

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Network pharmacology adalah pendekatan komputasional yang didasarkan pada sistem biologis. Pendekatan ini memetakan hubungan antara berbagai komponen, target, dan jalur penyakit. Dengan cara ini, *network pharmacology* memungkinkan studi interaksi antara senyawa aktif, target protein, dan proses biologis yang menyeluruh. Metode ini sangat cocok untuk penyakit kompleks yang melibatkan banyak gen dan jalur penyakit. Selain itu, *network pharmacology* juga digunakan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif dari produk alami dan mengevaluasi efektivitasnya dalam mengobati berbagai penyakit. Didukung oleh basis data biomedis dan alat analisis jaringan, pendekatan ini dapat mengusulkan target kandidat kunci dan jalur dominan yang relevan untuk validasi lebih lanjut [1].

Diabetes Mellitus (DM) merupakan beban kesehatan global yang signifikan, dengan tingkat penyebarannya yang terus meningkat di seluruh dunia. Indonesia merupakan salah satu dari 38 negara dan wilayah di kawasan Pasifik Barat, di mana 589 juta orang di dunia menderita diabetes dan 215 juta orang di kawasan Pasifik Barat. Pada tahun 2050, angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 254 juta[2]. Pengelolaan DM seringkali menghadapi berbagai tantangan, yang mengakibatkan masalah seperti dampak jangka panjang, biaya tinggi, dan kepatuhan pasien yang kurang optimal terhadap pengobatan. Oleh karena itu, pencarian terapi alternatif dan pendukung yang aman dan efektif semakin mendapat perhatian.

Penggunaan tanaman herbal tradisional sebagai obat alternatif telah lama ada, termasuk di Indonesia. Penggunaan layanan kesehatan tradisional dan bahan herbal oleh masyarakat masih relatif luas. Namun, sediaan herbal umumnya mengandung berbagai metabolit sekunder dengan mekanisme aksi multi-target, sehingga mengungkap mekanisme molekuler seringkali menjadi tantangan jika hanya mengandalkan pendekatan farmakologi konvensional [3]. Dalam konteks kandidat antidiabetes, Temu Lawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dilaporkan mengandung senyawa seperti *xanthorrhizol* dan *curcuminoids* yang berpotensi memberikan efek antidiabetik dan antiinflamasi dalam berbagai model penelitian[4]. Bawang

Merah (*Allium ascalonicum*) juga banyak dibahas sebagai tanaman dengan potensi dalam pengelolaan diabetes, termasuk melalui kandungan fitokimia dan mekanisme terkait homeostasis glukosa[5]. Sementara itu, Kayu Putih (*Melaleuca cajuputi*) dikenal kaya akan *terpenoid* dan senyawa bioaktif lainnya; bukti ilmiah yang tersedia sebagian besar menekankan aktivitas antioksidan/biologisnya, yang relevan karena stres oksidatif merupakan komponen kunci dalam patogenesis komplikasi diabetes[6]. Namun, hubungan kausal antara senyawa aktif ketiga tanaman ini dan target protein DM masih memerlukan pemetaan sistematis untuk menghasilkan hipotesis mekanistik yang kuat.

Analisis jaringan dalam studi farmakologi umumnya menggunakan jaringan *protein-protein interaction* (PPI) untuk mengidentifikasi target yang paling penting. Salah satu metode umum adalah mengukur sentralitas, suatu ukuran yang digunakan untuk menilai pentingnya suatu simpul dalam jaringan. Dalam jaringan PPI, *degree centrality* mewakili jumlah koneksi/interaksi suatu protein, sementara *betweenness centrality* menilai seberapa sering suatu simpul dilalui oleh jalur terpendek, sehingga menunjukkan perannya sebagai “penghubung” untuk aliran informasi jaringan[3]. Protein dengan nilai sentralitas tinggi sering dianggap sebagai kandidat target kunci karena memiliki potensi untuk mempengaruhi stabilitas jaringan dan regulasi lintas jalur[3]. Biasanya, beberapa ukuran sentralitas klasik seperti *Degree*, *Closeness*, *Betweenness*, dan *eigenvector centralities* telah digunakan untuk mengidentifikasi simpul yang berpengaruh dalam jaringan biologis [7].

Berdasarkan pengantar ini, studi ini menggunakan pendekatan farmakologi jaringan untuk mengidentifikasi hubungan antara senyawa aktif dari Temu Lawak (*Curcuma xanthorrhiza*), Bawang Merah (*Allium ascalonicum*), dan Kayu Putih (*Melaleuca cajuputi*) dengan target yang terkait dengan DM. Selain itu, algoritma sentralitas digunakan untuk menentukan target protein paling berpengaruh dalam jaringan *protein-protein interaction* (PPI). Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme aksi berbasis jaringan dan menjadi dasar untuk pengujian lebih lanjut melalui eksperimen *in silico* atau uji biologis.

