

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Network pharmacology atau farmakologi jaringan merupakan pendekatan komputasional berbasis sistem biologis yang digunakan untuk memetakan hubungan antara senyawa aktif, target molekuler, dan jalur biologis yang berkaitan dengan suatu penyakit. Pendekatan ini memungkinkan mekanisme kerja suatu bahan dianalisis secara menyeluruh melalui jaringan interaksi yang kompleks. Dengan cara ini, *network pharmacology* memungkinkan studi interaksi antara senyawa aktif, target protein, dan proses biologis yang menyeluruh. Selain itu, pendekatan ini banyak digunakan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif dari bahan alam serta menentukan target biologis yang relevan untuk dianalisis lebih lanjut. Dukungan basis data biomedis, bioinformatika, dan perangkat analisis jaringan memungkinkan *network pharmacology* menghasilkan kandidat senyawa, target utama, serta jalur biologis yang dapat dijadikan dasar untuk validasi komputasional maupun eksperimental [1][2].

Kanker prostat merupakan salah satu beban kesehatan global yang paling signifikan dan terjadi pada laki-laki. Penyakit ini menempati urutan keempat sebagai jenis kanker yang paling banyak ditemukan di dunia dan menjadi jenis kanker kedua yang paling umum pada laki-laki. Pada tahun 2022, kasus terbanyak tercatat sebanyak 1.467.854 kasus baru kanker prostat dengan angka kejadian terstandarisasi usia 29,4 tahun per 100.000 penduduk. Pada tahun yang sama, kanker prostat menyebabkan sekitar 397.430 kematian di seluruh dunia, dan diperkirakan terdapat sekitar 7,3 kematian akibat kanker prostat pada setiap 100.000 penduduk laki-laki [3]. Penanggulangan kanker prostat masih menghadapi berbagai tantangan, seperti perbedaan tingkat kejadian dan kematian antar wilayah, perkembangan penyakit ke stadium lanjut, efek samping pengobatan, serta kemungkinan terjadinya resistansi terhadap terapi. Oleh karena itu, pencarian terapi alternatif dan pendukung yang aman, efektif dan serta mampu bekerja melalui berbagai mekanisme biologis semakin mendapat perhatian.

Penggunaan tumbuhan herbal sebagai terapi alternatif dan pendukung telah lama berkembang di berbagai negara, termasuk Indonesia. Masyarakat juga masih menggunakan layanan kesehatan tradisional dan bahan herbal secara

luas [4]. Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dilaporkan mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memberikan efek antiproliferatif, antiinflamasi, dan proapoptosis dalam berbagai model penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak dan senyawa aktif sambiloto dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, memicu kerusakan sel, serta memengaruhi berbagai mekanisme biologis yang berkaitan dengan perkembangan kanker [5][6]. Jahe (*Zingiber officinale*) juga banyak dibahas sebagai tumbuhan dengan potensi dalam pencegahan dan penghambatan kanker. Kandungan fitokimia pada jahe dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta kemampuan menghambat proliferasi dan meningkatkan kematian sel kanker dalam pengujian *in vitro* maupun *in vivo* [7][8]. Sementara itu, bawang merah (*Allium cepa*) dikenal kaya akan flavonoid, senyawa fenolik, dan senyawa organosulfur yang memiliki aktivitas antioksidan serta berpotensi memengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker [9][10]. Namun, hubungan antara keseluruhan senyawa aktif dari ketiga tumbuhan tersebut dan target protein yang berkaitan dengan kanker prostat masih memerlukan pemetaan secara sistematis untuk menghasilkan hipotesis mekanistik yang lebih kuat.

Pendekatan farmakologi jaringan umumnya meliputi pengumpulan data senyawa, prediksi target, pengumpulan target penyakit, identifikasi target irisan, konstruksi jaringan senyawa–target, serta pembangunan jaringan interaksi protein–protein atau *protein-protein interaction (PPI)*. Salah satu metode umumnya yaitu dengan cara mengukur sentralitas, suatu ukuran yang digunakan untuk menilai pentingnya suatu simpul dalam jaringan. Dalam jaringan PPI, *degree centrality* mewakili jumlah koneksi atau interaksi antar suatu protein, sementara *betweenness centrality* menilai seberapa sering suatu simpul dilalui oleh jalur terpendek sehingga menunjukkan perannya sebagai “penghubung” untuk aliran informasi jaringan[4]. Protein dengan nilai sentralitas tinggi sering dianggap sebagai kandidat target kunci karena memiliki potensi untuk mempengaruhi stabilitas jaringan dan regulasi antara lintas jalur[4]. Biasanya, beberapa ukuran sentralitas seperti *Degree*, *Closeness*, *Betweenness*, dan *eigenvector centralities* telah digunakan untuk mengidentifikasi simpul yang berpengaruh dalam jaringan biologis [11].

