

BAB 2

LANDASAN TEORI

Bab ini menjelaskan dasar teori yang mendukung analisis farmakologi jaringan berbasis tanaman obat tradisional untuk pengelolaan *Diabetes Mellitus* Tipe 1. Tinjauan literatur dalam bab ini mengikuti jalur sistematis yang mulai dari patofisiologi kompleks diabetes hingga mekanisme molekuler terapi yang berasal dari tanaman, yang berakhir dengan pendekatan metodologi komputasional yang digunakan dalam penelitian ini. Pembahasan dimulai dengan menjelaskan *Diabetes Mellitus* Tipe 1 sebagai gangguan autoimun yang kompleks dan multifaset, dilanjutkan dengan membahas potensi terapeutik tanaman obat, prinsip dasar farmakologi jaringan, algoritma sentralitas untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif utama, serta pendekatan *molecular docking* untuk memvalidasi interaksi antara senyawa dan target. Kerangka teori yang komprehensif ini membentuk dasar ilmiah untuk menerapkan pendekatan biologi sistem dalam memahami bagaimana Temu lawak, kayu putih, dan bawang merah dapat secara bersama-sama memodulasi jaringan molekuler yang terlibat dalam proses penyebab penyakit diabetes, sekaligus memberikan dasar konseptual untuk analisis komputasional yang akan dibahas dalam bab berikutnya.

2.1 *Diabetes Mellitus*

2.1.1 Pengertian *Diabetes Mellitus*

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolismik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemia) karena gangguan dalam pengeluaran insulin, fungsi insulin, atau kedua hal tersebut. Kondisi ini berpotensi menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh dalam jangka waktu yang lama, terutama pada jantung, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah. [8].

2.1.2 *Diabetes Mellitus* Tipe 1

Diabetes Mellitus Tipe 1 (DM Tipe 1) adalah bentuk diabetes yang disebabkan oleh kerusakan autoimun pada sel β pankreas, yang berperan dalam produksi insulin. Akibatnya, terjadi defisiensi insulin absolut, sehingga tubuh tidak mampu mengatur kadar glukosa darah secara efektif.

Kerusakan autoimun ini biasanya dimediasi oleh *limfosit T* yang menyerang antigen pada sel β pankreas, seperti insulin, GAD65 (*glutamic acid decarboxylase 65*), IA-2 (*islet antigen-2*), dan ZnT8 (*zinc transporter 8*). Respon imun tersebut menyebabkan hancurnya sel β pankreas secara bertahap hingga akhirnya produksi insulin menurun drastis [9].

2.2 Tanaman Herbal Potensial sebagai Antidiabetes

Penggunaan tanaman obat dalam terapi diabetes sudah dikenal sejak dahulu, terutama karena adanya kandungan senyawa bioaktif yang bermanfaat. Tiga tanaman herbal yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Temu Lawak (*Curcuma xanthorrhiza*)
2. Kayu Putih (*Melaleuca cajuputi*)
3. Bawang Merah (*Allium ascalonicum*)

2.3 Pendekatan Network Pharmacology

Network pharmacology adalah pendekatan komputasional yang menggabungkan bidang-bidang seperti biologi sistem, bioinformatika, dan farmakologi untuk mempelajari interaksi yang rumit antara senyawa bioaktif, protein target, serta jalur biologis [10]. Pendekatan ini sangat sesuai untuk mengatasi penyakit kompleks seperti *diabetes melitus* Tipe 1, karena penyakit ini melibatkan sejumlah besar gen dan mekanisme imunologis yang saling berkaitan. Analisis dilakukan dengan cara sebagai berikut:

1. Membuat jaringan interaksi antara senyawa, target, dan penyakit (*compound–target–disease network*).
2. Menggunakan analisis *centrality* untuk mengidentifikasi protein yang memiliki peran paling penting dalam jaringan tersebut.
3. Menggunakan algoritma *skyline query* untuk menentukan protein yang terbaik.

2.4 Analisis *Centrality*

Analisis *centrality* dilakukan menggunakan *Python*. Dalam analisis ini, terdapat empat ukuran *centrality* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *degree*, *betweenness*, *closeness*, dan *eigenvector centrality*. Beberapa metrik sentralitas digunakan karena definisi “*important nodes*” dalam jaringan dapat bervariasi tergantung pada metrik yang digunakan dan tergantung pada struktur jaringannya. Hal ini memungkinkan pemilihan “*important nodes*” yang lebih komprehensif dan akurat[7].

2.5 Konsep *Skyline Query*

Skyline query adalah metode dalam *multi-criteria decision analysis* yang digunakan untuk memilih objek terbaik berdasarkan beberapa kriteria secara bersamaan. Dalam konteks penelitian ini, metode ini digunakan untuk mengidentifikasi objek yang dominan di antara berbagai alternatif yang ada. Metode ini memungkinkan pemilihan berdasarkan beberapa kriteria tanpa memberikan bobot tunggal untuk menggabungkan semua metrik, dan sering digunakan dalam pemrosesan data multidimensi untuk mengidentifikasi kandidat terbaik[11].

2.6 *Molecular Docking* dalam Interaksi Senyawa-Target

Molecular docking dilakukan untuk mensimulasikan interaksi yang mungkin terjadi antara ligan dan protein target utama. Metode ini memberikan validasi krusial untuk prediksi interaksi senyawa target yang dihasilkan melalui pendekatan farmakologi jaringan[12].

2.7 Integrasi Analisis Jaringan

Pendekatan yang terintegrasi ini menggabungkan perspektif dari tingkat sistem dalam *network pharmacology* dengan detail pada tingkat molekuler dalam desain obat berbasis struktur, sehingga memberikan pemahaman yang lengkap tentang cara tanaman obat tradisional dapat memberikan efek terapeutik pada diabetes tipe 1 melalui interaksi molekuler spesifik dengan target yang berkaitan dengan penyakit tersebut. Gabungan antara analisis sentralitas dan *Molecular docking* memudahkan identifikasi serta validasi secara sistematis senyawa bioaktif yang paling berpotensi

dalam ekstrak tanaman kompleks, sehingga mendukung pengembangan terapi berbasis tanaman secara rasional untuk pengelolaan diabetes tipe 1.

