Carbonic anhydrase IX binding agent,	carbonate dehydratase activity, zinc ion binding	Benzthiazide (inhibitor), DTP-348 (inhibitor), Ellagic acid (inhibitor)
29.	CACNA2D1	P54289	CHEMBL1919	Voltage-gated calcium channel alpha2/delta subunit 1 modulator	metal ion binding, voltage-gated calcium channel activity	Felodipine (inhibitor), Gabapentin (inhibitor), Gabapentin enacarbil (modulator)
30.	CASR	P41180	CHEMBL1878	Calcium sensing receptor agonist, Calcium sensing receptor positive allosteric modulator,	phosphatidylinositol -4,5-bisphosphate phospholipase C activity	Cinacalcet (agonist), Etelcalcetide (agonist), Ronacaleret (antagonist)

				Calcium sensing receptor antagonist, Calcium sensing receptor modulator,		
31.	CD81	P60033	CHEMBL1075180	Bioactivity available		
32.	CDC25A	P30304	CHEMBL3775	Bioactivity available		
33.	CDC25B	P30305	CHEMBL4804	Bioactivity Available	protein kinase binding, protein tyrosine phosphatase activity	L-cysteic acid (inhibitor (group drug=experimental)), Mercaptoethanol (inhibitor (group drug=experimental)), S-Hydroxycysteine (inhibitor (group drug=experimental)),
34.	CDC45	O75419	CHEMBL3040	Bioactivity Available		
35.	CDK2	P24864	CHEMBL1907605	Bioactivity Available	ATP binding, cyclin binding, cyclin-dependent protein serine/threonine kinase activity	AT-7519 (inhibitor), RO-4584820 (inhibitor), Seliciclib (inhibitor)
36.	CES2	O00748	CHEMBL3180	Bioactivity Available	carboxylesterase activity	Filgotinib (metabolizer), Simvastatin (inhibitor) (SEMUANYA, TYPE=ENZYME)
37.	CHRNA7	P36544	CHEMBL2492	Neuronal acetylcholine receptor protein alpha-7 subunit partial agonist, Neuronal acetylcholine receptor protein alpha-7 subunit agonist, Neuronal acetylcholine receptor protein alpha-7 subunit modulator, Neuronal acetylcholine receptor protein alpha-7 subunit negative allosteric modulator, Neuronal acetylcholine receptor protein alpha-7 subunit positive allosteric modulator,	acetylcholine binding, acetylcholine receptor activity, chloride channel regulator activity, protein homodimerization activity, toxic substance binding, transmembrane signaling receptor activity	Benzgalantamine (allosteric modulator), Galantamine (allosteric modulator), Ketamine (antagonist), Methadone (agonist)

38.	CMA1	P23946	CHEMBL4068	Chymase inhibitor	endopeptidase activity(specific), peptide binding, serine-type endopeptidase activity, serine-type peptidase activity	Fulacimstat (inhibitor), Trifluoperidol (modulator), Chymostatin (inhibitor)
39.	CNR1	P21554	CHEMBL218	Cannabinoid CB1 receptor agonist, Cannabinoid CB1 receptor inverse agonist, Cannabinoid CB1 receptor negative allosteric modulator, Cannabinoid CB1 receptor antagonist,	cannabinoid receptor activity	Cannabidiol (antagonist, modulator), Nabilone (partial agonist), Medical Cannabis (negative modulator)
40.	CNR2	P34972	CHEMBL253	Cannabinoid CB2 receptor agonist,	cannabinoid receptor activity	Cannabidiol (antagonist, inverse agonist), Nabilone (partial agonist), S-777469 (agonist)
41.	CTSG	P08311	CHEMBL4071	Bioactivity Available	caspase binding, receptor ligand activity, serine-type peptidase activity	Bis-Naphthyl Beta-Ketophosphonic Acid (inhibitor), ecombinant alpha 1-antitrypsin (inhibitor), Aloxistatin (inhibitor)
42.	CTSK	P43235	CHEMBL268	Cathepsin K inhibitor	serine-type endopeptidase activity	Balicatib (inhibitor), Odanacatib (inhibitor), Relacatib (inhibitor)
43.	CXCL8	P10145	CHEMBL2157	Interleukin-8 inhibitor	chemokine activity, inflammatory response	Ibuprofen (inhibitor), Oleandrin (inhibitor)
44.	CYP17A1	P05093	CHEMBL3522	Cytochrome P450 17A1 inhibitor	heme binding, iron ion binding	Abiraterone (inhibitor), Ketoconazole (inhibitor), Levoketoconazole (inhibitor)
45.	CYP19A1	P11511	CHEMBL1978	Cytochrome P450 19A1 inhibitor	aromatase activity, electron transfer activity, steroid hydroxylase activity	Anastrozole (inhibitor), Aminoglutethimide (inhibitor), Exemestane (inhibitor)
46.	CYP26A1	O43174	CHEMBL5141	Cytochrome P450 26A1 inhibitor	all-trans retinoic acid 18-hydroxylase activity, retinoic acid 4-hydroxylase activity, retinoic acid binding	Talarozole (inhibitor), Liarozole (inhibitor)
47.	CYP26B1	Q9NR63	CHEMBL3713687	Bioactivity Available		
48.	CYP51A1	Q16850	CHEMBL3849	Bioactivity available	heme binding, oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or	Tioconazole (inhibitor), Quilseconazole (inhibitor), (S)-econazole (inhibitor)

