

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pendekatan *network pharmacology* semakin banyak diterapkan dalam penelitian untuk mengeksplorasi aktivitas biologis senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman herbal serta mengevaluasi potensi terapeutiknya terhadap leukemia maupun berbagai keganasan hematologis lainnya [1, 2]. Melalui pendekatan ini, hubungan antara senyawa aktif, protein target, dan mekanisme penyakit dapat dianalisis secara sistematis sehingga memungkinkan identifikasi target molekuler yang berperan dalam patogenesis leukemia, seperti jalur yang mengatur proliferasi sel, apoptosis, dan resistansi terhadap terapi [3]. Sebagai pengembangan dari pendekatan *network pharmacology*, penelitian ini mengintegrasikan analisis *centrality* pada jaringan interaksi protein-protein (*protein-protein interaction* atau PPI) untuk menentukan protein yang memiliki posisi paling penting dalam jaringan biologis. Analisis ini digunakan sebagai dasar dalam memilih protein target yang berpotensi memiliki peran sentral dalam perkembangan leukemia [4]. Beberapa ukuran *centrality* yang digunakan meliputi *degree centrality* yang menunjukkan jumlah hubungan langsung suatu protein dengan protein lain, *betweenness centrality* yang mengukur peran protein sebagai penghubung pada jalur terpendek dalam jaringan, serta *closeness centrality* yang menggambarkan tingkat kedekatan suatu protein terhadap seluruh protein lainnya [4]. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa analisis *centrality* merupakan pendekatan yang efektif untuk mengidentifikasi target terapeutik pada penyakit kompleks, termasuk kanker [4, 5, 6]. Protein yang memiliki nilai *centrality* tinggi umumnya berfungsi sebagai regulator penting dalam berbagai proses biologis sehingga lebih berpotensi menjadi target pengembangan obat dibandingkan protein dengan tingkat konektivitas yang rendah [6, 7]. Oleh karena itu, penerapan analisis *centrality* dalam penelitian leukemia diharapkan mampu mengidentifikasi protein-protein kunci yang dapat dimodulasi oleh senyawa bioaktif herbal untuk menghambat proliferasi sel leukemia sekaligus menginduksi proses apoptosis [1, 4].

Leukemia merupakan keganasan hematologis yang ditandai oleh proliferasi abnormal sel-sel darah putih di sumsum tulang dan darah tepi, dengan empat subtype utama yaitu leukemia limfoblastik akut (ALL), leukemia mieloid akut

(AML), leukemia mieloid kronik (CML), dan leukemia limfositik kronik (CLL) [8]. Berdasarkan data Global Burden of Disease (GBD) 2021, terdapat sekitar 460.000 kasus leukemia baru, 320.000 kematian, dan 10,98 juta *disability-adjusted life years* (DALYs) secara global [1]. Data GLOBOCAN 2022 mencatat insidensi leukemia global sebesar 486.777 kasus yang menempatkan leukemia pada peringkat ke-13 dari seluruh jenis kanker, sementara angka kematiannya (305.033 kasus) menduduki peringkat ke-10, menjadikannya keganasan hematologis dengan mortalitas tertinggi [8]. Distribusi subtype leukemia menunjukkan pola yang beragam berdasarkan usia, di mana ALL terutama menyerang anak-anak dan remaja dengan puncak usia onset antara 2–5 tahun, sedangkan AML merupakan subtype tersering pada dewasa, dan leukemia kronik seperti CML serta CLL dominan pada populasi usia lanjut [8, 9]. Proyeksi beban penyakit menunjukkan bahwa meskipun *age-standardized incidence rate* (ASIR) dan *age-standardized mortality rate* (ASMR) leukemia secara global cenderung menurun, peningkatan populasi dunia diperkirakan akan mendorong kenaikan jumlah kasus absolut leukemia hingga tahun 2050 [1].

