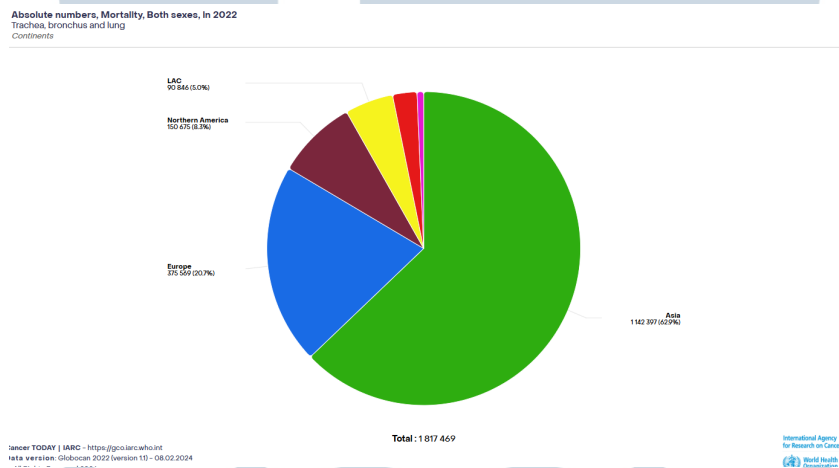


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan salah satu penyakit dengan dampak serius terhadap kesehatan manusia. Berdasarkan data terbaru dari Global Burden of Lung Cancer yang mengacu pada database GLOBOCAN tahun 2022, kanker paru-paru tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia dengan estimasi sekitar 1,8 juta kematian pada tahun 2022.



Gambar 1.1. Angka kejadian kanker paru di Dunia

Gambar 1.1 menjelaskan bahwa Kanker paru juga merupakan diagnosis terbanyak di antara semua jenis kanker secara global. Kanker paru menjadi kontributor utama terhadap angka kematian terkait kanker secara keseluruhan, dengan lebih dari 2,4 juta kasus baru diidentifikasi pada 2022.[1] Di Indonesia, kanker paru juga menjadi salah satu jenis kanker dengan angka mortalitas yang tinggi dan berdampak besar terhadap beban kesehatan masyarakat.[2] Penanganan kanker paru masih menghadapi berbagai tantangan, terutama karena sebagian besar kasus terdiagnosis pada stadium lanjut dan respons terhadap terapi yang tersedia sering kali belum optimal. Oleh karena itu, upaya identifikasi kandidat senyawa potensial sebagai antikanker paru menjadi salah satu fokus penting dalam penelitian pengembangan obat.[3]

Senyawa bioaktif dari sumber hayati telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional dan dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis,

termasuk aktivitas antikanker.[4] Tanaman herbal seperti jahe (*Zingiber officinale*) dan kunyit (*Curcuma longa*) merupakan sumber hayati yang banyak digunakan di Indonesia dan diketahui mengandung senyawa bioaktif, seperti gingerol dan kurkumin, yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antiproliferatif serta potensi dalam menghambat perkembangan sel kanker paru.[5] Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan aktivitas biologis senyawa-senyawa tersebut, kajian sistematis untuk mengidentifikasi dan memetakan potensi senyawa bioaktif dari sumber hayati secara komprehensif terhadap target protein kanker paru masih relatif terbatas.[6]

Pengembangan obat berbasis bahan alam hingga menjadi obat siap pakai merupakan proses yang kompleks, memerlukan waktu yang panjang, serta biaya yang besar, terutama apabila tidak didahului dengan proses penapisan awal.[7] Proses pengujian eksperimental, termasuk uji *in vitro* dan *in vivo*, memerlukan sumber daya yang signifikan sehingga dibutuhkan pendekatan awal yang mampu menyaring kandidat senyawa potensial secara efisien.[8] Oleh karena itu, pendekatan komputasional *in silico* banyak digunakan sebagai tahap awal dalam proses penemuan obat untuk mempercepat dan memfokuskan penelitian eksperimental.[9]

