

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pendekatan farmakologi jaringan telah banyak digunakan untuk mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif dari tumbuhan herbal serta menentukan kemampuan terapeutiknya pada diabetes melitus tipe 1 dan penyakit autoimun lainnya [1], [2]. Metode ini memungkinkan identifikasi target molekuler yang relevan dengan patogenesis DMT1, termasuk jalur inflamasi, apoptosis sel beta, dan modulasi respons imun [3]. Selain penggunaan pendekatan farmakologi jaringan, salah satu kontribusi penelitian ini adalah penerapan analisis centrality, yaitu teknik yang digunakan dalam identifikasi node kunci dalam jaringan biologis kompleks, ke dalam domain jaringan interaksi protein-protein (protein-protein interaction/PPI), khususnya dalam pemilihan protein target yang berperan sentral dalam patogenesis DMT1 [4]. Analisis centrality, yang mencakup degree centrality (mengukur jumlah koneksi langsung suatu protein), betweenness centrality (mengukur frekuensi protein sebagai jembatan dalam jalur terpendek), dan closeness centrality (mengukur kedekatan rata-rata protein dengan semua protein lain), telah terbukti efektif dalam mengidentifikasi target terapeutik potensial pada berbagai penyakit kompleks termasuk diabetes [4], [5], [6]. Protein dengan nilai centrality tinggi cenderung memainkan peran krusial dalam fungsi seluler dan merupakan kandidat target obat yang lebih efektif dibandingkan protein biasa [6], [7]. Penggunaan metode centrality dalam konteks DMT1 memungkinkan identifikasi protein kunci yang dapat dimodulasi oleh senyawa bioaktif herbal untuk menghambat progresi autoimunitas dan melindungi sel beta pankreas [1], [4].

Dalam beberapa tahun terakhir, sistem kekebalan tubuh dan sel beta pankreas menjadi fokus utama dalam studi patogenesis diabetes melitus tipe 1 karena perannya yang signifikan dalam interaksi antara faktor genetik, lingkungan, autoimunitas, dan destruksi sel penghasil insulin [8], [9], [10]. Sel beta pankreas juga berperan krusial dalam pengaturan kadar glukosa darah, sekresi insulin, dan homeostasis metabolismik [11], [12], [13]. Dua fase utama dalam patogenesis DMT1 adalah fase presimptomatik yang ditandai dengan autoantibodi positif namun fungsi sel beta masih terpelihara (Stage 1 dan 2), dan fase simptomatik dengan

manifestasi klinis akibat destruksi sel beta yang ekstensif (Stage 3) [14], [15]. Fase presimptomatik ditandai dengan infiltrasi limfosit autoreaktif ke pulau Langerhans (insulitis), sedangkan fase simptomatik ditandai dengan defisiensi insulin absolut dan ketergantungan terhadap terapi insulin eksogen [16], [17]. DMT1 dapat menyebabkan disfungsi sel beta dalam sekresi insulin akibat respons autoimun yang dimediasi oleh sel T CD8+ sitotoksik dan sel T CD4+ helper yang melepaskan sitokin proinflamasi [18], [19]. Destruksi sel beta terjadi melalui mekanisme apoptosis yang dipicu oleh sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan interferon- γ (IFN- γ) yang dilepaskan oleh sel-sel imun infiltrasi [20], [21]. Destruksi sel beta yang masif pada DMT1 berdampak pada hilangnya kontrol glikemik dan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular serta makrovaskular yang signifikan meningkatkan morbiditas dan mortalitas [22]. Selain itu, defisiensi insulin absolut pada DMT1 akan memicu peningkatan lipolisis dan ketogenesis yang dapat berkembang menjadi ketoasidosis diabetik, kondisi akut yang mengancam jiwa dan ditandai dengan akumulasi benda keton (β -hidroksibutirat dan asetoasetat) dalam darah [23]. Tercatat pada tahun 2021, diperkirakan 8,4 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1), dengan prevalensi 1,5 juta (18%) pada anak-anak dan remaja berusia di bawah 20 tahun [24]. Insidensi tahunan DMT1 pada anak-anak dan remaja mencapai 22,0 per 100.000 populasi, dengan variasi berdasarkan kelompok usia dari 14,6 pada anak usia 0-4 tahun hingga 32,0 pada remaja usia 10-14 tahun [25]. Prevalensi DMT1 menunjukkan peningkatan signifikan dalam beberapa dekade terakhir, dengan proyeksi mencapai 13,5-17,4 juta kasus pada tahun 2040, menandakan peningkatan 60-107% dibandingkan tahun 2021 [24], [26]. DMT1 merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh destruksi sel beta pankreas yang dimediasi oleh sel T autoreaktif, menyebabkan defisiensi insulin absolut dan ketergantungan seumur hidup terhadap terapi insulin eksogen [8], [27]. Kondisi ini berkontribusi terhadap berbagai komplikasi jangka panjang, termasuk retinopati diabetik yang merupakan penyebab utama kebutaan pada usia produktif, nefropati diabetik yang dapat berkembang menjadi gagal ginjal, neuropati diabetik, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular yang secara signifikan meningkatkan mortalitas dan morbiditas [28], [22], [29]. DMT1 terjadi akibat interaksi kompleks antara faktor genetik, terutama alel human leukocyte antigen (HLA), dan faktor lingkungan seperti infeksi virus yang memicu respons autoimun, di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang dan menghancurkan sel-sel penghasil insulin di pankreas [8], [30]. Peningkatan global insidensi DMT1, terutama pada