					reduction of molecular oxygen, reduced flavin or flavoprotein as one donor, and incorporation of one atom of oxygen	
49.	DRD2	P14416	CHEMBL217	Dopamine D2 receptor antagonist, Dopamine D2 receptor agonist, Dopamine D2 receptor partial agonist, Dopamine D2 receptor inhibitor, Dopamine D2 receptor modulator,	dopamine binding, dopamine neurotransmitter receptor activity, coupled via Gi/Go, identical protein binding, potassium channel regulator activity	Acepromazine (antagonist), Acetophenazine (antagonist), Amantadine (agonist), Amisulpride (antagonist)
50.	DUSP3	P51452	CHEMBL2635	Bioactivity available		
51.	ENPP2	Q13822	CHEMBL3691	Autotaxin inhibitor	alkylglycerophosphoethanolamine phosphodiesterase activity, phosphatidylcholine lysophospholipase activity, phospholipase D activity	Cudetaxestat (inhibitor)
52.	EPHX1	P07099	CHEMBL1968	Bioactivity available	cis-stilbene-oxide hydrolase activity, oxysterol binding	Indapamide (substrate, TYPE=ENZYME)
53.	ESR1	P03372	CHEMBL206	Estrogen receptor alpha degrader, Estrogen receptor alpha antagonist, Estrogen receptor alpha agonist, Estrogen receptor alpha modulator, Estrogen receptor modulator, Estrogen receptor degrader,	14-3-3 protein binding / calmodulin binding	Alpelisib (modulator), Bazedoxifene (antagonist, agonist), Conjugated estrogens (agonist)
54.	ESR2	Q92731	CHEMBL242	Estrogen receptor beta modulator, Estrogen receptor beta agonist,	enzyme binding, estrogen response element binding	1-CHLORO-6-(4-HYDROXYPHENYL)-2-NAPHTHOL (inhibitor), 2-(4-HYDROXY-PHENYL)BENZOFURAN-5-OL (inhibitor)
55.	F2R	P25116	CHEMBL3974	Proteinase-activated receptor 1 antagonist,	G protein-coupled receptor activity, signaling receptor	Vorapaxar (antagonist), Thrombin (activator),

				Proteinase-activated receptor 1 inhibitor	binding, thrombin-activated receptor activity	
56.	FAAH	O00519	CHEMBL2243	Anandamide amidohydrolase inhibitor,	amidase activity, identical protein binding, monoacylglycerol lipase activity, phospholipid binding	Fostamatinib (inhibitor), JNJ-42165279 (inhibitor), Medical Cannabis (inhibitor)
57.	FABP1	P07148	CHEMBL5421	Biaactivity Available	antioxidant activity	Oleic Acid (inhibitor), Fenofibric acid (inhibitor),
58.	FABP2	P12104	CHEMBL4879	Bioactivity Available	long-chain fatty acid binding, long-chain fatty acid transmembrane transporter activity	Ibuprofen (binder),
59.	FABP3	P05413	CHEMBL3344	Bioactivity Available	cytoskeletal protein binding	Oleic Acid (no action, TYPE=CARRIER)
60.	FABP4	P15090	CHEMBL2083	Bioactivity Available	fatty acid binding, hormone receptor binding, long-chain fatty acid binding, long-chain fatty acid transmembrane transporter activity	Linoleic acid (inhibitor), Oleic Acid (inhibitor), Palmitic Acid (inhibitor)
61.	FABP5	Q01469	CHEMBL3674	Bioactivity Available	fatty acid binding, lipid binding	Palmitic Acid (inhibitor), Carbazole Butanoic Acid (inhibitor)
62.	FFAR1	O14842	CHEMBL4422	Free fatty acid receptor 1 positive allosteric modulator, Free fatty acid receptor 1 agonist,	bioactive lipid receptor activity, G protein-coupled receptor activity	Icosapent (agonist), Fasiglifam (modulator(drug group=experimental)), Setogepam (agonist(drug group=experimental))
63.	FFAR4	Q5NUL3	CHEMBL5339	Bioactivity Available	arrestin family protein binding, G protein-coupled receptor activity	Fish oil (agonist, inhibits downstream inflammation cascades), PRO-542 (-),
64.	FLT1	P17948	CHEMBL1868	Vascular endothelial growth factor receptor 1 inhibitor, Vascular endothelial growth factor receptor 1 antagonist	ATP binding, growth factor binding	Axitinib (inhibitor), Cabozantinib (inhibitor), Foreskin fibroblast (neonatal) (agonist)
65.	FNTA	P49354	CHEMBL2094108	Protein farnesyltransferase inhibitor	acetyltransferase activator activity, alpha-tubulin binding / CAAX-protein geranylgeranyltransferase activity, enzyme binding,	Lonafarnib (inhibitor), L-778123 (modulator), Geranylgeranyl diphosphate (inhibitor)

