

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang paling agresif dan masih menjadi permasalahan kesehatan global yang serius. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal pada jaringan pankreas yang dapat berkembang secara cepat, menginvasi jaringan di sekitarnya, serta menyebar ke organ lain melalui proses metastasis. Kanker pankreas sering kali sulit terdeteksi pada tahap awal karena gejala yang muncul cenderung tidak spesifik, sehingga banyak pasien baru terdiagnosis ketika penyakit telah berada pada stadium lanjut. Kondisi tersebut menyebabkan pilihan terapi menjadi lebih terbatas dan berdampak pada rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien.

Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, kanker pankreas menyebabkan sekitar 510.992 kasus baru dan 467.409 kematian di seluruh dunia. Jumlah kematian yang hampir mendekati jumlah kasus baru menunjukkan bahwa kanker pankreas memiliki tingkat fatalitas yang tinggi [1]. Tingginya angka kematian ini berkaitan dengan sifat kanker pankreas yang agresif, keterlambatan diagnosis, serta keterbatasan efektivitas terapi yang tersedia. Meskipun perkembangan pengobatan seperti kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi terus dilakukan, kanker pankreas masih menjadi salah satu tantangan besar dalam bidang onkologi.

Salah satu upaya penting dalam mendukung pengembangan terapi kanker pankreas adalah identifikasi target obat yang potensial. Identifikasi target obat bertujuan untuk menemukan molekul biologis, seperti gen atau protein, yang berperan dalam perkembangan penyakit [2]. Pada penyakit kompleks seperti kanker pankreas, mekanisme penyakit tidak hanya dikendalikan oleh satu gen atau satu jalur biologis, melainkan melibatkan banyak gen, protein, dan interaksi molekuler. Oleh karena itu, pendekatan komputasional diperlukan untuk menganalisis data biologis dalam jumlah besar serta membantu memprioritaskan gen atau protein yang berpotensi menjadi target obat.

Indonesia memiliki keanekaragaman tanaman obat yang tinggi dan telah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Pada penelitian ini, tiga tanaman herbal Indonesia digunakan sebagai sumber kandidat target terapi, yaitu jahe (*Zingiber officinale*), bawang merah (*Allium cepa* var. *aggregatum*), dan kunyit

(*Curcuma longa*). Tanaman-tanaman tersebut diketahui mengandung senyawa bioaktif yang memiliki potensi farmakologis. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa jahe dan turunannya memiliki mekanisme yang berkaitan dengan aktivitas antikanker, termasuk efek antiangiogenik dan pengaruh terhadap viabilitas sel kanker [3]. Kurkumin, sebagai senyawa bioaktif utama pada kunyit, juga telah banyak diteliti karena potensinya sebagai antikanker, termasuk dalam penelitian terkait kanker pankreas [4]. Sementara itu, bawang merah (*Allium cepa* var. *aggregatum*) mengandung senyawa seperti kuersetin dan senyawa organosulfur yang dikaitkan dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker [5].

Analisis berbasis jaringan merupakan pendekatan yang bermanfaat untuk memahami hubungan antar gen atau protein dalam sistem biologis yang kompleks. Pada penelitian ini, analisis sentralitas jaringan digunakan untuk mengukur tingkat kepentingan suatu gen berdasarkan posisinya di dalam jaringan. Empat ukuran sentralitas yang digunakan adalah *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*. Dengan menggunakan beberapa ukuran sentralitas, proses prioritas gen dapat mempertimbangkan berbagai aspek kepentingan jaringan, bukan hanya bergantung pada satu ukuran saja.

Karena setiap ukuran sentralitas merepresentasikan kriteria yang berbeda, penelitian ini menerapkan *Skyline Query* sebagai metode seleksi multikriteria. *Skyline Query* mengidentifikasi objek yang tidak terdominasi, yaitu objek terpilih yang tidak lebih buruk dibandingkan objek lain pada seluruh kriteria dan lebih baik setidaknya pada satu kriteria. Algoritma *Block Nested Loop* digunakan untuk menghitung hasil *skyline* dengan membandingkan setiap objek data dengan kandidat objek *skyline* serta menghapus objek yang terdominasi [6]. Pada penelitian ini, *Skyline Query* diterapkan untuk memprioritaskan kandidat gen terkait kanker pankreas berdasarkan *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*.