Patogenesis leukemia melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan yang memicu transformasi maligna sel hematopoietik [10]. Pada tingkat molekuler, leukemogenesis diinisiasi oleh aktivasi onkogen atau inaktivasi gen supresor tumor, serta modifikasi epigenetik yang mengubah pola ekspresi gen tanpa mengubah sekuens DNA [10]. Jalur sinyal yang berperan kunci dalam patogenesis leukemia meliputi jalur PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, JAK/STAT, Wnt/ β -catenin, dan Notch yang mengatur proliferasi, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel leukemia [11, 12]. *Leukemia stem cells* (LSCs) memainkan peran esensial dalam inisiasi tumor, metastasis, dan resistansi terhadap terapi melalui aktivasi jalur *self-renewal* seperti Hedgehog dan STAT3 [11]. Gangguan mekanisme apoptosis, terutama melalui overekspresi protein antiapoptotik keluarga BCL-2 seperti BCL-2, MCL-1, dan BCL-XL, merupakan ciri khas leukemia yang berkontribusi terhadap resistansi terapi [13]. Destruksi mekanisme apoptosis pada sel leukemia terjadi akibat mutasi atau perubahan fungsional pada protein proapoptotik, sehingga sel kanker mampu menghindari kematian sel terprogram dan terus berproliferasi secara tidak terkendali [13]. Selain itu, resistansi *multidrug* (MDR) yang dimediasi oleh pompa efluks seperti P-glikoprotein (P-gp) dan protein terkait MDR merupakan hambatan utama keberhasilan kemoterapi pada leukemia [12].

Penanganan leukemia saat ini didominasi oleh kemoterapi konvensional,

radioterapi, transplantasi sel punca hematopoietik, serta agen terapi bertarget yang menargetkan molekul spesifik seperti inhibitor tirosin kinase pada CML, inhibitor FLT3 pada AML, dan inhibitor BTK pada CLL [12, 14]. Meskipun terapi bertarget telah meningkatkan angka remisi dan kelangsungan hidup pada berbagai sub tipe leukemia secara signifikan, tantangan berupa resistansi terhadap agen bertarget, efek samping sistemik yang serius, heterogenitas tumor, serta tingginya biaya terapi masih menjadi hambatan klinis yang belum terselesaikan [12, 14]. Kondisi ini mendorong eksplorasi senyawa bioaktif dari tumbuhan herbal sebagai agen antikanker potensial, mengingat sifatnya yang multi-target, relatif aman, dan tersedia secara luas [1, 3].

Dalam konteks eksplorasi senyawa bioaktif untuk leukemia, penelitian ini berfokus pada dua tumbuhan herbal yang memiliki potensi antikanker signifikan, yaitu Kemangi (*Ocimum basilicum*) dan Kunyit (*Curcuma longa*). Kemangi merupakan tanaman herbal *annual* dari famili Lamiaceae yang tersebar luas di wilayah tropis dan subtropis Asia, Afrika, serta Mediterania, dan secara tradisional digunakan sebagai tanaman obat dan aromatik [15]. Tanaman ini memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, serta antikanker melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan proliferasi sel, dan penangkapan siklus sel [16, 17]. *O. basilicum* dilaporkan mengandung berbagai senyawa bioaktif meliputi senyawa fenolik (asam rosmarinat dan asam sikorat), flavonoid (linalool, eucalyptol, estragol, geraniol), tanin, saponin, alkaloid, steroid, glikosida, polisakarida, serta minyak atsiri [18, 16]. Senyawa-senyawa tersebut telah terbukti menunjukkan sitotoksitas terhadap berbagai lini sel kanker, termasuk sel kanker payudara, paru-paru, dan leukemia, melalui modulasi jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik [17].