					microtubule binding, protein farnesyltransferase activity, protein geranylgeranyltransferase activity, Rab geranylgeranyltransferase activity	
66.	FNTB	P49354	CHEMBL2094108	Protein farnesyltransferase inhibitor	acetyltransferase activator activity	Geranylgeranyl diphosphate (inhibitor), Lonafarnib (inhibitor), Geranylgeranyl diphosphate (inhibitor)
67.	G6PD	P11413	CHEMBL5347	Bioactivity Available	D-glucose binding	Glycolic acid (inhibitor), Prasterone (inhibitor), Artenimol (ligand)
68.	GABBR1	Q9UBS5	CHEMBL2064	GABA-B receptor 1 agonist	extracellular matrix protein binding, protein heterodimerization activity	Acamprosate (inhibitor), Baclofen (agonist), gamma-Aminobutyric acid (inhibitor)
69.	GABRA2	P47869	CHEMBL2111413	Bioactivity Available	benzodiazepine receptor activity, GABA-A receptor activity	Pentobarbital (potentiator), Primidone (potentiator), Secobarbital (potentiator)
70.	GABRB2	P47870	CHEMBL2111413	Bioactivity Available	chloride channel activity, GABA-gated chloride ion channel activity, transmitter-gated monoatomic ion channel activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	Carisoprodol (modulator), Propofol (potentiator), gamma-Aminobutyric acid (inhibitor)
71.	GCG	P01275	CHEMBL5736	Bioactivity Available	receptor ligand activity, glucagon receptor binding	Cotadutide (agonist)
72.	GLRA1	P23415	CHEMBL5845	Bioactivity Available	excitatory extracellular ligand-gated monoatomic ion channel activity, extracellularly glycine-gated chloride channel activity, identical protein binding, ligand-gated monoatomic ion channel activity involved in regulation of presynaptic membrane potential, transmembrane	Desflurane (agonist), Ethanol (agonist), Isoflurane (agonist)

					signaling receptor activity	
73.	GLUL	P15104	CHEMBL461 2	Bioactivity Available	ATP binding, glutamine synthetase activity, metal ion binding, protein-cysteine S-palmitoyltransferase activity	Glutamic acid (-), L-Glutamine (product of), Manganese cation (-)
74.	GPBAR1	Q8TDU 6	CHEMBL540 9	Bioactivity Available	G protein-coupled bile acid receptor activity	Deoxycholic acid (agonist), Taurocholic acid (modulator), Chenodeoxycholic acid (antagonist)
75.	GRM5	P41594	CHEMBL322 7	Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist, Metabotropic glutamate receptor 5 modulator, Metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulator	A2A adenosine receptor binding, adenylate cyclase inhibiting G protein-coupled glutamate receptor activity, G protein-coupled receptor activity, G protein-coupled receptor activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	Acamprosate (antagonist), Rufinamide (inhibitor), Dipraglurant (modulator)
76.	GSTK1	Q9Y2Q 3	CHEMBL449 1	Bioactivity Available	glutathione peroxidase activity	Glutathione (-), GLUTATHIONE SULFINATE (-)
77.	HAO1	Q9UJM 8	CHEMBL422 9	Bioactivity Available	(S)-2-hydroxy-acid oxidase activity	Flavin mononucleotide (-), (2S)-2-HYDROXYOCTANOIC ACID (-), 4-Carboxy-5-(1-Pentyl)Hexylsulfanyl-1,2,3-Triazole (-)
78.	HMGCR	P04035	CHEMBL402	HMG-CoA reductase inhibitor,	coenzyme A binding, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (NADPH) activity, NADPH binding	Atorvastatin (inhibitor), Fluvastatin (inhibitor), Lovastatin (inhibitor)
79.	HRH3	Q9Y5N 1	CHEMBL264	Histamine H3 receptor inverse agonist, Histamine H3 receptor agonist, Histamine H3 receptor antagonist,	neurotransmitter receptor activity, histamine receptor activity	Betahistine (antagonist), Histamine (agonist), Pitolisant (antagonist, inverse agonist)
80.	HRH4	Q9H3N 8	CHEMBL375 9	Histamine H4 receptor antagonist,	histamine receptor activity, neurotransmitter receptor activity	Pheniramine (inverse agonist), Amitriptyline (binder), Aripiprazole (ligand)