Gen-gen yang telah diprioritaskan kemudian digunakan sebagai dasar dalam pemilihan target protein untuk analisis *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan metode komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara reseptor dan ligan, termasuk kemungkinan posisi ikatan serta nilai afinitas ikatan. Metode ini banyak digunakan pada tahap awal penemuan obat karena dapat membantu mengevaluasi potensi interaksi ligan-protein sebelum dilakukan validasi secara eksperimental [7].

Meskipun demikian, penerapan *Skyline Query* dengan beberapa ukuran *network centrality* dalam identifikasi target obat dari tanaman herbal Indonesia

masih belum banyak dikaji pada konteks kanker pankreas. Selain itu, penelitian sebelumnya lebih berfokus pada satu tanaman dan penyakit non-kanker, sedangkan penelitian ini menggunakan tiga tanaman herbal Indonesia, yaitu jahe, bawang merah, dan kunyit, serta mengintegrasikannya dengan dataset gen kanker pankreas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menerapkan *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality* sebagai kriteria dalam *Skyline Query* untuk memprioritaskan kandidat target obat kanker pankreas, yang kemudian dievaluasi lebih lanjut melalui *molecular docking*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana beberapa ukuran sentralitas jaringan, yaitu *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*, dapat digunakan untuk mengevaluasi tingkat kepentingan kandidat gen dalam jaringan interaksi biologis?
2. Bagaimana algoritma *Skyline Query* dengan metode *Block Nested Loop* dapat diterapkan untuk memprioritaskan kandidat target obat kanker pankreas berdasarkan beberapa kriteria sentralitas jaringan?
3. Bagaimana *molecular docking* dapat digunakan untuk mengevaluasi interaksi antara target protein terpilih dan senyawa ligan dari tanaman herbal Indonesia?

1.3 Batasan Permasalahan

Meskipun penelitian ini bertujuan untuk memberikan pendekatan komputasional yang sistematis dalam mengidentifikasi target obat potensial untuk kanker pankreas dari tanaman herbal Indonesia, terdapat beberapa batasan yang ditetapkan agar penelitian tetap terarah dan layak untuk dilakukan. Batasan-batasan ini ditentukan dengan mempertimbangkan sifat penelitian yang berbasis komputasional, ketersediaan data biologis, serta perlunya validasi eksperimental lebih lanjut pada penelitian berikutnya. Adapun batasan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penyakit yang dianalisis dalam penelitian ini dibatasi pada kanker pankreas.
2. Tanaman herbal Indonesia yang digunakan dalam penelitian ini dibatasi pada jahe (*Zingiber officinale*), bawang merah (*Allium cepa* var. *aggregatum*), dan kunyit (*Curcuma longa*).
3. Proses prioritas kandidat gen didasarkan pada empat ukuran sentralitas jaringan, yaitu *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*.
4. Metode seleksi multikriteria yang digunakan dalam penelitian ini dibatasi pada algoritma *Skyline Query* dengan metode *Block Nested Loop*.
5. *Molecular docking* hanya dilakukan pada target reseptor terpilih yang diperoleh dari proses prioritas gen.
6. Analisis *molecular docking* berfokus pada hasil interaksi protein–ligan, khususnya nilai afinitas ikatan, dan tidak mencakup simulasi dinamika molekuler.
7. Penelitian ini dibatasi pada pendekatan komputasional *in silico* dan tidak mencakup validasi *in vitro*, *in vivo*, farmakokinetik, toksisitas, maupun validasi klinis.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi target obat potensial pada kanker pankreas dari tanaman herbal Indonesia menggunakan *Skyline Query* dan beberapa ukuran sentralitas jaringan. Secara khusus, tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis tingkat kepentingan kandidat gen dalam jaringan interaksi biologis menggunakan empat ukuran sentralitas jaringan, yaitu *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*.
2. Menerapkan algoritma *Skyline Query* dengan metode *Block Nested Loop* untuk memprioritaskan kandidat target obat kanker pankreas berdasarkan beberapa kriteria sentralitas jaringan.