Kunyit adalah tanaman herbal dari famili Zingiberaceae yang berasal dari Asia Selatan dan Tenggara, terutama India, dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Ayurveda dan Tiongkok [19]. Tanaman ini memiliki aktivitas farmakologis yang beragam, termasuk antikanker, antioksidan, anti-inflamasi, antidiabetes, hepatoprotektif, dan neuroprotektif [20, 19]. *C. longa* mengandung tiga kurkuminoid utama yaitu kurkumin (*diferuloylmethane*, 94%), demethoxycurcumin (6%), dan bisdemethoxycurcumin (0,3%), serta komponen minor seperti minyak atsiri, polisakarida, dan lebih dari 50 kurkuminoid lainnya [21]. Kurkumin sebagai komponen bioaktif utama kunyit telah terbukti memiliki aktivitas antileukemia yang komprehensif, mencakup induksi apoptosis, inhibisi proliferasi sel, modulasi jalur NF- κ B, STAT3, PI3K/AKT, dan MAPK, serta

penangkapan siklus sel pada fase G2/M [22, 23]. Pada sel CML, kurkumin menghambat jalur BCR-ABL1 dan menginduksi apoptosis melalui modulasi *microRNA*-21 (miR-21), PTEN, serta protein antiapoptotik BCL-2 [23]. Selain itu, bisdemethoxycurcumin dan demethoxycurcumin juga menunjukkan potensi antikanker terhadap berbagai lini sel kanker termasuk leukemia [20].

Meskipun potensi antikanker *O. basilicum* dan *C. longa* telah banyak dilaporkan pada berbagai jenis kanker padat, kajian yang mengevaluasi mekanisme kerja kedua tanaman tersebut secara bersamaan terhadap leukemia masih sangat terbatas. Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang mengintegrasikan pendekatan *network pharmacology* dengan analisis *centrality* serta validasi *in silico* untuk mengidentifikasi mekanisme terapeutik kedua tanaman tersebut dalam penanganan leukemia. Berdasarkan kondisi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi mekanisme molekuler senyawa aktif yang terkandung dalam *O. basilicum* dan *C. longa* menggunakan pendekatan *network pharmacology* yang dipadukan dengan analisis *centrality*. Selanjutnya, dilakukan identifikasi dan penyaringan protein target yang berperan penting dalam patogenesis leukemia melalui analisis jaringan interaksi protein-protein (*protein-protein interaction* atau PPI). Protein target yang diperoleh kemudian divalidasi menggunakan metode *molecular docking* untuk memprediksi afinitas pengikatan antara senyawa aktif dan protein target sebagai indikasi potensi aktivitas terapeutiknya.

1.2 Rumusan Masalah

- Apa saja senyawa bioaktif yang terkandung dalam Kunyit dan Kemangi yang berpotensi berperan sebagai agen antikanker?
- Bagaimana hasil prediksi afinitas pengikatan antara senyawa bioaktif yang berasal dari kunyit dan kemangi terhadap protein target utama leukemia berdasarkan analisis *molecular docking*?
- Senyawa bioaktif manakah yang memiliki potensi antikanker paling tinggi berdasarkan hasil integrasi analisis *centrality* dan *molecular docking*?

1.3 Batasan Permasalahan

- Penelitian ini hanya membahas dua jenis tanaman herbal, yaitu kunyit (*Curcuma longa*) dan kemangi (*Ocimum basilicum*), sebagai sumber senyawa

bioaktif yang dikaji terhadap penyakit leukemia.

- Analisis dilakukan hanya pada senyawa bioaktif kunyit dan kemangi yang telah terdokumentasi dalam basis data publik, yaitu IJAH dan KNApSAcK.
- Protein target yang digunakan dibatasi pada protein yang diketahui berasosiasi dengan leukemia dan diperoleh melalui integrasi data dari UniProt, MalaCards, dan OMIM.
- Seleksi senyawa bioaktif menggunakan kriteria *Bioavailability Score* ≥ 0.5 dan *Drug-Likeness* > 0 .
- Penentuan protein target prioritas dilakukan menggunakan empat ukuran analisis *centrality*, yaitu *degree centrality*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *eigenvector centrality*.
- Evaluasi interaksi antara senyawa aktif dan protein target dilakukan melalui metode *molecular docking* menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina.
- Penelitian ini sepenuhnya menggunakan pendekatan *in silico* sehingga tidak mencakup pengujian laboratorium, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.
- Hasil penelitian dipengaruhi oleh kualitas, kelengkapan, dan pembaruan data yang tersedia pada basis data publik yang digunakan selama proses analisis.