Meskipun ada banyak penelitian yang membahas kemungkinan manfaat sambiloto, jahe, dan bawang merah dalam mencegah atau mengobati kanker, sebagian besar penelitian tersebut masih dilakukan secara terpisah, yaitu fokus pada satu jenis tanaman, kelompok zat tertentu, atau mekanisme kerja tertentu saja. Penelitian yang menggabungkan ketiga tanaman tersebut dalam satu sistem farmakologi untuk mengatasi kanker prostat masih belum cukup banyak. Selain itu, dalam penelitian jaringan, pemilihan target utama biasanya dilakukan berdasarkan satu ukuran sentralitas tertentu atau menggunakan nilai dari setiap ukuran secara terpisah. Pendekatan itu bisa menghasilkan penilaian yang tidak lengkap karena suatu target mungkin memiliki nilai tinggi pada satu aspek, tetapi nilai rendah pada aspek lainnya. Perbedaan tingkat nilai antar metrik bisa memengaruhi hasil penilaian jika tidak dilakukan normalisasi dan penggabungan secara rapi dan teratur. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang mampu menggabungkan beberapa ukuran sentralitas agar mendapatkan hasil penilaian terhadap target yang lebih menyeluruh.

Berdasarkan *gap* tersebut, penelitian ini menggunakan pendekatan farmakologi jaringan berbasis algoritma *overall centrality* untuk mengidentifikasi senyawa potensial kanker prostat pada tumbuhan sambiloto, jahe, dan bawang merah. Algoritma *overall centrality* digunakan untuk menggabungkan nilai degree centrality, betweenness centrality, closeness centrality, dan eigenvector centrality yang telah dinormalisasi menjadi satu nilai akhir. Nilai tersebut digunakan untuk menentukan target yang paling berpengaruh dalam jaringan PPI secara menyeluruh. Selanjutnya, hubungan antara target prioritas dan senyawa aktif dari ketiga tumbuhan dianalisis untuk memperoleh kandidat senyawa yang berpotensi berperan terhadap kanker prostat. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai mekanisme kerja berbasis jaringan, menghasilkan prioritas target dan senyawa yang lebih terarah, serta menjadi dasar bagi pengujian lanjutan melalui molecular docking, simulasi dinamika molekuler, atau pengujian biologis.

1.2 Rumusan Masalah

Kanker prostat merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang memerlukan perhatian karena melibatkan mekanisme biologis yang kompleks dan dapat berkembang menjadi penyakit yang lebih agresif. Penanganan yang tersedia saat ini masih menghadapi beberapa kendala, antara lain efek samping terapi, kemungkinan terjadinya resistansi, kekambuhan, serta variasi respons pengobatan.

Sementara itu, sambiloto (*Andrographis paniculata*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bawang merah (*Allium cepa*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi mempengaruhi lebih dari satu target molekuler. Karakteristik tersebut menyebabkan mekanisme kerja ketiga tumbuhan sulit dijelaskan hanya melalui pendekatan yang berfokus pada satu senyawa atau satu target. Oleh karena itu, pendekatan farmakologi jaringan diperlukan untuk memetakan keterkaitan antara senyawa bioaktif, protein target, dan proses biologis yang berhubungan dengan kanker prostat. Berdasarkan uraian tersebut, rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pendekatan farmakologi jaringan dapat digunakan untuk memetakan hubungan antara senyawa bioaktif sambiloto, jahe, dan bawang merah dengan target protein yang berkaitan dengan kanker prostat?
2. Senyawa bioaktif apa saja dari sambiloto, jahe, dan bawang merah yang menunjukkan potensi paling besar berdasarkan keterhubungannya dengan target protein kanker prostat?
3. Bagaimana algoritma *overall centrality* yang mengintegrasikan *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality* dapat diterapkan untuk menyusun prioritas target protein pada jaringan interaksi protein–protein?
4. Bagaimana penerapan farmakologi jaringan dan algoritma *overall centrality* dapat menghasilkan kandidat target protein serta senyawa bioaktif yang lebih terarah untuk dianalisis pada tahap selanjutnya?

