

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pada tahun 2021, prevalensi Diabetes Mellitus (DM) terus meningkat, dengan 537 juta orang dewasa (usia 20-79) yang hidup dengan diabetes, dan diperkirakan mencapai 783 juta pada tahun 2045, menurut data dari *International Diabetes Federation* (IDF) [1]. Kondisi ini terus memburuk pada tahun 2022, dengan data terbaru menunjukkan bahwa jumlah total orang dewasa dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 di seluruh dunia melebihi 828 juta orang, meningkat 54,2% dibandingkan data tahun 2021 [2]. Di Indonesia, prevalensi DM mencapai 10,7 juta kasus pada tahun 2021, menempatkan Indonesia di peringkat kelima dunia hal jumlah penderita diabetes [3]. Indonesia mengalami peningkatan yang sangat signifikan, dengan jumlah orang dewasa yang menderita diabetes mencapai sekitar 25 juta pada tahun 2022, peningkatan drastis sebesar 133,6% dari tahun sebelumnya, dengan usia pasien diabetes yang semakin muda dan peningkatan utama terjadi di negara-negara berkembang [4]. DM berkontribusi secara signifikan terhadap penyakit metabolismik kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua, menjadikan kondisi ini sebagai tantangan kesehatan global yang memerlukan perhatian serius [5].

Dalam beberapa tahun terakhir, DM telah muncul sebagai salah satu tantangan kesehatan global yang paling mendesak, berdampak signifikan pada sistem kesehatan publik di seluruh dunia akibat patofisiologi yang kompleks dan komplikasi yang multifaset [6]. Pendekatan pengobatan DM konvensional saat ini menghadapi berbagai keterbatasan, termasuk efek samping yang signifikan, biaya terapi yang tinggi, dan pengelolaan yang tidak memadai terhadap gangguan metabolismik yang kompleks pada penyakit ini [7]. Tantangan-tantangan ini telah mendorong eksplorasi pendekatan terapeutik alternatif, terutama penelitian terhadap tumbuhan obat tradisional yang telah menunjukkan efektivitas empiris di berbagai sistem etnofarmakologi [8].

Indonesia memiliki kekayaan biodiversitas tumbuhan herbal yang luar biasa dengan lebih dari 30.000 spesies tumbuhan, di mana sekitar 7.000 spesies di antaranya diketahui memiliki sifat obat tradisional. Berbagai tumbuhan

herbal Indonesia telah digunakan secara empiris untuk mengobati DM dalam sistem pengobatan tradisional, seperti sambiloto (*Andrographis paniculata*), pare (*Momordica charantia*), daun salam (*Syzygium polyanthum*), dan mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) [9]. Di antara kekayaan flora Indonesia, tiga tumbuhan obat telah menarik perhatian signifikan karena potensi antidiabetiknya berdasarkan aplikasi tradisional dan penelitian ilmiah awal: Temu Hitam (*Curcuma aeruginosa Roxb.*), Jeringau (*Acorus calamus L.*), dan Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*). Temu Hitam mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk *kurkuminoid*, minyak esensial, dan *flavonoid*, yang telah menunjukkan aktivitas antihiperglikemik yang signifikan dalam berbagai studi *in vitro* dan *in vivo* [10]. Jeringau kaya akan senyawa β -*asarone*, α -*asarone*, dan *eugenol*, yang berpotensi memodulasi jalur sinyal insulin dan aktivitas enzim metabolisme karbohidrat [11]. Sementara itu, jahe mengandung *gingerol*, *shogaol*, dan *paradol*, yang memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan yang menonjol, hal ini dapat berkontribusi secara signifikan dalam pengelolaan diabetes [12].

