

**NETWORK PHARMACOLOGY AKTIVITAS KULIT BUAH MANGGIS
(*Garcinia mangostana* L) TERHADAP PENYAKIT DM TIPE II**



Diajukan oleh:

Ade Santi Novitasari

24185540A

Kepada

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2021

**NETWORK PHARMACOLOGY AKTIVITAS KULIT BUAH MANGGIS
(*Garcinia mangostana* L) TERHADAP PENYAKIT DM TIPE II**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Ade Santi Novitasari
24185540A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**NETWORK PHARMACOLOGY AKTIVITAS KULIT BUAH MANGGIS
(*Garcinia mangostana* L) TERHADAP PENYAKIT DM TIPE II**

Yang disusun oleh :
Ade Santi Novitasari
24185540A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal :
Surakarta, 25 Januari 2022

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

NIP/NIS: 1200105152074

Pembimbing Pendamping

apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

NIP/NIS: 01201708162225

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si

1.

2. apt. Carolina Eka Waty, M.Sc

2.....

3. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc

3.

4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

4.

PERSEMBAHAN

مُسْلِمٍ كُلِّ عَلَى فَرِيضَةٍ الْعِلْمِ طَلَبَ فَإِنَّ بِالصِّينِ، وَلَوْ الْعِلْمَ أَطْلُبُوا

“Carilah ilmu meskipun di negeri Cina, karena mencari ilmu itu wajib bagi setiap muslim”

جَدَّ وَجَدَّ مَنْ

“Barang siapa yang bersungguh-sungguh maka ia akan mendapatkan hasil”

Orang tua dan Adik yang telah memberi semangat, membantu dan kebahagiaan selama penyusunan skripsi.

Dosen pembimbing ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si dan ibu apt. Ismi Rahmawati, S.Si., M.Si yang telah membimbing, memotivasi, dan membantu selama proses penyusunan skripsi. Semoga segala kebaikan dan ketulusan ibu dapat menjadi amal dan ibadah jariyah kelak.

Untuk teman-teman dan sahabat-sahabtku yang menjadi tempat berbagi suka duka, canda dan tawa dimanapun kalian berada.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 29 Desember 2021

Tanda tangan,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ade Santi Novitasari', with a horizontal line extending to the right from the end of the signature.

Ade Santi Novitasari

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan judul “*NETWORK PHARMACOLOGY* AKTIVITAS KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L) TERHADAP PENYAKIT DM TIPE II”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan akademis dalam menyelesaikan studi Strata Satu (S1) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta

Selama penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak, masukan-masukan, dan tuntunan dalam penulisan yang membuat tulisan ini lebih baik. Walaupun masih banyak kekurangan-kekurangan yang terdapat didalamnya, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. apt. Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak sekali dukungan baik dukungan waktu untuk revisi maupun konsultasi, membimbing, memberi semangat serta saran-saran yang membangun sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan waktunya untuk melakukan revisi, banyak masukan yang sangat membangun, dan memberikan semangat yang tidak pernah lelah sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