81.	HSD11B1	P28845	CHEMBL423 5	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor,	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (NADP+) activity / cortisol dehydrogenase (NAD+) activity	Carbenoxolone (inhibitor), Corticosterone (product of substrate)
82.	HSD11B2	P80365	CHEMBL374 6	Bioactivity Available	NAD binding / steroid binding	Hydrocortisone butyrate (inhibitor), Hydrocortisone probutate (inhibitor)
83.	HSD17B2	P37059	CHEMBL278 9	Bioactivity Available	estradiol 17-beta-dehydrogenase [NAD(P)+] activity	Estradiol acetate (-), Estradiol benzoate(-), NADH(-)
84.	HSD17B3	P37058	CHEMBL423 4	Bioactivity Available	estradiol 17-beta-dehydrogenase [NAD(P)+] activity, testosterone dehydrogenase (NADP+) activity	NADH (-)
85.	HTR2B	P41595	CHEMBL183 3	Serotonin 2b (5-HT2b) receptor partial agonist, Serotonin 2b (5-HT2b) receptor antagonist,	G protein-coupled serotonin receptor activity, Gq/11-coupled serotonin receptor activity, neurotransmitter receptor activity, serotonin receptor activity	Methylergometrine (agonist), Cyproheptadine (antagonist), Triflupromazine (antagonist)
86.	ICAM1	P20701	CHEMBL209 6661	Bioactivity Available	receptor ligand activity / signaling receptor activity	Hyaluronic acid (INHIBITOR BINDER), Lifitegrast (INHIBITOR)
87.	IL6	P05231	CHEMBL179 5129	Interleukin-6 antagonist, Interleukin-6 inhibitor, Interleukin-6 binding agent	cytokine activity, growth factor activity	Foreskin keratinocyte (neonatal) (agonist), Siltuximab (antagonist, antibody)
88.	IMPDH2	P12268	CHEMBL200 2	Bioactivity Available	DNA binding	Mycophenolate mofetil (inhibitor), Mycophenolic acid (inhibitor), Ribavirin (inhibitor)
89.	KDM2A	Q9Y2K 7	CHEMBL193 8210	Bioactivity Available		
90.	KDM5C	P41229	CHEMBL216 3176	Bioactivity Available		
91.	KDR	P35968	CHEMBL279	Vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibitor, Vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist	ATP binding, growth factor binding	Axitinib (inhibitor), Cabozantinib (inhibitor), Cediranib (inhibitor)

92.	LTB4R	Q15722	CHEMBL391 1	Leukotriene B4 receptor 1 antagonist,	G protein-coupled peptide receptor activity	Amelubant(antagonist), Leukotriene B4(agonist),Morniflumate(ant agonist)
93.	MAPK1	P28482	CHEMBL404 0	MAP kinase ERK2 inhibitor,	ATP binding,DNA binding , MAP kinase activity, phosphatase binding, protein serine/threonine kinase activity	Arsenic trioxide (inducer),CI- 1040(inhibitor), 5-(2- PHENYLPYRAZOLO[1,5- A]PYRIDIN-3-YL)-1H- PYRAZOLO[3,4- C]PYRIDAZIN-3- AMINE(inhibitor)
94.	MAPK14	Q16539	CHEMBL260	MAP kinase p38 alpha inhibitor,	mitogen-activated protein kinase p38 binding, protein serine kinase activity	Neflamapimod (inhibitor), [5- AMINO-1-(4- FLUOROPHENYL)-1H- PYRAZOL-4-YL](3-{{(2R)- 2,3- DIHYDROXYPROPYL}OX Y}PHENYL)METHANONE (inhibitor), 4-(4- FLUOROPHENYL)-1- CYCLOPROPYLMETHY L-5-(4-PYRIDYL)- IMIDAZOLE (inhibitor)
95.	MAPK3	P27361	CHEMBL338 5	MAP kinase ERK1 inhibitor,	ATP binding, DNA- binding transcription factor binding, identical protein binding, phosphotyrosine residue binding	Arsenic trioxide (inducer), Sulindac(inhibitor), Ulixertinib(inhibitor)
96.	MTTP	P55157	CHEMBL256 9	Bioactivity Available	apolipoprotein binding, cholesterol homeostasis, chylomicron assembly, circadian rhythm	Lomitapide (inhibitor), Dirlotapide(inhibitor), Granotapide(inhibitor)
97.	NLRP3	Q96P20	CHEMBL174 1208	NACHT, LRR and PYD domains- containing protein 3 inhibitor	ADP binding / ATP binding / ATP hydrolysis activity	Dapansutritile (INHIBITOR), Selnoflast (INHIBITOR)
98.	NOS2	P35228	CHEMBL448 1	Nitric oxide synthase, inducible inhibitor	arginine binding / flavin adenine dinucleotide binding	Dipyrrithione (antagonist), Pimagedine (inhibitor, down regulator), S-Ethylisothiouraea (inhibitor)
99.	NPC1L1	Q9UHC 9	CHEMBL202 7	Niemann-Pick C1- like protein 1 inhibitor	cholesterol binding, protein homodimerization activity, small GTPase binding, vitamin E binding	Ezetimibe (inhibitor)
100 .	NPY5R	Q15761	CHEMBL456 1	Neuropeptide Y receptor type 5 antagonist,	neuropeptide binding	Peptide YY (3-36) (-), Velneperit(antagonist)