Pada penelitian-penelitian terdahulu, pendekatan *network pharmacology* sering dikombinasikan dengan analisis *betweenness centrality* untuk mengidentifikasi protein kunci dalam jaringan interaksi protein-protein (*protein-protein interaction*, PPI), khususnya pada penyakit kompleks seperti kanker. *Betweenness centrality* digunakan untuk mengukur peran suatu protein sebagai penghubung atau pengendali aliran informasi biologis di dalam jaringan, yaitu berdasarkan frekuensi suatu *node* berada pada jalur terpendek antar *node* lain. Protein dengan nilai *betweenness centrality* yang tinggi dianggap memiliki peran penting dalam regulasi sinyal molekuler dan proses patogenesis penyakit, sehingga berpotensi menjadi target terapi yang efektif. Sejumlah penelitian telah memanfaatkan parameter ini untuk menentukan protein prioritas sebelum dilakukan validasi lanjutan menggunakan *molecular docking*, karena pendekatan ini dinilai mampu menyaring target yang paling relevan secara biologis dan sistematis.[10]

Salah satu pendekatan *in silico* yang banyak diterapkan dalam studi penemuan obat berbasis bahan alam adalah *network pharmacology* atau analisis jaringan. Pendekatan ini memungkinkan pemodelan hubungan kompleks antara senyawa bioaktif dan protein target dalam suatu jaringan biologis, sehingga dapat memberikan gambaran mekanisme kerja senyawa secara sistemik.[11]

Melalui analisis jaringan, senyawa dan protein yang memiliki peran penting dapat diidentifikasi berdasarkan parameter topologi jaringan, seperti *betweenness centrality*, yang menggambarkan peran suatu protein sebagai penghubung (*bottleneck*) dalam jalur interaksi biologis, sehingga kandidat target dan senyawa prioritas dapat ditentukan secara rasional.[12]

Analisis interaksi antara senyawa bioaktif dari sumber hayati dengan protein target kanker paru melalui pendekatan jaringan dapat memberikan informasi awal yang penting dalam proses penentuan kandidat antikanker.[13] Namun demikian, hasil analisis jaringan perlu didukung oleh metode validasi lanjutan untuk menilai kestabilan dan kekuatan interaksi senyawa–protein secara struktural. *Molecular docking* digunakan untuk mengevaluasi afinitas ikatan antara senyawa bioaktif dan protein target, serta telah banyak digunakan sebagai metode validasi *in silico* dalam studi penemuan obat karena kemampuannya dalam memprediksi orientasi dan energi ikatan kompleks molekul.[14]

Selain evaluasi interaksi molekuler, diperlukan analisis lanjutan untuk memperkuat hasil prediksi komputasional yang diperoleh. Validasi melalui *molecular docking* memungkinkan penilaian lebih mendalam terhadap potensi interaksi senyawa–protein pada tingkat struktural, sehingga dapat membantu menyaring kandidat senyawa yang memiliki kemungkinan interaksi yang stabil dan relevan secara biologis.[15] Oleh karena itu, integrasi analisis jaringan dan *molecular docking* dapat memberikan pendekatan komputasional yang lebih komprehensif dalam mengidentifikasi kandidat senyawa potensial.[16]

Penelitian ini menerapkan pendekatan komputasional berbasis *network pharmacology* dan *molecular docking* untuk mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif dari sumber hayati sebagai kandidat agen terapi kanker paru. Analisis jaringan digunakan untuk memetakan hubungan antara senyawa bioaktif dan protein target kanker paru serta mengidentifikasi protein kunci dalam jaringan berdasarkan nilai *betweenness centrality*. Selanjutnya, *molecular docking* digunakan untuk memvalidasi interaksi senyawa–protein terpilih secara struktural. Diharapkan pendekatan ini dapat menghasilkan kandidat senyawa potensial yang relevan sebagai dasar pengembangan anti kanker paru di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan Latar Belakang yang ada, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa bioaktif yang berasal dari sumber hayati berpotensi sebagai kandidat anti kanker paru?
2. Bagaimana interaksi antara senyawa bioaktif sumber hayati dengan protein target kanker paru dapat dianalisis menggunakan pendekatan *network pharmacology*?
3. Bagaimana validasi interaksi senyawa–protein target kanker paru dilakukan melalui metode *molecular docking*?