7. Kedua orang tua tercinta atas doa, kasih sayang, serta selalu memberikan semangat & dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Adikku tercinta yang selalu membantu dalam proses penyusunan skripsi ini, memberi semangat, dukungan serta motivasi.
9. Seluruh teman-teman pendahulu *network pharmacology*, terutama kak Aulia dan Dani sebagai mentor atas ilmunya, sarannya dan masukan sehingga dapat membantu mensukseskan penyusunan skripsi dan teman-teman seperjuangan *network pharmacology*.
10. Sahabat-sahabat kuliah saya termasuk inti 3 SEMNAS Eva dan Shindora yang telah banyak memberi semangat, memberi banyak cerita, pengalaman, kesan dan sebagai tempat berkeluh kesah. Dimana pun nanti kalian berada, terimakasih telah mau berteman, berbagi suka duka, dan membagikan kenangan semasa kuliah S1 ini.
11. Sahabat-sahabat semasa SD Wiwit dan Mefi terimakasih telah menemani saya, memberikan semangat, mendukung, kalian segala-galanya.
12. Terimakasih untuk kakak Ikhsan yang sudah memberikan saya dukungan dengan penuh semangat, sabar, dan selalu menemani dalam keadaan apapun.
13. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2018, khususnya teori 3 PHARCYTHREE.
14. Terimakasih juga atas dukungannya dari sepupu, saudara, tante, om dan nenek yang telah mengsupport, memberikan semangat, motivasi, keceriaan di kala sedih serta memberikan canda dan tawa.
15. *Last but not least, I wanna thank me, for believing in me, for doing all this hard work, for having no days off, for never quitting, for just being me at all times.* Terimakasih telah bisa berjuang sampai sejauh ini, telah banyak menyita waktu luang, tidak pernah berhenti belajar meskipun berat dan tidak termotivasi, telah mencoba melakukan yang terbaik semampunya, dan semoga usaha dan pencapaian ini bias bermanfaat bagi banyak orang dan bias mewujudkan mimpi serta cita-cita yang ingin dicapai.
16. Pihak yang tidak dapat disebutkan dalam membantu mengerjakan skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa memberi ridha dan perlindungan kepada kalian semua, Aamiin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, 29 Desember 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Diabetes Melitus.....	6
1. Diabetes Melitus Tipe 2	6
2. Patofisiologi DM Tipe 2.....	7
3. Obat Antidiabetes	7
B. Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L).....	11
1. Sistematika Tanaman Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L)	11
2. Morfologi.....	11
3. Kandungan Senyawa	12

4.	Aktivitas Antidiabetes	14
C.	Protein Target Terapi Diabetes Melitus Tipe II	16
1.	<i>Mitogen-activated protein kinase 8</i> (MAPK8).....	18
2.	<i>Pancreas duodenum homeobox protein 1</i> (PDX-1)	18
3.	<i>Transcription factor MafA</i> (MafA)	18
4.	<i>Voltage-dependent P/Q-type calcium channel subunit alpha-1A</i> (CACNA1A).....	19
5.	<i>Insulin reseptor</i> (INSR).....	19
6.	<i>ATP-binding cassette sub-family C member 8</i> (ABCC8).....	19
7.	<i>ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11</i>	20
8.	<i>Glucose transporter type 2</i> (GLUT2).....	20
9.	<i>Glycerol kinase</i> (GK)	20
10.	<i>Pyruvate kinase</i> (PKRL).....	21
11.	<i>Protein Tyrosine Phosphatase-1B</i> (PTP1B).....	21
12.	<i>Glucose transporter type 4</i> (GLUT-4).....	22
13.	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> (PPAR- γ).....	22
14.	<i>Diphenyl peptidase 4</i> (DPP4)	23
15.	<i>Aldose reductase</i> (ALR2)	23
D.	<i>Network Pharmacology</i>	24
E.	Perangkat Lunak dan <i>Web server</i>	25
1.	<i>KNApSAcK</i>	25
2.	<i>PubChem</i>	25
3.	<i>KEGG Pathway</i>	26
4.	<i>UniProt</i>	26
5.	<i>String</i>	27
6.	<i>SwissTargetPrediksi</i>	27
7.	<i>Therapeutic Target Database</i> (TTD)	27
8.	<i>Similarity Ensemble Approach</i> (SEA).....	28
9.	<i>Cytoscape</i>	28
F.	Landasan Teori.....	29
G.	Keterangan Empiris.....	31

BAB III METODE PENELITIAN.....	32
A. Populasi dan Sampel	32
B. Variabel Penelitian	32
1. Identifikasi variabel utama	32
2. Klasifikasi variabel utama	32
3. Definisi operasional variabel utama	32
C. Alat dan Bahan.....	33
1. Alat	33
2. Bahan.....	33
D. Cara Kerja	33
1. Pengumpulan data kandungan kimia.....	33
2. Identifikasi protein target	34
3. Validasi nama gen	34
4. Interaksi protein-protein	34
5. Skrining bioaktivitas senyawa.....	34
6. Identifikasi prediksi protein target	35
7. Pencarian informasi protein target terapeutik obat (TTD)	35
8. Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	35
E. Skema Jalannya Penelitian.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
A. Hasil Penelitian	38
1. Pengumpulan data kandungan kimia.....	38
2. Identifikasi protein target	39
3. Validasi nama gen	40
4. Interaksi protein-protein	41
B. Analisis Hasil Profil <i>Network Pharmacology</i>	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
A. Kesimpulan	80
B. Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN.....	92