1.4 Tujuan Penelitian

- Mengidentifikasi senyawa bioaktif yang terkandung dalam kunyit dan kemangi yang berpotensi berperan sebagai agen antikanker?
- Menganalisis afinitas pengikatan senyawa bioaktif yang berasal dari kunyit dan kemangi terhadap protein target utama leukemia melalui pendekatan *molecular docking*.
- Mengidentifikasi senyawa bioaktif yang memiliki potensi antikanker tertinggi berdasarkan hasil integrasi analisis *centrality* dan *molecular docking*.

1.5 Manfaat Penelitian

- Memberikan kontribusi terhadap pengembangan penelitian penemuan obat berbasis *in silico* melalui pemanfaatan pendekatan *network pharmacology*, analisis *centrality*, dan *molecular docking*.
- Memperkaya referensi ilmiah mengenai mekanisme molekuler senyawa bioaktif kunyit (*Curcuma longa*) dan kemangi (*Ocimum basilicum*) yang berpotensi sebagai agen antikanker terhadap leukemia.
- Menyediakan informasi awal yang dapat dimanfaatkan sebagai dasar dalam penelitian lanjutan, khususnya untuk validasi eksperimental secara *in vitro* maupun *in vivo* terhadap senyawa aktif dan protein target yang telah diidentifikasi.
- Menyajikan kerangka penelitian berbasis analisis jaringan biologis dan komputasi yang dapat diadaptasi atau diterapkan pada studi penyakit maupun tanaman herbal lainnya.

1.6 Sistematika Penulisan

Untuk memberikan gambaran yang terstruktur mengenai penelitian yang dilakukan, skripsi ini disusun ke dalam lima bab yang saling berkaitan sebagai berikut:

1. Bab I PENDAHULUAN

Bab ini memaparkan latar belakang penelitian, identifikasi masalah, rumusan masalah, batasan penelitian, tujuan penelitian, manfaat penelitian, serta sistematika penulisan skripsi.

2. Bab II LANDASAN TEORI

Bab ini berisi kajian pustaka dan landasan teori yang mendukung penelitian. Materi yang dibahas meliputi leukemia, senyawa aktif herbal, konsep *network pharmacology*, jaringan interaksi protein-protein (*Protein-Protein Interaction/PPI*), analisis sentralitas jaringan, *Principal Component Analysis* (PCA), anotasi fungsional dan *enrichment analysis*, *molecular docking*, serta basis data dan perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian.

3. Bab III METODOLOGI PENELITIAN

Bab ini menjelaskan metodologi penelitian yang diterapkan. Tahapan penelitian meliputi pengumpulan data target penyakit leukemia dan target senyawa herbal, identifikasi target yang beririsan, konstruksi jaringan PPI, perhitungan nilai sentralitas jaringan, reduksi dimensi menggunakan PCA untuk menentukan protein target utama, analisis anotasi fungsional dan *enrichment*, serta *molecular docking* untuk mengevaluasi afinitas ikatan antara protein target dan senyawa aktif herbal.

4. Bab IV HASIL DAN DISKUSI

Bab ini menyajikan hasil dan pembahasan dari seluruh tahapan penelitian. Analisis yang dilakukan meliputi hasil identifikasi target yang beririsan, karakteristik jaringan PPI, hasil analisis sentralitas dan PCA dalam menentukan protein target utama, hasil *Gene Ontology* dan analisis jalur biologis, serta hasil *molecular docking* yang menunjukkan potensi interaksi antara protein target dan senyawa aktif herbal.

5. Bab V KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini berisi kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian serta saran yang dapat dijadikan referensi untuk pengembangan penelitian selanjutnya terkait pemanfaatan pendekatan *network pharmacology* dalam identifikasi target protein dan kandidat senyawa herbal untuk leukemia.