1.2 Rumusan Masalah

Dalam menghadapi tantangan kesehatan global yang sangat besar akibat penyakit *Diabetes Mellitus* (DM), penelitian ini menggunakan pendekatan farmakologi jaringan untuk meneliti kemungkinan manfaat tiga tanaman obat tradisional Indonesia. Karena pengobatan diabetes secara konvensional masih memiliki keterbatasan dan karena obat herbal mempunyai sifat yang kompleks serta bekerja pada beberapa target sekaligus, dibutuhkan pendekatan dari bidang biologi sistem agar dapat menjelaskan bagaimana tanaman-tanaman tersebut dapat memengaruhi proses penyakit diabetes secara efektif. Penelitian ini bertujuan untuk menjawab rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis jaringan farmakologis yang memperhitungkan pentingnya protein dapat secara efektif menemukan target protein dan senyawa bioaktif yang paling relevan dari tanaman antidiabetes tradisional?
2. Senyawa bioaktif manakah dari Temu Lawak, Kayu Putih, dan Bawang Merah yang muncul paling sering dan memiliki ikatan terkuat terhadap berbagai reseptor yang terkait dengan diabetes?
3. Bagaimana hubungan algoritma pengukuran pentingnya protein *centrality* (*degree*, *betweenness*, *closeness*, dan *eigenvector*) dengan *molecular docking* dapat memberikan metode yang sistematis untuk menentukan senyawa antidiabetes dari tanaman?
4. Seberapa efektif pendekatan komputasional ini secara sistematis dalam menyaring target protein dan senyawa aktif untuk menghasilkan kandidat yang fokus untuk dikembangkan lebih lanjut?

1.3 Batasan Permasalahan

Meskipun penelitian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang mendalam mengenai potensi antidiabetes dari tanaman obat terpilih melalui pendekatan *network pharmacology*, beberapa batasan harus diperhatikan agar penelitian tetap fokus dan dapat diterima secara ilmiah. Berikut adalah batasan yang menentukan cakupan dan hambatan dalam penelitian ini, yang melibatkan sifat komputasional dari pendekatan yang digunakan serta kebutuhan akan pengujian eksperimental lebih lanjut terhadap temuan-temuan yang diperoleh:

1. Penelitian ini hanya mencakup analisis komputasional terhadap senyawa bioaktif yang terdapat pada Temu Lawak (*Curcuma xanthorrhiza*), Bawang Merah (*Allium ascalonicum*), dan Kayu Putih (*Melaleuca cajuputi*).
2. Penelitian ini hanya fokus pada pendekatan *network pharmacology* yang menggunakan algoritma *centrality* untuk mengidentifikasi mekanisme antidiabetes yang mungkin terjadi.
3. Penelitian ini menggunakan basis data yang sudah ada mengenai senyawa fitokimia dan target protein tanpa melakukan pengujian eksperimental baru untuk memvalidasi temuan-temuan tersebut.
4. Analisis dalam penelitian ini secara khusus mempertimbangkan patofisiologi *diabetes mellitus* (DM) serta mekanisme molekuler yang terkait dengannya.
5. Sifat farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi telah dipertimbangkan, tetapi tidak diverifikasi melalui eksperimen yang dilakukan dalam penelitian ini.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan secara terstruktur dan sistematis untuk mengeksplorasi potensi khasiat antidiabetes dari tiga tanaman obat tradisional yaitu temu lawak, kayu putih, dan bawang merah melalui pendekatan farmakologi jaringan. Pendekatan ini menggunakan metode komputasional untuk mengungkap mekanisme kerja dasar dari tanaman tersebut. Dengan menerapkan pendekatan bioinformatika serta algoritma *centrality*, penelitian ini bertujuan untuk menghubungkan antara pengetahuan yang telah ada dalam tradisi dengan pemahaman ilmiah modern, yang kemungkinan besar dapat menghasilkan wawasan baru dalam pengobatan diabetes. Tujuan spesifik dari penelitian ini meliputi:

1. Mengidentifikasi serta menguraikan senyawa bioaktif penting dalam temu lawak, kayu putih, dan bawang merah yang menunjukkan kemampuan antidiabetes yang signifikan melalui analisis *network pharmacology*.
2. Menggunakan dan mengevaluasi beberapa jenis algoritma *centrality* untuk menentukan prioritas senyawa bioaktif serta target protein mereka dalam jaringan biologis yang terkait dengan diabetes.