101 .	NR0B2	Q15466	CHEMBL560 3	Bioactivity Available		
102 .	NR1H3	Q13133	CHEMBL280 8	LXR-alpha agonist, LXR- alpha modulator,	cholesterol binding, DNA binding, sterol response element binding, zinc ion binding	Rhein (inhibitor), GW- 3965(inhibitor)
103 .	NR1H4	Q96RI1	CHEMBL204 7	Bile acid receptor FXR agonist,	bile acid binding, bile acid nuclear receptor activity, DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II- specific, DNA- binding transcription factor activity	Chenodeoxycholic acid (agonist), Deoxycholic acid(agonist), Obeticholic acid (agonist)
104 .	NR3C1	P04150	CHEMBL203 4	Glucocorticoid receptor agonist	promoter-specific chromatin binding / steroid binding	Alclometasone (AGONIST), Amcinonide (AGONIST)
105 .	NR3C2	P08235	CHEMBL199 4	Mineralocorticoid receptor antagonist, Mineralocorticoid receptor agonist	steroid binding / zinc ion binding	Corticosterone (INHIBITOR), Aldosterone (AGONIST)
106 .	PAOX	Q6QHF 9	CHEMBL210 5	Bioactivity available		
107 .	PDE10A	Q9Y233	CHEMBL440 9	Phosphodiesterase 10A inhibitor,	3',5'-cGMP- stimulated cyclic- nucleotide phosphodiesterase activity, 3',5'-cyclic- AMP phosphodiesterase activity	Dipyridamole(inhibitor), Papaverine(inhibitor), Mardepodect(inhibitor)
108 .	PDE4A	P27815	CHEMBL254	Bioactivity available	3',5'-cyclic-GMP phosphodiesterase activity	Crisaborole (inhibitor), Dipyridamole (inhibitor), Oxtriphylline (inhibitor),Theophylline (inhibitor)
109 .	PDE4B	Q07343	CHEMBL275	Bioactivity available	3',5'-cyclic-GMP phosphodiesterase activity, calcium channel regulator activity, gamma- tubulin binding, transmembrane transporter binding	Crisaborole (inhibitor), Papaverine (inhibitor), Theophylline (inhibitor)
110 .	PDE4D	Q08499	CHEMBL288	Phosphodiesterase 4D inhibitor	3',5'-cyclic-AMP phosphodiesterase activity, 3',5'-cyclic- nucleotide phosphodiesterase activity, ATPase	Piclamilast(inhibitor),Crisabor ole(inhibitor), Cilomilast(inhibitor)

					binding , beta-2 adrenergic receptor binding	
111 .	PDPK1	O15530	CHEMBL253 4	3- phosphoinositide dependent protein kinase-1 inhibitor	protein serine kinase activity	Celecoxib(inhibitor), 7- Hydroxystaurosporine(-), Bisindolylmaleimide VIII
112 .	PFKFB3	Q16875	CHEMBL233 1053	Bioactivity available		
113 .	PGR	P06401	CHEMBL208	Progesterone receptor agonist, Progesterone receptor modulator,Progest erone receptor antagonist	ATPase binding, DNA binding	Danazol (agonist), Darolutamide (antagonist), Desogestrel (agonist)
114 .	PHF8	Q9UPP 1	CHEMBL193 8212	Bioactivity available		
115 .	PLA2G1 B	P04054	CHEMBL442 6	Bioactivity available	bile acid binding, calcium ion binding, calcium-dependent phospholipase A2 activity, phospholipase A2 activity	Heptanoic acid (inhibitor), Cholic Acid(inhibitor),Sulfasalazine(antagonist)
116 .	PLA2G4 A	P47712	CHEMBL381 6	Cytosolic phospholipase A2 inhibitor	calcium ion binding, calcium-dependent phospholipase A2 activity, calcium- dependent phospholipid binding, lysophospholipase activity, phospholipase A2 activity	Quinacrine(inhibitor), Fluticasone propionate(inhibitor)
117 .	PLG	P00747	CHEMBL180 1	Plasminogen activator, Plasminogen inhibitor,	apolipoprotein binding, protein domain specific binding, serine-type endopeptidase activity, serine-type peptidase activity	Alteplase (activator), Aminocaproic acid(inhibitor), Gabexate(inhibitor)
118 .	POLB	P06746	CHEMBL239 2	Bioactivity available	damaged DNA binding, DNA- directed DNA polymerase activity, enzyme binding, lyase activity, metal ion binding, microtubule binding	Cytarabine (inhibitor), Brincidofovir(inhibitor), Ferrous fumarate(-)
119 .	PPARA	Q07869	CHEMBL239	Peroxisome proliferator- activated receptor alpha agonist	DNA-binding transcription activator activity, DNA-binding	Elafibranor (agonist), Aleglitazar(agonist), Fenofibric acid(agonist)