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Nama protein target	12
Tabel 2. Daftar protein target	17
Tabel 3. Hasil data senyawa kimia dengan interaksi protein target	38
Tabel 4. Validasi protein target dan nama gen	40
Tabel 5. Skor nilai ikatan protein-protein dengan MAPK8	42
Tabel 6. Skor nilai ikatan protein denganPDX-1	44
Tabel 7. Skor nilai ikatan protein dengan MafA	46
Tabel 8. Skor nilai ikatan protein dengan CACNA1A	48
Tabel 9. Skor nilai ikatan protein dengan INSR	50
Tabel 10. Skor nilai ikatan protein dengan ABCC8	52
Tabel 11. Skor nilai ikatan protein dengan KCNJ11	54
Tabel 12. Skor nilai ikatan protein GLUT2	56
Tabel 13. Skor nilai ikatan protein GK	58
Tabel 14. Skor nilai ikatan PKLR	60
Tabel 15. Skor nilai protein-protein PTP1B	61
Tabel 16. Skor nilai ikatan protein GLUT4	63
Tabel 17. Skor nilai ikatan protein PPARG	65
Tabel 18. Skor nilai ikatan protein DDP4	67
Tabel 19. Skor nilai ikatan protein ARL2	69

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Pathway</i> diabetes melitus tipe 2	17
Gambar 2. Skema Jalannya Penelitian	37
Gambar 3. Profil interaksi protein-protein MAPK8	41
Gambar 4. Profil interaksi protein-protein PDX-1	43
Gambar 5. Profil interaksi protein-protein MafA	45
Gambar 6. Profil interaksi protein-protein CACNA1A	47
Gambar 7. Profil interaksi protein-protein INSR	50
Gambar 8. Profil interaksi protein-protein ABCC8	52
Gambar 9. Profil interaksi protein-protein KCNJ11	54
Gambar 10. Profil interaksi protein-protein GLUT2	56
Gambar 11. Profil Interaksi protein-protein GK	57
Gambar 12. Profil Interaksi protein-protein PKLR	59
Gambar 13. Profil interaksi protein-protein PTP1B	61
Gambar 14. Profil interaksi protein-protein GLUT4	63
Gambar 15. Profil interaksi protein-protein PPARG	65
Gambar 16. Profil interaksi protein-protein DPP4	67
Gambar 17. Profil interaksi protein-protein ARL2	68
Gambar 18. Profil ikatan interaksi seluruh protein target, merah (protein target)	71
Gambar 19. Profil <i>network</i> PPARG merah (protein target utama), kuning (senyawa uji), hijau (obat jadi)	73
Gambar 20. Profil <i>network</i> PTPN1 merah (protein target utama) dan kuning (senyawa uji)	74
Gambar 21. Profil <i>network</i> MAPK8 merah (protein target utama dan kuning (senyawa uji)	75
Gambar 22. Profil <i>network</i> GLUT2 merah (protein target utama) dan kuning (senyawa uji)	76
Gambar 23. Profil keseluruhan <i>network pharmacology</i> , merah (protein utama), kuning (senyawa kimia), hijau (obat jadi), ungu (garis protein prediksi)	79

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Pengumpulan data kandungan kimia dari Knapsack	92
Lampiran 2. Pengumpulan data aktivitas biologis dari PubChem	94
Lampiran 3. Identifikasi prediksi target protein dari SwissTargetprediksi	96
Lampiran 4. Identifikasi prediksi target protein dari Sea	97
Lampiran 5. Identifikasi protein target dengan KEGG <i>Pathway</i>	98
Lampiran 6. Validasi nama gen dari UniProt	98
Lampiran 7. Interaksi protein-protein dari String	99
Lampiran 8. Visualisasi <i>network pharmacology</i> dengan Cytoscape	114

DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes Mellitus
IDF	International Diabetes Federation
OHA	Agen Hipoglikemik Oral
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
DPP-4	Diphenyl Peptidase- 4
ALR2	Aldose Reductase
GLUT4	Glucose transporter type 4
PTP1B	Protein Tyrosine Phosphatase-1B
GLP-1	Glukagon Like Peptide-1
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
IRS	Insulin Reseptor Substrat
ADA	Adenosin Deaminase
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat
DMT1	Diabetes Melitus 1
DMT2	Diabetes Melitus 2
PI-3 Kinase	Phosphatidylinositol-3-kinase
MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8
PDX-1	Pancreas duodenum homeobox protein 1
MafA	Transcription factor MafA
CACNA1A	Calcium channel subunit alpha-1A
INS	Insulin
ABCC8	ATP-binding cassette transporter sub-family member 8
KCJN11	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11
GLUT2	Glucose transporter type 2
GK	Glycerol kinase
PKRL	Pyruvate kinase
TTD	<i>Therapeutic Target Database</i>
SEA	<i>Similarity Ensemble Approach</i>
GIP	<i>Glukosa-dependent insulinotopic polipeptida</i>

AGEs	<i>Advanced glycosylation end products</i>
RAGE	<i>Increased expression of the receptor for AGEs</i>
TP53	<i>Cellular tumor antigen p53</i>
ATP	<i>Adenosina trifosfat</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat sekresi insulin adalah Diabetes melitus (DM). Hal ini disebabkan pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga tubuh tidak bisa menerima insulin secara efisien. Insulin merupakan hormon yang mengontrol kadar gula darah. Hiperglikemia merupakan gejala yang dapat ditimbulkan berupa polidipsia, poliuria, penglihatan kabur serta pengurangan berat badan kadang-kadang dengan polifagia. Pertumbuhan yang lambat serta kepekaan terhadap peradangan tertentu bisa menyertai hiperglikemia kronis (ADA, 2014).

Menurut data *Internasional Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2015, memperkirakan sekitar 415 juta orang dewasa yang menderita diabetes dan diprediksi akan terus meningkat pada tahun 2040 menjadi 642 juta orang. Indonesia menduduki urutan ke-7 dari daftar 10 negara dengan jumlah penderita DM tertinggi dan diprediksi pada tahun 2040 Indonesia akan menduduki urutan ke-6. IDF memprediksikan bahwa, di tahun 2040, akan ada 1 dari 11 orang yang menderita DM sebesar 415 juta dengan persentase 46,5% dari jumlah orang dewasa dengan DM tidak terdiagnosis, serta 12% dari pengeluaran kesehatan global digunakan untuk DM sebesar 673.000.000.000, 1 dari 7 orang mengalami DM gestasional dan 1 dari 10 orang dewasa sebesar 642 juta menderita diabetes (Yuswantina dan Dyahariesti, 2018).

Pengobatan DM tipe 2 dapat digunakan untuk menurunkan glukosa darah melalui berbagai mekanisme seperti penyerapan glukosa, sekresi insulin, serta penghambatan jalur biokimia dalam metabolisme karbohidrat dan lemak atau regulasi. Agen hipoglikemik oral (OHA) yang paling disarankan untuk pengobatan antidiabetes tipe 2 sebagai berikut biguanid (metformin dan fenformin) yang umumnya digunakan secara luas oleh thiazolidinediones (disebut dengan glitazones, misalnya pioglitazone, rosiglitazone), inhibitor α -glukosidase

(voglibose, miglitol dan acarbose) dan sulfonilurea (glibenklamid, tolbutamid, asetoheksamida) (Pujiastuti dan Sanjaya, 2017).