3. Mengungkap mekanisme molekuler dan jalur sinyal yang berpotensi menyebabkan efek antidiabetes dari ketiga tanaman tersebut.
4. Membandingkan jaringan senyawa-target dari ketiga tanaman tersebut untuk mengidentifikasi mekanisme kerja masing-masing serta kemungkinan kerja bersama dalam pengelolaan diabetes.
5. Memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan pendekatan fitofarmasi yang rasional, menggunakan tanaman obat tradisional ini dalam pengobatan diabetes.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat yang beragam dalam berbagai bidang seperti ilmiah, klinis, serta publik. Selain itu, penelitian ini juga diharapkan berkontribusi secara signifikan terhadap pengelolaan penyakit diabetes dan penelitian terkait produk alami. Dengan menerapkan prinsip *network pharmacology*, penelitian ini bertujuan untuk memahami secara mendalam manfaat yang dimiliki oleh tanaman obat tradisional. Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh wawasan yang bernilai tinggi, yang memiliki dampak luas dalam sektor kesehatan, penelitian, industri, serta pembentukan kebijakan. Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa bidang berikut:

1.5.1 Manfaat Teoritis

- Meningkatkan pemahaman tentang mekanisme molekuler tanaman obat tradisional dalam penanganan diabetes
- Mengembangkan metode yang lebih baik dalam penerapan *network pharmacology* pada penelitian produk alami
- Menyediakan wawasan yang lebih dalam mengenai pendekatan terapeutik multi-target untuk penyakit metabolik yang kompleks

1.5.2 Manfaat Praktis

- Mengidentifikasi senyawa bioaktif yang memiliki potensi tinggi sebagai kandidat utama dalam pengembangan obat antidiabetes

- Memvalidasi secara ilmiah penggunaan ketiga tanaman obat tersebut dalam pengobatan diabetes
- Memberikan panduan untuk pengembangan formulasi herbal yang standar dengan efektivitas terapeutik optimal
- Menyediakan informasi bagi tenaga kesehatan mengenai kemungkinan integrasi tanaman dalam protokol pengelolaan diabetes
- Memberikan dukungan bagi industri farmasi dalam pengembangan produk antidiabetes baru dari sumber alami

1.5.3 Manfaat Kebijakan

- Memberikan dasar bukti bagi pembuat kebijakan dalam mengembangkan regulasi terkait obat tradisional
- Berkontribusi terhadap pelestarian dan penggunaan berkelanjutan keanekaragaman hayati tanaman obat
- Mendorong penelitian terhadap tanaman obat lokal sebagai sumber daya kesehatan bernilai tinggi di Indonesia

1.6 Sistematika Penulisan

Berisikan uraian singkat mengenai struktur isi penulisan laporan penelitian, dimulai dari Pendahuluan hingga Simpulan dan Saran. Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

• Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini berisi latar belakang penelitian, perumusan masalah, batasan penelitian, tujuan penelitian, serta manfaat penelitian. Bab ini memberikan gambaran mengenai epidemi diabetes di seluruh dunia, tantangan dalam pengobatan konvensional, serta potensi dari tiga tanaman tradisional, yaitu temu lawak, kayu putih, dan bawang merah dalam mengatasi diabetes. Selain itu, bab ini juga menjelaskan alasan penerapan pendekatan *network pharmacology* untuk memahami mekanisme manfaat dari ketiga tanaman tersebut.

- Bab 2 LANDASAN TEORI

Bab ini menyajikan tinjauan menyeluruh terkait literatur yang relevan mengenai patofisiologi *diabetes mellitus*, penggunaan tanaman obat tradisional dalam pengelolaan diabetes, aspek kimia tumbuhan serta penggunaan tradisional dari tiga tanaman yang dipilih, prinsip dasar *farmakologi jaringan*, serta algoritma sentralitas. Bab ini membentuk kerangka teoretis penelitian dan mengidentifikasi celah dalam pengetahuan yang ada.

- Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan desain penelitian, metode pengumpulan data, serta prosedur analisis yang digunakan dalam studi ini. Bab ini juga menjelaskan pendekatan komputasional untuk identifikasi senyawa aktif, prediksi target, konstruksi jaringan interaksi, analisis sentralitas, serta analisis *pathway enrichment*. Selain itu, bab ini menjelaskan perangkat lunak, basis data, serta metode statistik yang digunakan dalam proses analisis data.

- Bab 4 HASIL DAN DISKUSI

Bab ini menyajikan hasil dari analisis *network pharmacology*, termasuk senyawa bioaktif yang teridentifikasi, target protein yang diprediksi, jaringan senyawa-target, hasil analisis *pathway enrichment*, serta hasil perbandingan ketiga tanaman obat tersebut. Pembahasan dalam bab ini menafsirkan temuan-temuan tersebut dalam konteks patofisiologi diabetes, mengevaluasi signifikansi mekanisme yang ditemukan, serta membandingkan hasil dengan referensi yang ada.

- Bab 5 SIMPULAN DAN SARAN

Bab ini merangkum temuan utama penelitian, menyimpulkan potensi antidiabetes serta mekanisme dari ketiga tanaman yang diteliti, mengakui keterbatasan penelitian, serta memberikan rekomendasi untuk penelitian lanjutan, aplikasi potensial dalam pengembangan terapi tumbuhan, serta pertimbangan dalam kebijakan pengobatan tradisional.