Meskipun potensi antidiabetes yang menjanjikan dari ketiga tumbuhan ini, pemahaman komprehensif tentang mekanisme molekuler dan interaksi kompleks antara senyawa bioaktif dan target biologis yang relevan dengan patofisiologi DM masih terbatas [13]. Paradigma farmakologi tradisional yang berfokus pada pendekatan "*one drug, one target, one disease*" tidak dapat menjelaskan secara memadai efek terapeutik tumbuhan obat yang mengandung ratusan senyawa bioaktif dengan target biologis yang beragam [14]. Farmakologi jaringan telah muncul sebagai paradigma inovatif yang mengintegrasikan biologi sistem, bioinformatika, dan prinsip-prinsip farmakologi untuk memahami efek terapeutik obat dalam konteks jaringan biologis yang kompleks [15]. Pendekatan ini sejalan sempurna dengan karakteristik multi-komponen dan multi-target tumbuhan obat. Melalui analisis jaringan yang canggih, interaksi kompleks antara senyawa bioaktif tumbuhan, target protein, jalur sinyal, dan proses biologis dapat divisualisasikan dan dianalisis secara kuantitatif [16]. Metodologi farmakologi jaringan ini telah terbukti efektif dan secara luas digunakan untuk menyelidiki senyawa bioaktif potensial dari produk alami dan menentukan potensi terapeutiknya dalam berbagai penyakit [17]. Untuk meningkatkan akurasi dan efektivitas analisis, studi ini mengintegrasikan algoritma konsensus ke dalam teknik optimisasi terkendali yang diterapkan pada domain interaksi protein-protein, khususnya dalam pemilihan protein target yang relevan. Penerapan teknik konsensus ini memungkinkan identifikasi protein target yang signifikan dan strategi untuk menyaring senyawa potensial dari tiga tumbuhan

yang diteliti, sehingga memberikan pendekatan yang lebih komprehensif dan terintegrasi dalam memahami mekanisme anti-diabetes dari Temu Hitam, Jeringau, dan Jahe.

Algoritma *centrality*, termasuk *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, and *eigenvector centrality*, memungkinkan identifikasi yang tepat dari simpul dan tepi krisis dalam jaringan interaksi senyawa-protein-penyakit [18]. Senyawa atau protein yang menunjukkan nilai *centrality* tinggi dapat dianggap sebagai komponen kunci dalam mekanisme terapeutik, menjadikan kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan farmasi lebih lanjut.

Penelitian ini bertujuan untuk menerapkan algoritma *centrality* dalam analisis jaringan farmakologis guna mengidentifikasi senyawa bioaktif potensial dari Temu Hitam, Jeringau, dan Jahe yang berperan penting dalam efek antidiabetes. Melalui pendekatan komprehensif ini, peneliti berusaha mengungkap mekanisme molekuler dan jalur sinyal yang dipengaruhi oleh ketiga tumbuhan tersebut dalam pengelolaan DM, sehingga memberikan landasan ilmiah yang kokoh untuk mengembangkan intervensi fitofarmakologis yang lebih efektif dan membuka peluang untuk menemukan kandidat obat baru untuk DM dari sumber alami.

1.2 Rumusan Masalah

Dalam menangani tantangan kesehatan global yang signifikan ditimbulkan oleh Diabetes Mellitus (DM), penelitian ini menggunakan farmakologi jaringan untuk menyelidiki potensi terapeutik tiga tumbuhan obat tradisional Indonesia. Mengingat keterbatasan pengobatan diabetes konvensional dan sifat kompleks serta multi-target dari obat herbal, pendekatan biologi sistem diperlukan untuk menjelaskan bagaimana tumbuhan-tumbuhan ini dapat secara efektif memodulasi patofisiologi diabetes. Studi ini bertujuan untuk menjawab rumusan 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 tumbuhan antidiabetes tradisional?
2. Senyawa bioaktif mana dari Temu Hitam, Jeringau, dan Jahe yang menunjukkan frekuensi kemunculan tertinggi dan afinitas ikatan terkuat di berbagai reseptor terkait diabetes?

3. Bagaimana integrasi algoritma *centrality* (*degree*, *betweenness*, *closeness*, dan *eigenvector*) dengan *molecular docking* dapat menyediakan metodologi sistematis untuk memprioritaskan senyawa antidiabetes yang berasal dari tumbuhan?
4. Seberapa efektif pendekatan komputasional ini dalam secara sistematis menyaring target protein dan senyawa aktif untuk menghasilkan kandidat terfokus untuk penelitian lebih lanjut?