1.3 Batasan Permasalahan

Penelitian ini ditujukan untuk mempelajari potensi senyawa antikanker dari tumbuhan herbal melalui pendekatan farmakologi jaringan berbasis komputasi. Agar ruang lingkup pembahasan tetap terarah dan sesuai dengan tujuan penelitian, diperlukan sejumlah batasan yang mengatur objek, sumber data, metode analisis, dan interpretasi hasil. Batasan tersebut juga menegaskan bahwa temuan yang diperoleh bersifat prediktif sehingga masih memerlukan pengujian lebih lanjut untuk membuktikan aktivitas biologisnya. Batasan permasalahan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini dibatasi pada analisis berbasis komputasi terhadap senyawa bioaktif yang terkandung dalam sambiloto (*Andrographis paniculata*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bawang merah (*Allium cepa*).
2. Kajian difokuskan pada pendekatan *network pharmacology* dengan penerapan algoritma *overall centrality* untuk menentukan target protein yang diperkirakan memiliki peran penting dalam mekanisme molekuler kanker prostat.
3. Data senyawa fitokimia, target protein, dan interaksi protein diperoleh dari basis data publik serta literatur ilmiah yang tersedia, tanpa melakukan pengujian eksperimental secara langsung untuk mengonfirmasi hasil analisis.
4. Analisis secara khusus membahas kanker prostat beserta proses biologis dan mekanisme molekuler yang berkaitan dengan perkembangan penyakit tersebut.
5. Karakteristik farmakokinetik senyawa, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, dipertimbangkan berdasarkan hasil prediksi komputasional, tetapi tidak diverifikasi melalui pengujian laboratorium.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari secara sistematis potensi senyawa antikanker yang terdapat pada tiga tumbuhan herbal, yaitu sambiloto, jahe, dan bawang merah, melalui pendekatan farmakologi jaringan. Metode komputasional digunakan untuk memetakan hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan proses biologis yang berkaitan dengan perkembangan kanker prostat. Penerapan analisis jaringan farmakologi dan algoritma *overall centrality* diharapkan dapat mendukung proses identifikasi target protein utama serta menghasilkan kandidat senyawa yang lebih terarah untuk dianalisis lebih lanjut. Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi dan memetakan hubungan antara senyawa bioaktif sambiloto (*Andrographis paniculata*), jahe (*Zingiber officinale*), dan bawang merah (*Allium cepa*) dengan target protein yang berkaitan dengan kanker prostat menggunakan pendekatan *network pharmacology*.

2. Mengidentifikasi senyawa bioaktif yang memiliki potensi terbesar berdasarkan keterkaitannya dengan target protein pada jaringan kanker prostat.
3. Menerapkan algoritma *Overall Centrality* yang mengintegrasikan *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality* untuk menentukan prioritas target protein dalam jaringan *Protein-Protein Interaction (PPI)*.
4. Menghasilkan kandidat target protein dan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai terapi pendukung kanker prostat berdasarkan hasil analisis *network pharmacology* dan algoritma *Overall Centrality*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa membantu meningkatkan pemahaman dalam bidang ilmu pengetahuan, penggunaan metode komputasional, pemanfaatan tanaman herbal, serta memperluas penelitian tentang penyakit kanker prostat. Dengan menggunakan pendekatan *network pharmacology* dan algoritma *overall centrality*, hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, serta mekanisme biologis dapat ditelusuri secara lebih terstruktur dan sistematis. Hasil yang diperoleh diharapkan bisa membantu memperluas pemahaman tentang kemampuan sambiloto, jahe, dan bawang merah sebagai sumber senyawa antikanker yang potensial. Selain itu, hasil penelitian ini bisa menjadi dasar untuk melanjutkan penelitian lebih lanjut di bidang bioinformatika dan farmakologi serta pengembangan obat yang berbasis bahan alami. Manfaat penelitian ini dikelompokkan sebagai berikut:

1.5.1 Manfaat Teoritis

- Memperluas pemahaman mengenai mekanisme multi-komponen dan multi-target dari sambiloto, jahe, dan bawang merah dalam kaitannya dengan kanker prostat.
- Menambah penelitian ilmiah mengenai penerapan *network pharmacology* untuk menganalisis hubungan antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis pada penyakit kompleks.

- Memberikan wawasan yang lebih luas bagi penggunaan algoritma *overall centrality* dalam menentukan tingkat kepentingan protein pada jaringan interaksi protein.

