

BAB 2

LANDASAN TEORI

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolismik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang pada berbagai organ, terutama jantung, ginjal, saraf, dan pembuluh darah. [1]

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 [13].

2.2 Tanaman Herbal Potensial sebagai Agen Antidiabetes

Penggunaan tanaman obat untuk terapi diabetes telah dikenal sejak lama, terutama karena kandungan senyawa bioaktif. Menurut IJAH Analytics [14] website *database* untuk tumbuhan khas Indonesia, dan KNaPSaCK [15] website *database* untuk tumbuhan yang lebih global, tanaman yang dapat digunakan sebagai agent antidiabetes dalam penelitian ini adalah :

1. Jahe Mangga (*Curcuma mangga*)
2. Kunyit (*Curcuma Longa*)
3. Bawang Merah (*Allium cepa*)

2.3 Pendekatan Network Pharmacology

Network Pharmacology merupakan pendekatan komputasional yang memadukan biologi sistem, bioinformatika, dan farmakologi untuk memahami interaksi kompleks antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis [8]. Pendekatan ini sangat relevan untuk penyakit kompleks seperti DM Tipe 1 karena melibatkan banyak gen dan mekanisme imunologis yang saling berhubungan. Pencarian senyawa bioaktif yang baik pada tumbuhan menggunakan SwissADMe [16, 17], dan Molsoft [18], pencarian keseluruhan senyawa juga dibantu menggunakan SwissTargetPrediction [19, 20]. Penggunaan senyawa untuk penyakit dicari menggunakan *database* RCSB [21].

Analisis dilakukan dengan :

1. Menyusun jaringan interaksi senyawa–target–penyakit (compound–target–disease network) dengan menggunakan STRING V12.0 [22].
2. Penghapusan data duplikasi menggunakan venny [23].
3. Menggunakan analisis centrality untuk menemukan protein yang paling berperan penting dalam jaringan tersebut.
4. Menggunakan algoritma skyline query untuk menentukkan protein terbaik.

2.4 Analisis Centrality dalam Network Pharmacology

Penggunaan centrality menjadi penting karena dapat membantu mengidentifikasi aktor-aktor yang memiliki peran kunci dalam struktur jaringan. Peran ini tidak hanya ditentukan oleh jumlah koneksi yang dimiliki suatu node, tetapi juga oleh pengaruh strukturalnya, seperti kemampuannya dalam menghubungkan node lain, menjangkau node secara efisien, atau keterkaitannya dengan node lain yang memiliki tingkat kepentingan tinggi. Dengan kata lain, analisis centrality mampu mengungkap hierarki dan struktur fungsional suatu jaringan, yang sangat relevan dalam mempelajari fenomena seperti penyebaran informasi, interaksi sosial, maupun dinamika sistem kompleks lainnya [24]. 4 centrality yang digunakan adalah :

1. Degree Centrality – mengukur jumlah koneksi langsung suatu node. Semakin tinggi nilai degree, semakin besar kemungkinan protein tersebut berperan

penting dalam interaksi biologis [25].

2. Betweenness Centrality – menunjukkan seberapa sering suatu node menjadi penghubung jalur antar-node lain. Protein dengan nilai tinggi sering kali menjadi pengatur utama (key mediator) [25].
3. Closeness Centrality – menggambarkan kemampuan suatu node untuk menjangkau node lain dalam jaringan secara efisien [25].
4. Eigenvector Centrality – menilai pengaruh global suatu node berdasarkan koneksi dengan node penting lainnya [25].

Kombinasi keempat parameter ini membantu dalam mengidentifikasi hub genes yang berperan penting dalam regulasi proses imun dan metabolisme pada DM Tipe 1.

2.5 Konsep Skyline Query dalam Seleksi Senyawa Potensial

Skyline Query merupakan metode dalam multi-criteria decision analysis yang digunakan untuk memilih objek terbaik berdasarkan beberapa kriteria secara bersamaan. Dalam konteks penelitian ini, Skyline Query digunakan untuk menyaring senyawa bioaktif paling potensial berdasarkan dari nilai keempat *centrality*.

2.6 Integrasi Analisis Jaringan dan Skyline Query

Integrasi antara network pharmacology dan skyline query memungkinkan proses penemuan kandidat senyawa bioaktif yang lebih sistematis dan efisien. Langkah-langkah umum meliputi :

1. Identifikasi senyawa dari tanaman herbal.
2. Pemetaan protein target terkait DM Tipe 1.
3. Pembuatan jaringan interaksi senyawa–target.
4. Perhitungan centrality untuk menemukan target kunci.
5. Penerapan skyline query untuk memilih senyawa terbaik berdasarkan hasil evaluasi multi-kriteria.

Pendekatan ini memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk mengungkap mekanisme kerja senyawa herbal terhadap DM Tipe 1 secara komprehensif.

2.7 Molecular Docking dan Visualisasi

Docking dibantu dengan penggunaan perangkat lunak, persiapan docking diperlukannya reseptor dan ligand. Pembuatan reseptor dan ligand menggunakan perangkat lunak AutoDockTools [26], dan OpenBABEL GUI [27]. Selain persiapan docking, docking sendiri menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina versi 1.2.7 [28]. Hasil dari docking menggunakan AutoDock Vina versi 1.2.7 kemudian akan di visualisasikan menggunakan perangkat lunak PyMol [29] untuk hasil 3 Dimensi, dan untuk visualisasi hasil 2 Dimensi menggunakan LigPlot + [30]