1.3 Batasan Permasalahan

Penelitian ini memiliki beberapa batasan untuk memperjelas ruang lingkup kajian dan memastikan fokus penelitian tetap terarah, yaitu sebagai berikut:

1. Objek penelitian dibatasi pada senyawa bioaktif yang berasal dari sumber hayati berupa tanaman herbal, yaitu jahe (*Zingiber officinale*) dan kunyit (*Curcuma longa*), yang telah dilaporkan dalam literatur ilmiah atau basis data terkait pada penelitian sebelumnya.
2. Protein target difokuskan pada protein yang berperan penting dalam mekanisme kanker paru, berdasarkan data biologis dan literatur relevan
3. Analisis interaksi senyawa–protein (*Drug–Target Interaction*, DTI) dilakukan menggunakan pendekatan *network pharmacology* melalui pemodelan jaringan senyawa–protein dan *protein–protein interaction* (PPI), menggunakan *betweenness centrality*.
4. Validasi hasil analisis jaringan dilakukan menggunakan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi afinitas ikatan antara senyawa bioaktif sumber hayati dan protein target kanker paru.
5. Data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari basis data publik, antara lain KnapSack dan PubChem untuk informasi struktur senyawa, UniProt untuk informasi protein target, SwissADME untuk evaluasi sifat farmakokinetik, serta data interaksi protein–protein dari STRING database. Seluruh data dianalisis secara *in silico* tanpa melibatkan uji *in vitro* maupun *in vivo*.

6. Penelitian hanya mencakup tahap *computational screening* (penapisan komputasional) dan tidak mencakup tahap formulasi obat, uji klinis, ataupun pengujian farmakologis di laboratorium.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, tujuan penelitian ini adalah:

1. Menganalisis potensi interaksi antara senyawa bioaktif yang berasal dari sumber hayati dengan protein target kanker paru menggunakan pendekatan *network pharmacology*.
2. Memvalidasi interaksi antara senyawa bioaktif dan protein target kanker paru yang teridentifikasi melalui analisis jaringan menggunakan metode *molecular docking*.
3. Menganalisis senyawa bioaktif yang tervalidasi melalui *molecular docking* untuk memperoleh kandidat senyawa yang paling berpotensi sebagai anti kanker paru.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Menambah referensi ilmiah dalam bidang bioinformatika dan penemuan obat berbasis komputasional, khususnya terkait penerapan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking* dalam mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif sumber hayati sebagai kandidat anti kanker paru.
2. Menjadi dasar bagi penelitian lanjutan, terutama dalam tahap validasi eksperimental (*in vitro* maupun *in vivo*), terhadap senyawa bioaktif dan protein target kanker paru yang teridentifikasi melalui pendekatan komputasional.

1.6 Sistematika Penulisan

Laporan penelitian ini disusun secara sistematis agar pembahasan tersaji secara runtut dan mudah dipahami

Sistematika penulisan laporan adalah sebagai berikut:

- Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini berisi uraian mengenai latar belakang penelitian, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, serta sistematika penulisan laporan. Bagian ini memberikan gambaran umum mengenai alasan pemilihan topik, ruang lingkup penelitian, dan arah yang hendak dicapai.