Indonesia memiliki berbagai jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional. Salah satu terapi alternatif yang telah terbukti memiliki khasiat antidiabetes yaitu kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L). Manggis adalah ramuan khas yang digunakan untuk pengobatan tradisional dan dianggap dapat mengobati berbagai macam penyakit. Kulit manggis memiliki viabilitas yang sangat besar karena menyimpan kandungan xanthone sebesar 123,97 mg-/100ml kulit manggis mempunyai efektivitas antidiabetes, mengurangi radikal bebas, mengurangi glukosa ke tingkat normal dan mencegah kerusakan sel pankreas (Dewi dan Sanjaya, 2018). Kulit manggis kaya akan xanthone. Xanthone memiliki dampak farmakologis sebagai meredakan peradangan, antibakteri, dapat melawan perkembangan sel kanker dan antialergi (Magallanes *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Pujiastuti dan Sanjaya. (2017) menunjukkan bahwa pemberian herba kulit buah manggis dalam bentuk ekstrak etanol dapat menurunkan kadar glukosa di darah sehingga memperoleh kadar normal pada hewan uji tikus diperlukan kulit manggis pada rentang dosis 500 mg/kg BB tikus. Hasil skrining kandungan senyawa dalam kulit buah manggis terdiri dari: garcinone E, gartanin, 8-hidroksikudraxanton, garcinone D, mangostinon, alpha-mangostin, beta-mangostin, gamma-mangostin, tovophyllin A dan smeathxanton. Terdapat senyawa yang memiliki aktivitas tertinggi yaitu alpha-mangostin, beta-mangostin dan garcinone (Jung *et al.*, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2019) terhadap kulit buah manggis yang berfungsi sebagai obat antidiabetes, maka perlu dilakukan pengujian mekanisme meliputi agonis *peroxisome proliferator activad receptor gamma* (PPAR- γ), inhibitor enzim *diphenyl peptidase- 4* (DPP-4), dan enzim *aldose reductase* (ALR2). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pujiastuti dan Sanjaya. (2017) menjelaskan tentang senyawa mangiferin merupakan turunan xanthone yang telah dilakukan penelitian sebelumnya memiliki khasiat sebagai antidiabetes dengan meningkatkan aktivitas GLUT4 mentransfer pada permukaan membran sel yang berfungsi sebagai pengangkutan glukosa darah ke dalam sel.

Terdapat beberapa target protein yang berfungsi sebagai pengobatan DM tipe 2 dalam peningkatan translokasi GLUT4 ke lapisan sel. Salah satu target protein yang saat ini sedang diselidiki adalah *Protein Tyrosine Phosphatase-1B* (PTP1B). Penelitian ini menunjukkan bahwa PTP1B adalah target baru yang bermanfaat yang dapat digunakan untuk pengobatan DM tipe 2. PTP1B mengasumsikan bagian yang berguna pada pedoman sebagai jalur negatif transduksi terhadap sinyal insulin. Penghalang PTP1B mendorong pergerakan transporter glukosa, mengakibatkan derajat fosforilasi IR yang meningkat dan substratnya serta pengambilan glukosa dalam sel yang sensitif terhadap insulin. Mengingat berbagai komponen PTP1B yang dapat dihambat, produk alami telah dikenal sebagai agen terapeutik yang berkembang dan memiliki banyak ragam senyawa kimia sintesis.