					transcription factor activity	
120 .	PPARD	Q03181	CHEMBL3979	Peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist,	DNA binding, linoleic acid binding, lipid binding, zinc ion binding	Bezafibrate (agonist), Elafibranor(agonist), Glycerin(agonist)
121 .	PPARG	P37231	CHEMBL235	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator	alpha-actinin binding, arachidonate binding, DNA binding domain binding	Balsalazide (agonist), Bezafibrate (agonist), Doconexent (activator)
122 .	PREP	P48147	CHEMBL3202	Bioactivity available	metallocarboxypeptidase activity, serine-type endopeptidase activity, serine-type peptidase activity	1-Hydroxy-1-Thio-Glycerol (inhibitor), Z-Pro-Prolinal(inhibitor)
123 .	PRKCH	P24723	CHEMBL3616	Bioactivity available		
124 .	PSEN2	P49810	CHEMBL2094135	Gamma-secretase inhibitor, Gamma-secretase modulator,	aspartic endopeptidase activity, intramembrane cleaving	Nirogacestat(inhibitor), Esflurbiprofen(inhibitor), Tare nflurbil(inhibitor)
125 .	PTGDR	Q13258	CHEMBL4427	Prostanoid DP receptor antagonist,	prostaglandin D receptor activity , prostaglandin J receptor activity	Treprostinil (agonist), Setipiprant(antagonist), Asapiprant(antagonist)
126 .	PTGDR2	Q9Y5Y4	CHEMBL5071	G protein-coupled receptor 44 antagonist,	neuropeptide binding , prostaglandin D receptor activity, prostaglandin F receptor activity, prostaglandin J receptor activity	Setipiprantl (antagonist), Prostaglandin D2(agonist), Dinoprostone(agonist)
127 .	PTGER1	P34995	CHEMBL1811	Prostanoid EP1 receptor agonist, Prostanoid EP1 receptor antagonist	prostaglandin E receptor activity	Bimatoprost(agonist), Alprostadil(agonist), Carboprost tromethamine(agonist)
128 .	PTGER2	P43116	CHEMBL1881	Prostanoid EP2 receptor agonist	prostaglandin E receptor activity	Misoprostol(agonist), Alprostadil(agonist), Dinoprostone(agonist)
129 .	PTGER4	P35408	CHEMBL1836	Prostanoid EP4 receptor agonist, Prostanoid EP4	prostaglandin E receptor activity	Alprostadil(agonist), Dinoprostone(agonist), Grapiprant(antagonist)

				receptor antagonist,		
130 .	PTGES	O14684	CHEMBL5658	Bioactivity available	glutathione binding	glutathione binding, response to inflammatory stimuli
131 .	PTGFR	P43088	CHEMBL1987	Prostanoid FP receptor agonist	prostaglandin F receptor activity	Bimatoprost(agonist),Latanoprost(agonist),Travoprost(agonist)
132 .	PTGIR	P43119	CHEMBL1995	Prostanoid IP receptor agonist,	guanyl-nucleotide exchange factor activity	Epoprostenol,(agonist),Iloprost(agonist), Selexipag(agonist)
133 .	PTGS1	P23219	CHEMBL221	Cyclooxygenase-1 inhibitor	heme binding, peroxidase activity	Acetylsalicylic acid (inhibitor), Acetaminophen (inhibitor), Antipyrine(inhibitor)
134 .	PTGS2	P35354	CHEMBL230	Cyclooxygenase-2 inhibitor	enzyme binding, heme binding	NS-398 (inhibitor), Robenacoxib (inhibitor), SC-236 (inhibitor)
135 .	PTPN1	P18031	CHEMBL335	Bioactivity available	enzyme binding, ephrin receptor binding, protein kinase binding, protein tyrosine phosphatase activity, receptor tyrosine kinase binding, zinc ion binding	1,2,5-THIADIAZOLIDIN-3-ONE-1,1-DIOXIDE(inhibitor), 2-(Oxalyl-Amino)-Benzoic Acid(inhibitor)
136 .	PTPN11	Q06124	CHEMBL3864	Protein-tyrosine phosphatase 2C inhibitor	insulin receptor binding, non-membrane spanning protein tyrosine phosphatase activity, phosphoprotein phosphatase activity, protein tyrosine phosphatase activity	Dodecyltrimethylammonium (inhibitor), JAB-3068(inhibitor)
137 .	PTPN2	P17706	CHEMBL3807	Bioactivity available		
138 .	PTPN6	P29350	CHEMBL3166	Bioactivity available	cell adhesion molecule binding, phosphorylation-dependent protein binding, phosphotyrosine residue binding	Tiludronic acid (inhibitor, group drug=approved, vet_approved, withdrawn)
139 .	PTPRC	P08575	CHEMBL3243	Leukocyte common antigen binding agent		
140 .	PTPRF	P10586	CHEMBL3521	Bioactivity available		
141 .	QPCT	Q16769	CHEMBL4508	Bioactivity available	glutaminy-peptide cyclotransferase activity, zinc ion binding	Varoglutamstat(inhibitor), 1-benzylimidazole(-), Glutamine t-butyl ester(-)