1.3 Batasan Permasalahan

Meskipun penelitian ini bertujuan untuk memberikan wawasan komprehensif tentang potensi antidiabetes tumbuhan obat terpilih melalui farmakologi jaringan, batasan tertentu harus ditetapkan untuk menjaga fokus dan kelayakan. Batasan-batasan berikut mendefinisikan ruang lingkup dan kendala penelitian ini, dengan mempertimbangkan sifat komputasional dari penyelidikan dan kebutuhan akan validasi eksperimental lebih lanjut terhadap temuan-temuan tersebut:

1. Penelitian ini terbatas pada analisis komputasional senyawa bioaktif dari Temu Hitam (*Curcuma aeruginosa Roxb.*), Jeringau (*Acorus calamus L.*), dan Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*).
2. Studi ini berfokus pada pendekatan farmakologi jaringan menggunakan algoritma *centrality* untuk mengidentifikasi mekanisme antidiabetes potensial.
3. Penelitian ini memanfaatkan basis data yang ada tentang senyawa fitokimia dan target protein tanpa melakukan validasi eksperimental baru.
4. Analisis ini secara khusus berfokus pada patofisiologi diabetes mellitus dan mekanisme molekuler terkait.
5. Sifat farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dipertimbangkan tapi tidak diverifikasi secara eksperimental dalam studi ini.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk secara sistematis menyelidiki potensi antidiabetes dari tiga tumbuhan obat tradisional melalui pendekatan farmakologi jaringan, dengan menggunakan metode komputasional untuk mengungkap mekanisme aksi yang mendasarinya. Dengan menerapkan pendekatan bioinformatika dan algoritma *centrality* ini, penelitian bertujuan untuk menjembatani pengetahuan tradisional dengan pemahaman ilmiah modern, yang berpotensi mengungkapkan wawasan terapeutik baru untuk pengolahan diabetes. Tujuan spesifik yang mengarahkan penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif kunci dalam temu hitam, jeringau, dan jahe yang menunjukkan potensi antidiabetes yang signifikan melalui analisis farmakologi jaringan.
2. Menerapkan dan mengevaluasi beberapa algoritma *centrality* untuk memprioritaskan senyawa bioaktif dan target protein mereka dalam jaringan biologis terkait diabetes.
3. Untuk mengungkapkan mekanisme molekuler dan jalur sinyal yang berpotensi menghasilkan efek antidiabetes dari tumbuhan obat ini.
4. Untuk membandingkan jaringan senyawa-target dari ketiga tumbuhan obat tersebut guna mengidentifikasi mekanisme aksi untuk dan bersama dalam pengelolaan diabetes.
5. Menyediakan dasar ilmiah untuk mengembangkan rasional pendekatan fitofarmasi menggunakan tumbuhan obat tradisional ini dalam pengobatan diabetes.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yang beragam di berbagai bidang ilmiah, klinis, dan kebijakan, serta berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan pengelolaan diabetes dan penelitian produk alami. Dengan memanfaatkan farmakologi jaringan untuk memahami manfaat kompleks dari tumbuhan obat tradisional, penelitian ini akan menghasilkan wawasan berharga dengan implikasi yang luas di bidang kesehatan, penelitian,

industri, dan pengembangan kebijakan. Manfaat yang diharapkan ini dapat dikategorikan ke dalam area berikut:

1.5.1 Manfaat Teoritis

- Peningkatan pemahaman tentang mekanisme molekuler tumbuhan obat tradisional dalam pengolahan diabetes
- Pengembangan metodologi yang lebih untuk menerapkan farmakologi jaringan dalam penelitian produk alami
- Pemahaman yang lebih baik tentang pendekatan terapeutik multi-target untuk penyakit metabolismik kompleks

1.5.2 Manfaat Praktis

- Identifikasi senyawa bioaktif yang 'menjanjikan' sebagai kandidat utama untuk pengembangan obat antidiabetes
- Validasi ilmiah terhadap penggunaan tradisional ketiga tumbuhan obat ini dalam pengobatan diabetes
- Panduan untuk pengembangan formulasi herbal standar dengan efektivitas terapeutik yang optimal
- Penyediaan informasi bagi tenaga kesehatan mengenai potensi integrasi tumbuhan ke dalam protokol pengelolaan diabetes
- Dukungan bagi industri farmasi dalam pengembangan produk antidiabetes baru dari sumber alami

1.5.3 Manfaat Kebijakan

- Memberikan bukti bagi pembuat kebijakan dalam mengembangkan regulasi untuk obat tradisional
- Kontribusi terhadap pelestarian dan pemanfaatan berkelanjutan keanekaragaman hayati tumbuhan obat
- Promosi penelitian terhadap tumbuhan obat lokal sebagai sumber daya kesehatan yang berharga di Indonesia

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

- Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini menjelaskan latar belakang penelitian, rumusan masalah, batasan penelitian, tujuan penelitian, dan manfaat penelitian. Bab ini memperkenalkan epidemi diabetes global, tantangan dalam pengobatan konvensional, dan potensi temu hitam, jeringau, dan jahe sebagai tumbuhan tradisional antidiabetes. Bab ini juga menjelaskan alasan penggunaan pendekatan farmakologi jaringan untuk memahami mekanisme manfaat tumbuhan-tumbuhan tersebut.