kelompok usia muda, dan kompleksitas patofisiologisnya menuntut pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme autoimun dan strategi pengelolaan untuk mencegah komplikasi serta meningkatkan kualitas hidup penderita.

Dalam konteks eksplorasi senyawa bioaktif untuk DMT1, penelitian ini berfokus pada dua tumbuhan herbal yang memiliki potensi terapeutik signifikan, yaitu Pare (*Momordica charantia*) dan Kelabat (*Trigonella foenum-graecum*). Pare merupakan tanaman herbal yang berasal dari Afrika dan kemudian tersebar luas ke wilayah Asia, Amerika Selatan, India, Asia Timur, dan Karibia, dengan domestikasi utama terjadi di India bagian timur dan Tiongkok selatan [31]. Tanaman ini memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain antidiabetes melalui modulasi sekresi insulin dan translokasi GLUT4 [32], [33], antioksidan, anti-inflamasi, serta perlindungan sel beta pankreas melalui modulasi jalur NF- κ B dan JNK [33]. *M. charantia* dilaporkan mengandung triterpenoid tipe cucurbitane seperti charantin, momordicin, dan momordicoside [34], polipeptida-p (p-insulin) yang memiliki aktivitas mirip insulin [33], saponin, flavonoid, alkaloid, serta galactomannan [31]. Kelabat adalah tanaman yang berasal dari Timur Tengah dan Asia, kemudian menyebar ke wilayah India, Nepal, Afrika, serta secara luas dibudidayakan di Asia dan Afrika [35]. Tanaman ini memiliki aktivitas farmakologis yang beragam, termasuk antidiabetes melalui peningkatan translokasi GLUT4, aktivitas hexokinase, dan inhibisi α -amilase [36], [37], antioksidan, anti-inflamasi, antihiperlipidemik, serta efek modulasi GLP-1 dan inhibisi DPP-IV [36]. *T. foenum-graecum* dilaporkan mengandung serat larut galactomannan (sekitar 50% dari biji) yang berperan dalam kontrol glikemik [35], [36], alkaloid seperti trigonelline, saponin steroid seperti diosgenin dan protodioscin, flavonoid seperti quercetin, apigenin, dan luteolin, asam amino 4-hydroxyisoleucine yang memiliki aktivitas insulinotropik [37], serta senyawa fenolik [36].

Meskipun *M. charantia* dan *T. foenum-graecum* telah banyak diteliti sebagai agen antidiabetes pada diabetes melitus tipe 2, belum ada penelitian komprehensif yang mengeksplorasi mekanisme kerjanya sebagai agen terapeutik untuk diabetes melitus tipe 1 menggunakan pendekatan farmakologi jaringan dengan analisis centrality dan validasi in silico. Penelitian ini bertujuan untuk menjawab pertanyaan tersebut dengan menyelidiki mekanisme senyawa aktif yang terdapat dalam *M. charantia* dan *T. foenum-graecum* menggunakan pendekatan farmakologi jaringan berbasis centrality, serta melakukan penyaringan protein target yang berasosiasi dengan patogenesis DMT1 melalui analisis jaringan interaksi protein-protein. Hasil penelitian divalidasi menggunakan molecular docking untuk memprediksi afinitas

pengikatan senyawa-protein target.

