

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya. Penyakit ini menjadi salah satu masalah kesehatan global utama karena prevalensinya yang terus meningkat, serta kontribusinya yang signifikan terhadap beban ekonomi dan penurunan kualitas hidup pasien [1]. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) [2], di kawasan Asia, khususnya Indonesia, sebanyak 18,69 juta individu menderita DM pada tahun 2020. Jumlah tersebut meningkat sekitar 780.000 kasus pada tahun 2021, sehingga total penderita DM di Indonesia mencapai 19,47 juta jiwa [3].

Penelitian-penelitian sebelumnya yang berbasis tanaman herbal menunjukkan bahwa pengobatan tradisional memiliki potensi yang signifikan dalam terapi diabetes. Sebagai contoh, penelitian oleh [4] menganalisis komponen bioaktif daun murbei, yang merupakan tanaman herbal tradisional Tiongkok, untuk pengobatan diabetes menggunakan pendekatan farmakologi jaringan (network pharmacology). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pendekatan ini sangat relevan dalam mengungkap mekanisme multi-komponen dan multi-target yang mendasari penyakit kompleks seperti DM.

Indonesia memiliki keanekaragaman tanaman obat yang sangat melimpah; di antaranya yang dikaji dalam penelitian ini adalah jahe mangga (*Curcuma amada* Roxb.), kunyit (*Curcuma longa*), dan bawang merah (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*). *Curcuma amada* telah diteliti sebelumnya dalam konteks penyakit lain, seperti kanker prostat, di mana ekstrak fitokimianya dievaluasi terhadap potensi antikanker [5]. Demikian pula, *Curcuma longa* telah banyak diteliti dalam kaitannya dengan kanker prostat; sebuah studi *in silico* melaporkan proses penyaringan terhadap 43 senyawa bioaktif yang berasal dari kunyit [6]. Selain temu mangga dan kunyit, *Allium cepa* L. var. *aggregatum* juga dilaporkan memiliki potensi farmakologis yang luas. Tinjauan pustaka yang dipublikasikan dalam jurnal *VitaMedica* menyimpulkan bahwa bawang merah mengandung senyawa bioaktif utama seperti kuersetin, flavonoid, saponin, dan senyawa yang mengandung sulfur, yang berpotensi bertindak sebagai imunomodulator—meningkatkan aktivitas

fagositik serta merangsang proliferasi sel imun—dan menunjukkan aktivitas antikanker melalui mekanisme penghambatan siklus sel dan induksi apoptosis pada berbagai jenis sel kanker [7].

Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa farmakologi jaringan memainkan peran penting dalam biologi sistem dengan memungkinkan konstruksi jaringan multilapis yang secara sistematis menjelaskan mekanisme kerja terapeutik yang bersifat multi-komponen dan multi-target. Pendekatan ini menjembatani kesenjangan antara teori pengobatan tradisional dan penelitian farmakologi modern melalui integrasi data senyawa, target molekuler, dan jalur biologis. Farmakologi jaringan telah banyak diterapkan untuk mengidentifikasi dasar material dari efikasi obat, mengungkap mekanisme aksi, serta mengevaluasi toksisitas, keamanan, dan pengembangan obat secara holistik [8]. Dalam konteks ini, farmakologi jaringan merupakan pendekatan yang sangat relevan untuk mengkaji DM karena mempertimbangkan interaksi multi-senyawa–multi-target–multi-jalur dalam kerangka biologi sistem, dibandingkan dengan paradigma konvensional “satu obat–satu target”.

Sejalan dengan pendekatan farmakologi jaringan, analisis interaksi obat–target (drug–target interaction, DTI) merupakan komponen kunci dalam memahami bagaimana senyawa bioaktif berinteraksi dengan target molekuler yang terlibat dalam patogenesis Diabetes Mellitus. DTI merepresentasikan hubungan fungsional antara senyawa dan protein target yang membentuk jaringan kompleks, di mana target-target tersebut tidak bekerja secara independen, melainkan saling terhubung dalam sistem biologis yang dinamis. Oleh karena itu, analisis topologi jaringan diperlukan untuk mengidentifikasi target sentral yang memiliki peran strategis dalam jaringan yang terkait dengan penyakit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana analisis jaringan farmakologis yang menggabungkan pengukuran pentingnya protein (centrality) dapat secara efektif mengidentifikasi target protein dan senyawa bioaktif yang paling relevan dari tanaman antidiabetes tradisional?
2. Senyawa bioaktif mana dari Jahe Mangga, Kunyit, Bawang Merah yang

menunjukkan frekuensi kemunculan tertinggi dan afinitas ikatan terkuat di berbagai reseptor terkait diabetes?

3. Bagaimana integrasi algoritma centrality (degree, betweenness, closeness, dan eigenvektor) dengan molecular docking dapat menyediakan metodologi sistematis untuk memprioritaskan senyawa antidiabetes yang berasal dari tumbuhan?