1.5.2 Manfaat Praktis

- Menghasilkan daftar senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antikanker berdasarkan hasil analisis komputasional.
- Mengidentifikasi target protein utama yang dapat diprioritaskan untuk analisis lanjutan melalui simulasi *molecular dynamics* atau pengujian lab biologis.
- Membantu proses penyaringan awal senyawa dan target protein sehingga tahapan penelitian lanjutan dapat dilakukan secara lebih terarah dan efisien.
- Menyediakan informasi ilmiah awal bagi bidang farmasi dan bioteknologi dalam pengembangan produk berbasis bahan alami untuk mendukung penelitian kanker prostat.
- Menjadi bahan rujukan bagi penelitian lanjutan mengenai pemanfaatan tumbuhan sambiloto, jahe, dan bawang merah sebagai sumber senyawa bioaktif.

1.5.3 Manfaat Kebijakan

- Menyediakan informasi berbasis ilmiah yang dapat mendukung pengembangan kebijakan mengenai penelitian dan pemanfaatan tumbuhan obat herbal alami tradisional.
- Mendorong pengelolaan dan pemanfaatan sumber daya hayati Indonesia secara bertanggung jawab dan berkelanjutan.
- Mendukung peningkatan perhatian terhadap penelitian tumbuhan herbal lokal sebagai sumber kandidat bahan aktif yang memiliki nilai kesehatan dan ekonomi.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan menjelaskan susunan dan cakupan setiap bab dalam laporan penelitian, mulai dari pendahuluan hingga simpulan dan saran. Sistematika penulisan laporan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Bab 1 PENDAHULUAN

Bab ini memuat latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan permasalahan, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan sistematika penulisan. Pembahasan mencakup kondisi kanker prostat sebagai salah satu permasalahan kesehatan pada laki-laki, keterbatasan penanganan yang tersedia, serta potensi sambiloto, jahe, dan bawang merah sebagai sumber senyawa bioaktif. Bab ini juga menjelaskan alasan penggunaan pendekatan *network pharmacology* dan algoritma *overall centrality* untuk mengidentifikasi senyawa serta target protein yang berpotensi berperan dalam mekanisme kanker prostat.

- Bab 2 LANDASAN TEORI

Bab ini menguraikan teori dan literatur yang mendukung pelaksanaan penelitian. Materi yang dibahas meliputi kanker prostat dan mekanisme molekulernya, pemanfaatan tumbuhan herbal dalam penelitian antikanker, karakteristik sambiloto, jahe, dan bawang merah, serta konsep senyawa bioaktif dan target protein. Selain itu, bab ini membahas prinsip *network pharmacology*, jaringan interaksi protein, teori graf, ukuran sentralitas, normalisasi sentralitas, dan algoritma *overall centrality*. Penelitian terdahulu juga disajikan untuk menunjukkan posisi serta kesenjangan penelitian yang mendasari penelitian ini.

- Bab 3 METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan rancangan penelitian, sumber data, tahapan pengumpulan data, dan metode analisis yang digunakan. Tahapan penelitian mencakup pengumpulan senyawa bioaktif, penyaringan protein tumbuhan dan penyakit, prediksi target senyawa, pengumpulan target kanker prostat, identifikasi target yang saling beririsan, serta pembangunan jaringan senyawa–target dan jaringan interaksi protein. Bab ini juga menguraikan perhitungan *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*, proses normalisasi, penerapan algoritma *overall centrality*, serta perangkat lunak dan basis data yang digunakan.

- Bab 4 HASIL DAN DISKUSI

Bab ini menyajikan hasil dari setiap tahapan analisis, meliputi senyawa bioaktif yang diperoleh, hasil penyaringan senyawa, target protein yang diprediksi, target yang berkaitan dengan kanker prostat, serta jaringan yang terbentuk. Hasil perhitungan setiap ukuran sentralitas dan pemeringkatan menggunakan algoritma *overall centrality* juga dipaparkan dalam bab ini. Bagian diskusi membahas keterkaitan antara senyawa bioaktif, target protein utama, dan mekanisme biologis kanker prostat serta membandingkan temuan penelitian dengan hasil penelitian terdahulu.

- Bab 5 SIMPULAN DAN SARAN

Bab ini berisi simpulan yang disusun berdasarkan hasil analisis farmakologi jaringan dan penerapan algoritma *overall centrality*. Simpulan mencakup kandidat senyawa bioaktif, target protein utama, serta potensi sambiloto, jahe, dan bawang merah dalam konteks kanker prostat. Bab ini juga menguraikan keterbatasan penelitian dan memberikan saran untuk pengembangan selanjutnya, seperti validasi melalui simulasi *molecular dynamics*, pengujian *in vitro*, pengujian *in vivo*, atau penelitian klinis.