142 .	RARA	P10276	CHEMBL205 5	Retinoic acid receptor alpha agonist	alpha-actinin binding, chromatin DNA binding, enzyme binding	Acitretin (agonist), Alitretinoin (agonist), Tazarotene(agonist)
143 .	RARB	P10826	CHEMBL200 8	Retinoic acid receptor beta agonist	DNA binding, zinc ion binding	Acitretin(agonist), Adapalene(agonist), Alitretinoin(agonist)
144 .	RARG	P13631	CHEMBL200 3	Retinoic acid receptor gamma agonist	DNA binding, zinc ion binding	Acitretin(agonist), Adapalene(agonist), Alitretinoin(agonist)
145 .	RBP4	P02753	CHEMBL310 0	Bioactivity available	molecular carrier activity, protein- containing complex binding, retinal binding, retinol binding	Tinlarebant (antagonist), Tinlarebant(binder)
146 .	ROCK1	Q13464	CHEMBL323 1	Bioactivity available	ATP binding, protein serine/ threonine kinase activity, zinc ion binding	Belumosudil (inhibitor), Netarsudil(inhibitor), Fasudil(inhibitor)
147 .	ROCK2	O75116	CHEMBL297 3	Rho-associated protein kinase 2 inhibitor	ATP binding, protein serine/threonine kinase activity, Rho- dependent protein serine/threonine kinase activity, structural molecule activity, zinc ion binding	Belumosudil (inhibitor), Netarsudil(inhibitor), Fasudil(inhibitor)
148 .	RORA	P35398	CHEMBL586 8	Bioactivity available	beta-catenin binding, angiogenesi s, cellular response to hypoxia, cellular response to interleukin-1	Cholesterol sulfate (-)
149 .	RORB	Q92753	CHEMBL309 1268	Bioactivity available	zinc ion binding	Melatonin (agonist)
150 .	RORC	P51449	CHEMBL174 1186	Nuclear receptor ROR-gamma antagonist	ligand-modulated transcription factor activity	Cintirorgon (agonist), GSK- 2981278(agonist)
151 .	RXRA	P19793	CHEMBL206 1	Retinoid X receptor alpha antagonist, Retinoid X receptor alpha modulator	DNA binding domain binding, DNA-binding transcription factor activity, DNA- binding transcription factor activity, RNA polymerase II- specific, double- stranded DNA binding	Acitretin(agonist), Adapalene(agonist), Alitretinoin(agonist)