### **1.3 Batasan Permasalahan**

Meskipun penelitian ini bertujuan memberikan pemahaman yang lengkap mengenai potensi antidiabetes dari beberapa tanaman obat melalui pendekatan farmakologi jaringan, beberapa batasan perlu ditetapkan agar penelitian tetap fokus dan dapat dilaksanakan. Berikut ini adalah batasan-batasan yang menentukan cakupan dan tantangan dalam penelitian ini, dengan memperhatikan sifat komputasional dari pendekatan yang digunakan serta kebutuhan akan validasi eksperimental lebih lanjut terhadap hasil yang diperoleh :

1. Objek penelitian dibatasi pada tiga tanaman herbal yaitu Jahe Mangga (*Curcuma mangga*), Kunyit (*Curcuma longa*), dan Bawang Merah (*Allium cepa*) yang dikenal memiliki aktivitas biologis potensial terhadap diabetes mellitus berdasarkan literatur sebelumnya.
2. Data senyawa bioaktif diperoleh dari basis data publik seperti UniProt, dan PubChem, dan tidak dilakukan isolasi senyawa secara eksperimental di laboratorium.
3. Protein target diabetes yang digunakan dalam analisis dibatasi pada data hasil penelusuran dari database OMIM [9], GeneCards [10], UniProt [11], dan MalaCards [12] sehingga tidak mencakup validasi biologis melalui uji in vitro atau in vivo.
4. Analisis jaringan interaksi senyawa–target–penyakit dilakukan menggunakan perhitungan empat parameter utama centrality, yaitu Degree, Betweenness, Closeness, dan Eigenvector Centrality.
5. Metode Skyline Query digunakan untuk seleksi multi-kriteria terhadap senyawa bioaktif terbaik.

6. Penelitian ini berfokus pada pendekatan *in silico* (komputasional) dan tidak mencakup uji eksperimental biologis, farmakokinetik, atau toksisitas pada hewan maupun manusia.
7. Semua analisis difokuskan pada diabetes mellitus tipe 1, karena tipe ini paling umum dan memiliki keterkaitan erat dengan mekanisme resistensi insulin yang dapat ditargetkan oleh senyawa bioaktif herbal.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan mengidentifikasi potensi antidiabetes dari senyawa bioaktif yang terkandung dalam Jahe Mangga (*Curcuma amada*) [5], Kunyit (*Curcuma longa*) [6], dan Bawang Merah (*Allium cepa*) [7] menggunakan pendekatan farmakologi jaringan (*network pharmacology*). Secara khusus, tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Membangun jaringan interaksi senyawa–target protein–penyakit (*compound–target–disease network*) untuk memahami hubungan kompleks antara komponen bioaktif dari ketiga tanaman herbal dengan protein target yang berperan dalam patogenesis diabetes mellitus.
2. Menentukan protein kunci (*hub genes*) yang berpotensi menjadi target utama terapi antidiabetes berdasarkan hasil analisis keempat parameter centrality tersebut.
3. Menerapkan metode Skyline Query untuk menyaring dan memilih senyawa bioaktif terbaik.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat dari penelitian ini secara praktis sebagai berikut :

1. Memberikan informasi awal bagi peneliti dan industri farmasi mengenai senyawa bioaktif dari Jahe Mangga, Kunyit, dan Bawang Merah yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes alami.
2. Dapat digunakan oleh peneliti farmasi, bioteknologi, maupun akademisi sebagai dasar untuk melakukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* atau *in vivo* terhadap senyawa terpilih.

3. Mendukung pemanfaatan sumber daya alam Indonesia, khususnya tanaman obat tradisional, sebagai alternatif terapi komplementer yang berbasis bukti ilmiah.

## **1.6 Sistematika Penulisan**

Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

- **Bab 1 PENDAHULUAN**

Bab ini membahas latar belakang penelitian, perumusan masalah, batasan penelitian, tujuan penelitian, serta manfaat penelitian. Bab ini juga memperkenalkan situasi epidemi diabetes secara global, kesulitan dalam pengobatan konvensional, dan kemungkinan manfaat tanaman tradisional seperti jahe mangga, kunyit, bawang merah sebagai bahan antidiabetes. Selain itu, bab ini menjelaskan alasan dilakukannya pendekatan farmakologi jaringan untuk memahami mekanisme kerja dari tanaman-tanaman tersebut.

- **Bab 2 LANDASAN TEORI**

Bab ini memberikan tinjauan menyeluruh mengenai literatur yang berkaitan dengan patofisiologi diabetes mellitus, penggunaan tanaman obat tradisional dalam manajemen penyakit diabetes, studi fitokimia, prinsip farmakologi jaringan, serta konsep algoritma centralitas. Bab ini membentuk kerangka teoretis yang mendukung penelitian lebih lanjut serta mengungkapkan kekurangan dalam pemahaman yang ada saat ini.

- **Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN**

Bab ini berisi uraian mengenai desain penelitian, metode pengumpulan data, serta prosedur analisis yang digunakan dalam studi ini. Selain itu, bab ini juga menjelaskan pendekatan komputasional dalam hal identifikasi senyawa, prediksi target, pembentukan jaringan, penghitungan sentralitas, serta analisis pengayaan pathway. Bab ini juga menggambarkan perangkat lunak, basis data, dan metode statistik yang dipergunakan dalam proses analisis data.

- **Bab 4 HASIL DAN DISKUSI**

Bab ini menjelaskan hasil dari analisis farmakologi jaringan, mencakup senyawa bioaktif yang ditemukan, target protein yang diprediksi, hubungan senyawa dengan jaringan target, hasil pengayaan jalur biologis, serta hasil perbandingan dari ketiga tanaman obat tersebut. Pembahasan ini

menjelaskan temuan-temuan tersebut dalam konteks patofisiologi diabetes, menilai kepentingan mekanisme yang ditemukan, serta membandingkan hasil dengan penelitian yang sudah ada.

- Bab 5 SIMPULAN DAN SARAN

Bab ini membahas secara singkat hasil utama penelitian, menyimpulkan kemampuan antidiabetes dan mekanisme kerja tanaman yang diteliti, mengakui keterbatasan yang ada, serta memberikan saran untuk penelitian lanjutan, potensi penggunaan dalam pengembangan terapi tumbuhan, serta pertimbangan kebijakan terkait pengobatan tradisional.