1.2 Rumusan Masalah

- Bagaimana afinitas ikatan antara senyawa bioaktif pare dan kelabat dengan protein target utama diabetes mellitus berdasarkan hasil molecular docking
- Apa senyawa yang menunjukkan potensi anti-diabetes paling optimal berdasarkan integrasi hasil analisis centrality dan molecular docking

1.3 Batasan Permasalahan

- Penelitian ini difokuskan pada dua tanaman herbal, yaitu pare (*Momordica charantia*) dan kelabat (*Trigonella foenum-graecum*), sebagai objek penelitian dalam kaitannya dengan penyakit diabetes mellitus.
- Senyawa aktif yang dianalisis dibatasi pada senyawa bioaktif yang teridentifikasi dari pare dan kelabat berdasarkan data yang tersedia pada database publik seperti IJAH dan KNAPSAcK
- Target protein yang dianalisis merupakan protein yang berhubungan dengan diabetes mellitus tipe 1 dan diperoleh dari hasil integrasi data pada database publik seperti UniProt, MalaCards, GeneCards, IJAH, dan OMIM
- Disepakati untuk menggunakan parameter Bioavailability Score ≥ 0.5 dan Drug Likeness > 0 pada saat seleksi compound tumbuhan
- Parameter analisis centrality yang digunakan dalam penelitian ini dibatasi pada empat jenis centrality, yaitu degree centrality, betweenness centrality, closeness centrality, dan eigenvector centrality, untuk menentukan protein target prioritas.
- Proses molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina, dengan tujuan mengevaluasi afinitas ikatan antara senyawa aktif dan protein target terpilih.
- Penelitian ini hanya menilai binding affinity dari hasil docking, tanpa melakukan simulasi lanjutan seperti molecular dynamics.

- Penelitian ini merupakan penelitian *in silico*, sehingga tidak dilakukan validasi eksperimental *in vitro* atau *in vivo*.
- Keterbatasan data serta hasil analisis sangat bergantung pada tingkat akurasi dan kelengkapan data yang terdapat pada database publik yang digunakan dalam penelitian.

1.4 Tujuan Penelitian

- Mengevaluasi afinitas ikatan antara senyawa bioaktif pare dan kelabat dengan protein target utama diabetes mellitus berdasarkan hasil molecular docking
- Menentukan senyawa yang menunjukkan potensi anti-diabetes paling optimal berdasarkan integrasi hasil analisis centrality dan molecular docking

1.5 Manfaat Penelitian

- Memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan kajian penemuan obat berbasis *in silico*, khususnya melalui integrasi jaringan farmakologi, analisis centrality, dan molecular docking.
- Menambah referensi ilmiah mengenai mekanisme molekuler senyawa aktif pare (*Momordica charantia*) dan kelabat (*Trigonella foenum-graecum*) dalam kaitannya dengan penyakit diabetes mellitus tipe 1.
- Menjadi dasar pendukung untuk peneliti lain yang hendak melakukan validasi lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo* terhadap senyawa dan target protein yang diidentifikasi.
- Memberikan contoh alur kerja penelitian berbasis analisis jaringan dan komputasi yang dapat direplikasi pada penelitian penyakit atau tanaman herbal lainnya.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

- Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini menjelaskan latar belakang penelitian, masalah yang diteliti, batasan

penelitian, tujuan dari penelitian, serta manfaat yang bisa diperoleh dari penelitian ini. Bab ini juga membahas situasi diabetes secara global, kesulitan dalam pengobatan yang biasa digunakan, serta kemungkinan manfaat tanaman tradisional seperti pare dan kelabat sebagai bahan untuk mengatasi diabetes. Selain itu, bab ini juga menjelaskan alasan mengapa pendekatan farmakologi jaringan digunakan dalam memahami cara kerja dari tanaman tersebut.

- **Bab 2 LANDASAN TEORI**

Bab ini menjelaskan dasar teoritis yang digunakan untuk mendukung penelitian seperti diabetes mellitus, algoritma centrality, molecular docking, dan farmakologi jaringan.

- **Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN**

Bab ini menjelaskan alur penelitian, cara mengumpulkan data, serta prosedur analisis yang digunakan dalam penelitian ini. Selain itu, bab ini juga menjelaskan pendekatan komputasional dalam mengidentifikasi senyawa, memprediksi target, membuat jaringan hubungan, menghitung sentralitas, serta cara menganalisis data. Selain itu, bab ini menjelaskan perangkat lunak, database, dan metode yang digunakan dalam proses analisis.

- **Bab 4 HASIL DAN DISKUSI**

Bab ini menjelaskan hasil dari analisis farmakologi jaringan, termasuk senyawa aktif yang ditemukan, target protein yang diprediksi, hubungan senyawa dengan jaringan target, hasil identifikasi, serta hasil perbandingan yang ditemukan dari pare dan kelabat.

- **Bab 5 KESIMPULAN DAN SARAN**

Bab ini merangkum hasil penelitian secara singkat, menyimpulkan kemampuan antidiabetes dan mekanisme kerja dari tanaman yang diteliti, mengakui batasan-batasan yang ada, serta memberikan saran untuk penelitian lanjutan dan potensi penggunaannya dalam pengembangan terapi herbal.