152	RXRB	P28702	CHEMBL1870	Bioactivity available	chromatin DNA binding / zinc ion binding	Acitretin(agonist),Adapalene(agonist), Alitretinoin(agonist)
153	RXRG	P48443	CHEMBL2004	Bioactivity available	DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific, molecular condensate scaffold activity, nuclear receptor activity, nuclear steroid receptor activity	Acitretin(agonist),Adapalene(agonist), Alitretinoin(agonist)
154	SAE1	Q9UBE0	CHEMBL2095174	Bioactivity available	no result	
155	SCD	O00767	CHEMBL5555	Bioactivity available		
156	SERPINA6	P08185	CHEMBL2421	Bioactivity available	molecular carrier activity	Ciclesonide (binder), Alclometasone (binder), Zinc chloride (modulator)
157	SHBG	P04278	CHEMBL3305	Bioactivity available	androgen binding	Toremifene (inhibitor), Estriol (activator), Levonorgestrel (binder, inhibitor), Tamoxifen (inducer),
158	SIGMAR1	Q99720	CHEMBL287	Sigma opioid receptor modulator, Sigma opioid receptor agonist, Sigma opioid receptor antagonist,	G protein-coupled opioid receptor activity	Dextromethorphan (agonist), Pentazocine (agonist), Captodiamine (agonist)
159	SLC16A1	P53985	CHEMBL4360	Bioactivity available	carboxylic acid transmembrane transporter activity, identical protein binding, lactate, succinate transmembrane transporter activity	Pyruvic acid (-), Mersalyl (antagonist, drug group=experimental)
160	SLC22A12	Q96S37	CHEMBL6120	Solute carrier family 22 member 12 inhibitor,	PDZ domain binding, urate transmembrane transporter activity	Sulfinpyrazone (inhibitor), PF-05089771(inhibitor), Dotinurad(inhibitor)
161	SLC22A6	Q4U2R8	CHEMBL1641347	Solute carrier family 22 member 6 inhibitor,	chloride ion binding, organic anion transmembrane transporter activity, sodium-independent organic anion transmembrane transporter activity	Cefotaxime (inhibitor), Ceftriaxone (inhibitor), Probenecid (inhibitor)
162	SRD5A1	P18405	CHEMBL1787	Bioactivity available	amide binding, electron transfer	Levonorgestrel (inhibitor), Norgestrel(inhibitor), Dutasteride(inhibitor)

					activity, NADPH binding	
163 .	SRD5A2	P31213	CHEMBL1856	Steroid 5-alpha-reductase 2 inhibitor	3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase (NADP+) activity, 3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase activity, amide binding	Azelaic acid (inhibitor), Dutasteride(inhibitor), Finasteride(inhibitor)
164 .	TBXA2R	P21731	CHEMBL2069	Thromboxane A2 receptor antagonist, Thromboxane A2 receptor inhibitor,	guanyl-nucleotide exchange factor activity	Alprostadil(modulator), Cloprostenol(agonist), Fluprostenol(agonist)
165 .	TERT	O14746	CHEMBL2916	Telomerase reverse transcriptase inhibitor	identical protein binding, protein-folding chaperone binding, template-free RNA nucleotidyltransferase	Phenylpropanolamine (inhibitor), Zidovudine (inhibitor)
166 .	THRA	P10827	CHEMBL1860	Bioactivity available	chromatin DNA binding, DNA-binding transcription factor activity, DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific, general transcription initiation factor binding	Levothyroxine (agonist), Liothyronine(agonist), Liotrix(agonist)
167 .	THRB	P10828	CHEMBL1947	Thyroid hormone receptor beta-1 agonist,	chromatin DNA binding, DNA-binding transcription factor activity, DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific, nuclear receptor activity	Levothyroxine(agonist), Liothyronine(agonist), Liotrix(agonist)
168 .	TOP1	P11387	CHEMBL1781	DNA topoisomerase I inhibitor, DNA topoisomerase I stabiliser,	chromatin binding, chromatin DNA binding, DNA binding, protein-containing complex binding	Datopotamab deruxtecán (inhibitor),Irinotecan(inhibitor),Sacituzumab govitecan(inhibitor)
169 .	TOP2A	P11388	CHEMBL1806	DNA topoisomerase II alpha inhibitor,	ATP binding, chromatin binding, DNA binding, DNA binding, bending	Daunorubicin (inhibitor),Doxorubicin(inhibitor), Etoposide(inhibitor)

170 .	TRPV1	Q8NER 1	CHEMBL479 4	Vanilloid receptor opener, Vanilloid receptor agonist, Vanilloid receptor antagonist, Vanilloid receptor inhibitor,	ATP binding, calcium channel activity, phosphoprotein binding, transmembrane signaling receptor activity	(S)-camphor (agonist,activator), Capsaicin(agonist,regulator), Capsicum oleoresin(agonist/activator)
171 .	TTR	P02766	CHEMBL319 4	Transthyretin stabiliser	hormone binding, identical protein binding, molecular sequestering activity, protein-containing complex binding	Acoramidis (modulator), Inotersen (antisense oligonucleotide), Tafamidis (chaperone)
172 .	UGT2B7	P16662	CHEMBL437 0	Bioactivity available	glucuronosyltransferase activity	Diclofenac (substrate, TYPE=ENZYME), Etodolac (substrate, TYPE=ENZYME), Naproxen (Substrate, TYPE=ENZYME)
173 .	VDR	P11473	CHEMBL197 7	Vitamin D receptor agonist,	calcitriol binding, DNA binding, lithocholic acid binding, nuclear steroid receptor activity, zinc ion binding	Alfacalcidol (agonist), Calcifediol(agonist), Calcipotriol(antagonist)

7. Lampiran 7 (Dokumentasi Kegiatan Wawancara Dan Obsevasi Dengan Masyarakat Kabupaten Mojokerto)