3. Memilih target reseptor potensial berdasarkan hasil prioritas gen untuk analisis *molecular docking* lebih lanjut.
4. Mengevaluasi interaksi protein–ligan antara reseptor terpilih dan senyawa ligan dari tanaman herbal Indonesia menggunakan *molecular docking*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini memberikan informasi awal mengenai target obat potensial untuk kanker pankreas yang berasal dari tanaman herbal Indonesia, yaitu jahe (*Zingiber officinale*), bawang merah (*Allium cepa* var. *aggregatum*), dan kunyit (*Curcuma longa*).
2. Penelitian ini mendukung penggunaan pendekatan komputasional, khususnya analisis sentralitas jaringan dan *Skyline Query*, dalam memprioritaskan kandidat gen berdasarkan beberapa kriteria jaringan biologis.
3. Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi bagi peneliti di bidang bioinformatika, farmasi, bioteknologi, dan biologi komputasional untuk melakukan validasi lebih lanjut terhadap gen target terpilih serta interaksi protein–ligan.
4. Penelitian ini menyediakan alur kerja *in silico* yang sistematis untuk mengintegrasikan analisis irisan gen, beberapa ukuran sentralitas jaringan, *Skyline Query* dengan metode *Block Nested Loop*, dan *molecular docking*.
5. Penelitian ini mendukung eksplorasi tanaman obat Indonesia sebagai sumber potensial senyawa bioaktif untuk studi penemuan obat kanker pankreas di masa mendatang.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan skripsi ini disusun sebagai berikut:

- Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini membahas latar belakang penelitian, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab ini memperkenalkan pentingnya identifikasi target obat kanker pankreas, potensi pemanfaatan tanaman herbal Indonesia seperti jahe, bawang merah, dan kunyit, serta kebutuhan pendekatan komputasional dalam memprioritaskan kandidat gen. Selain itu, bab ini menjelaskan relevansi analisis sentralitas jaringan, *Skyline Query*, dan *molecular docking* dalam mendukung identifikasi target obat potensial untuk kanker pankreas.

- Bab 2 LANDASAN TEORI

Bab ini menyajikan landasan teori yang berkaitan dengan kanker pankreas, tanaman herbal Indonesia, identifikasi target obat, *molecular docking*, jaringan interaksi biologis, ukuran sentralitas jaringan, *Skyline Query*, dan algoritma *Block Nested Loop*. Bab ini juga membahas penelitian-penelitian terdahulu yang mendukung penggunaan metode komputasional dalam prioritas target dan penemuan obat.

- Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan metodologi penelitian, yang meliputi pengumpulan data, prapemrosesan data, identifikasi gen yang saling tumpang tindih, pembentukan jaringan biologis, perhitungan sentralitas, serta penerapan *Skyline Query* menggunakan metode *Block Nested Loop*. Bab ini juga menjelaskan alur kerja *molecular docking*, termasuk persiapan reseptor dan ligan, konfigurasi *docking*, serta evaluasi hasil *docking*.

- Bab 4 HASIL DAN DISKUSI

Bab ini menyajikan hasil dan pembahasan penelitian. Pembahasan meliputi dataset gen kanker pankreas, dataset target tanaman herbal Indonesia, hasil gen yang saling tumpang tindih, hasil analisis sentralitas, hasil *Skyline Query*, target reseptor terpilih, dan hasil *molecular docking*. Bab ini juga menganalisis pasangan protein–ligan terbaik serta membahas relevansi target terpilih berdasarkan hasil komputasional.

- Bab 5 SIMPULAN DAN SARAN

Bab ini menyajikan kesimpulan dan saran dari penelitian. Kesimpulan merangkum temuan utama yang berkaitan dengan kandidat target obat kanker pankreas, peran beberapa ukuran sentralitas jaringan, penerapan *Skyline Query* dengan metode *Block Nested Loop*, serta hasil *molecular docking*. Bab ini juga memberikan saran untuk penelitian selanjutnya, termasuk validasi

biologis, simulasi dinamika molekuler, serta analisis farmakokinetik atau toksisitas lebih lanjut.



UMN

UNIVERSITAS
MULTIMEDIA
NUSANTARA