Masyarakat Indonesia dalam penemuan obat, paradigma jejaring farmakologi biasanya digunakan untuk memahami mekanisme farmakologis dari kerja obat yang diberikan untuk penyakit tertentu. Baru-baru ini, teknologi dan sistem biologi sudah digunakan untuk memprediksi efek suatu obat kombinasi agar memahami mekanisme farmakologis berdasarkan analisis target. Selain itu, dalam jejaring farmakologi, kedua teknologi ini sering diintegrasikan untuk mengungkap hubungan antara obat dan targetnya. Pada dasarnya ada dua jenis teknik jejaring farmakologi, pertama pendekatan "*bottom-up*" yang perlu ditambahkan ke target obat molekuler terkenal dan efek sinergis yang diamati. Kemudian ada pendekatan "*top-down*" yang merupakan pengurangan umum dari formula yang diberikan ke elemen minimal tetapi dapat mempertahankan sifat penting (Ochieng *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian ini dengan pesatnya perkembangan bioinformatika, jejaring farmakologi, biologi jaringan dan farmakologi, ini dianggap sebagai metode yang menjanjikan untuk pengembangan obat yang lebih hemat biaya (Khan dan Khan, 2016). Dibandingkan dengan model konvensional "satu gen, satu obat, satu penyakit", jejaring farmakologi berfokus untuk pengobatan untuk penyakit "multi-target, multi-komponen". Analisis jaringan sinyal merupakan suatu alat yang sangat menarik dalam mempelajari hubungan

yang kompleks. Selain itu, berdasarkan jejaring farmakologi, model jaringan “penyakit target-obat” yang layak dapat dibangun melalui skrining keluaran yang tinggi dan bioinformatika (Poornima *et al.*, 2016).

Menurut penelitian, jejaring farmakologi memiliki berbagai aplikasi, seperti prediksi gen penyakit atau target bahan jamu, pengaturan keseimbangan jaringan, penjelasan pasangan bahan sinergis dan kelompok bahan aktif (Tao *et al.*, 2013; Zhang X *et al.*, 2014; Zintzaras *et al.*, 2014). Oleh karena itu, strategi berbasis jaringan termasuk jejaring farmakologi dan jejaring obat semakin dikembangkan dan diterapkan. Beberapa database telah dibuat untuk membantu analisis jejaring farmakologi termasuk PhIN (database jaringan interaksi farmakologi) (Wang Z. *et al.*, 2017), C 2 Peta (peta konektivitas komputasi) (Huang *et al.*, 2012), database di TCM (LI dan Zhang, 2013), CVDHD (Database penyakit kardiovaskular) (Gu *et al.*, 2013) dan database obat antikanker (Azmi *et al.*, 2010).

Proses dalam penelitian ini dilakukan dengan penemuan obat kombinasi produk alami multi-komponen dan multi-target berdasarkan jejaring farmakologi dapat memberikan perspektif cerah untuk mengobati DM secara sistematis. Metode ini merupakan salah satu yang efisien serta hemat waktu untuk menemukan aplikasi potensial dalam kategori obat terapeutik lainnya dengan memprediksi target kerjanya. Oleh karena itu, jejaring farmakologi dikembangkan untuk menemukan obat yang efektif pada pengobatan DM serta gangguan metabolisme terkait obesitas dan sindrom metabolik. Menurut jejaring farmakologi, senyawa antidiabetes terdeteksi dari suatu formula Gen-Gen-Qin-Lian, dan dijelaskan mekanismenya (Li *et al.*, 2014). Analisis dapat digunakan untuk mengamati farmakologi pada efektivitas obat. Oleh karena itu, diperlukan untuk melakukan pengamatan interaksi secara lebih lanjut sehingga dapat melihat efektivitas yang diinginkan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan tersebut dapat diambil suatu rumusan masalah sebagai berikut:

Pertama, senyawa manakah dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) yang diprediksi memiliki interaksi dengan protein dalam *pathway disease* pada mekanisme antidiabetes ?

Kedua, bagaimana profil *network pharmacology* kulit buah manggis sebagai antidiabetes ?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, untuk mengetahui senyawa dari protein target kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) yang diprediksi memiliki interaksi protein dalam *pathway disease* pada mekanisme antidiabetes.

Kedua, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kulit buah manggis sebagai antidiabetes.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian dari hasil *network pharmacology* ini diharapkan dapat membuktikan aktivitas antidiabetes terhadap tanaman kulit buah manggis sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan penyakit diabetes. Juga diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas dan dalam dunia kesehatan mengenai aktivitas dari tanaman kulit buah manggis sebagai tanaman obat khususnya antidiabetes dan dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut terhadap senyawa-senyawa yang dikandungnya.