- Bab 2 LANDASAN TEORI

Bab ini menyajikan tinjauan komprehensif tentang literatur yang relevan mengenai patofisiologi diabetes mellitus, tumbuhan obat tradisional dalam pengelolaan diabetes, *phytochemistry* dan penggunaan tradisional dari tiga tumbuhan terpilih, prinsip-prinsip farmakologi jaringan, dan algoritma *centrality*. Bab ini menetapkan kerangka teoretis untuk penelitian dan mengidentifikasi celah dalam pengetahuan saat ini.

- Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan desain penelitian, metode pengumpulan data, dan prosedur analitis yang digunakan dalam studi ini. Bab ini juga menjelaskan pendekatan komputasional untuk identifikasi senyawa, prediksi target, konstruksi jaringan, analisis *centrality*, dan *pathway enrichment*. Selain itu, bab ini juga menguraikan alat perangkat lunak, basis data, dan metode statistik yang digunakan untuk analisis data.

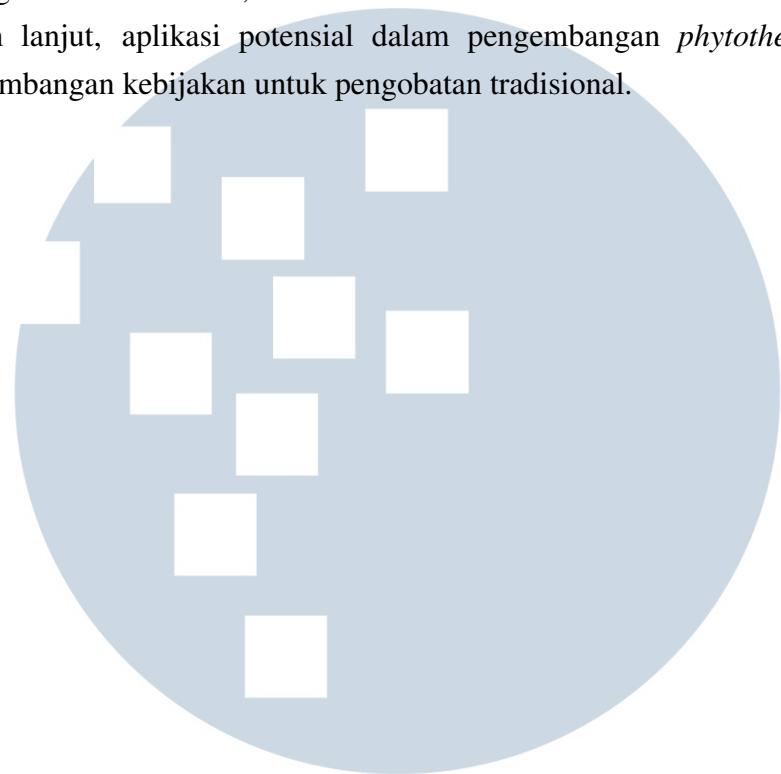
- Bab 4 HASIL DAN DISKUSI

Bab ini memaparkan hasil analisis farmakologi jaringan, termasuk senyawa bioaktif yang diidentifikasi, target protein yang diprediksi, jaringan senyawa-target, hasil *pathway enrichment*, dan analisis perbandingan ketiga tumbuhan obat. Pembahasan ini menafsirkan temuan-temuan tersebut dalam kaitannya dengan patofisiologi diabetes, mengevaluasi signifikansi mekanisme yang diidentifikasi, dan membandingkan hasil dengan literatur yang ada.

- Bab 5 KESIMPULAN DAN SARAN

Bab terakhir ini merangkum temuan utama penelitian, menarik kesimpulan

tentang potensi antidiabetes dan mekanisme tumbuhan yang diteliti, mengakui keterbatasan, serta memberikan rekomendasi untuk penelitian lebih lanjut, aplikasi potensial dalam pengembangan *phytotherapy*, dan pertimbangan kebijakan untuk pengobatan tradisional.



UMN
UNIVERSITAS
MULTIMEDIA
NUSANTARA