- Bab 2 LANDASAN TEORI

Bab ini membahas teori-teori dasar dan penelitian terdahulu yang relevan dengan topik penelitian, seperti kanker paru, protein target kanker paru, senyawa bioaktif sumber hayati, konsep *drug-target interaction* (DTI), serta penerapan *molecular docking* dalam bidang bioinformatika.

- Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan tahapan dan metode penelitian yang digunakan dalam mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif dari sumber hayati sebagai kandidat anti kanker paru. Tahapan penelitian meliputi proses pengumpulan dan pengolahan data senyawa bioaktif serta protein target kanker paru, analisis interaksi senyawa-protein menggunakan pendekatan *network pharmacology*, pembangunan dan analisis jaringan protein-protein interaction (PPI), serta penentuan protein kunci berdasarkan parameter topologi jaringan. Selanjutnya, dilakukan validasi interaksi senyawa-protein terpilih menggunakan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat anti kanker paru.

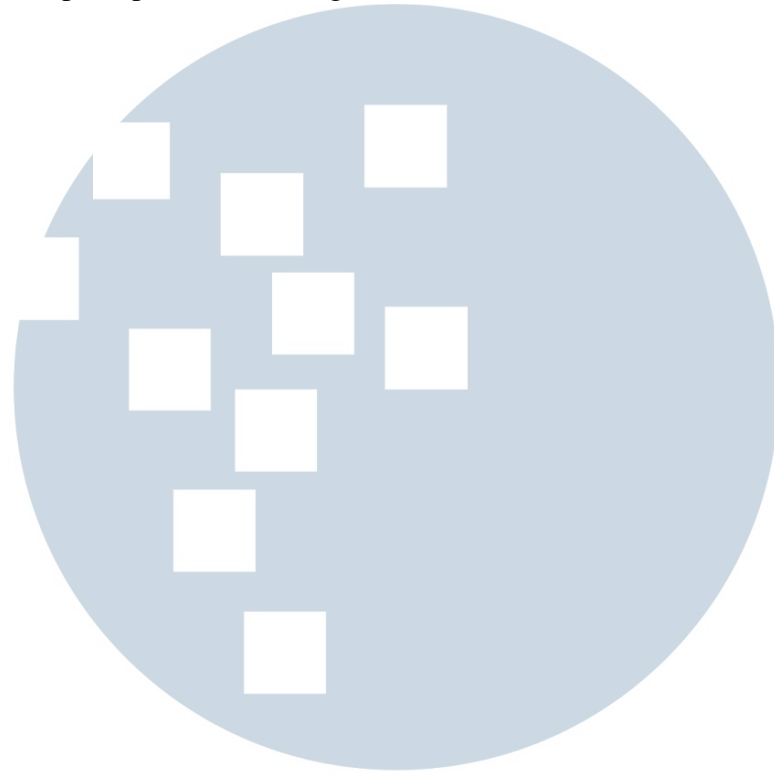
- Bab 4 HASIL DAN DISKUSI

Bab ini menyajikan hasil penelitian yang diperoleh dari analisis jaringan (*network pharmacology*) serta validasi interaksi senyawa-protein menggunakan metode *molecular docking*. Hasil analisis meliputi pemetaan interaksi antara senyawa bioaktif sumber hayati dan protein target kanker paru, analisis topologi jaringan untuk mengidentifikasi protein kunci, serta evaluasi afinitas ikatan senyawa-protein hasil *molecular docking*. Selanjutnya, hasil penelitian dibahas dan diinterpretasikan dengan mengaitkannya pada teori yang relevan dan studi-studi sebelumnya guna menilai signifikansi biologis serta relevansi pendekatan komputasional yang digunakan dalam mengidentifikasi kandidat anti kanker paru.

- Bab 5 KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini memuat kesimpulan yang diambil berdasarkan hasil penelitian serta

saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya, baik dalam aspek metode, data, maupun aplikasi di bidang farmasi dan bioinformatika.



UMMN

UNIVERSITAS
MULTIMEDIA
NUSANTARA