

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius*)
SEBAGAI ANTIDIABETES**



Oleh:

Anisa Hafifa

24185539A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius*)
SEBAGAI ANTIDIABETES**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh :

Anisa Hafifa

24185539A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN YAKON
(*Smallanthus sonchifolius*) SEBAGAI ANTIDIABETES**

Oleh :
Anisa Hafifa
24185539A

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. apt. K.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. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

2.

3. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.

3.

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

4.

PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan kepada:

1. Orang tua saya tercinta, Ngadimin dan Sri Mulyani yang selalu memberikan Do'a, dukungan, semangat, dan nasihat untuk tetap selalu berusaha dan berdoa dalam setiap langkah.
2. Saudara/i saya, Triman, Depri Nalfianto, Setyawati, dan Nur Laela Fitri. S.Pd. yang selalu memberikan dukungan dan semangat.
3. Teruntuk Dwi Rianto, S.I.Kom, yang senantiasa menemani, memberikan semangat, motivasi, dan kekuatan agar saya tetap berjuang sampai tercapainya gelas S.Farm.
4. Dosen pembimbing saya, Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
5. Sahabat baikku, Nurul Ulfatimatun dan Wulan Levia yang selalu ada memberikan semangat dan menemani saya sampai saat ini.
6. Teman seperjuanganku, Umar Aiman yang selalu memberikan bantuan dan *support* dari awal masuk kampus sampai saat ini.
7. Keluarga besar *Pharcythree* 18 atas bantuan dan semangatnya.

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, 15 Januari 2022

Tanda tangan



Anisa Hafifa

KATA PENGANTAR



Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil'alamin Puji Syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT. yang telah memberikan rahmat, kasih sayang dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*NETWORK PHARMACOLOGY* DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius*) SEBAGAI ANTIDIABETES”.

Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi dan bertujuan untuk memberikan sumbangan terhadap kemajuan dan perkembangan di dunia pendidikan pada Fakultas Setia Budi khususnya di bidang farmasi.

Skripsi ini disusun oleh penulis tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. apt R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. Selaku Kepala Progam Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., apt. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia membimbing, memberikan banyak dukungan, semangat, dan bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen pengampu di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

7. Kedua orang tua tercinta yang telah mendoakan, berkorban, memberikan semangat penuh, tak pernah mengenal lelah siang dan malam bekerja agar penulis sukses dapat meraih gelar sarjana.
8. Kepada saudara/i penulis dan seluruh keluarga tersayang atas doa dan dorongan semangatnya.
9. Dwi Riyanto, S.I.Kom. yang telah menemani sampai saat ini memberikan semangat dalam berjuang, motivasi dan dukungan kepada penulis untuk mendapatkan gelar S.Farm.
10. Team *Network Pharmacology* atas kerja sama dan *supportnya* selama proses penelitian.
11. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Semoga Allah SWT. memberikan balasan yang lebih baik kepada mereka semua. 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 bagi pihak yang berkepentingan.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta, 15 Januari 2022

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan	5
D. Kegunaan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Diabetes Melitus	6
1. Diabetes Tipe 2	6
2. Patofisiologi	7
3. Obat Antidiabetes	8
B. Yakon (<i>Smallanthus sonchifolius</i>)	12
1. Sistematika Tanaman	12
2. Morfologi	12
3. Kandungan Senyawa	13
4. Aktivitas Farmakologi	13
C. Protein Target Terapi DM Tipe 2	14
D. Interaksi Protein	25
E. Arti Pewarnaan pada Garis Interaksi	25
F. <i>Network Pharmacology</i>	26
G. Web Server dan Perangkat Lunak	27
1. Web Server	27
2. Perangkat Lunak	30
H. Landasan Teori	31
I. Keterangan Empiris	32
BAB III METODE PENELITIAN	33
A. Populasi dan Sampel	33
B. Variabel Penelitian	33
1. Identifikasi Variabel Utama	33
2. Klasifikasi Variabel Utama	33
3. Definisi Operasional Variabel Utama	34

C. Alat dan Bahan	35
1. Alat.....	35
2. Bahan	35
D. Cara Kerja.....	35
1. Pengumpulan Data Kandungan Tanaman.....	35
2. Pengumpulan Data Aktivitas Biologi Tanaman Terhadap Protein Target	36
3. Identifikasi Protein Target	36
4. Validasi Nama Gen	37
5. Interaksi Protein-Protein	37
6. Prediksi Protein Target	37
7. Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	38
E. Skema Jalannya Penelitian	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Penelitian.....	40
1. Hasil Pengumpulan Data Kandungan Tanaman	40
2. Hasil Pengumpulan Data Aktivitas Biologi Tanaman Terhadap Protein Target	42
3. Identifikasi Protein Target yang Terlibat dalam Patofisiologi DM .	42
4. Validasi Protein Target	43
5. Interaksi Protein-Protein	44
6 Data Protein Target dari Senyawa Kandungan Kimia.....	89
7 Hasil Prediksi Senyawa Bioaktif Terhadap Protein Target	89
8 Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	90
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	107
A. Kesimpulan.....	107
B. Saran	107
DAFTAR PUSTAKA	108
LAMPIRAN.....	122

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kandungan senyawa kimia daun yakon.....	40
2. Hasil pengumpulan data aktivitas biologi tanaman.....	42
3. Hasil validasi nama gen protein target.....	43
4. Skor ikatan protein dengan reseptor INS.....	45
5. Skor ikatan protein dengan reseptor INSR.....	47
6. Skor ikatan protein dengan reseptor PTPN11.....	49
7. Skor ikatan protein dengan reseptor PRKCB.....	50
8. Skor ikatan protein dengan reseptor IRS1.....	52
9. Skor ikatan protein dengan reseptor PIK3CA.....	53
10. Skor ikatan protein dengan reseptor PRKCZ.....	55
11. Skor ikatan protein dengan reseptor RPS6KA6.....	56
12. Skor ikatan protein dengan reseptor RPS6KB1.....	58
13. Skor ikatan protein dengan reseptor AKT2.....	59
14. Skor ikatan protein dengan reseptor PPP1CA.....	61
15. Skor ikatan protein dengan reseptor MTOR.....	62
16. Skor ikatan protein dengan reseptor GSK3B.....	64
17. Skor ikatan protein dengan reseptor TBC1D4.....	66
18. Skor ikatan protein dengan reseptor GYS1.....	67
19. Skor ikatan protein dengan reseptor SLC2A4.....	69
20. Skor ikatan protein dengan reseptor IL6.....	70
21. Skor ikatan protein dengan reseptor STAT3.....	72
22. Skor ikatan protein dengan reseptor SOCS3.....	73
23. Skor ikatan protein dengan reseptor TNF- α	75
24. Skor ikatan protein dengan reseptor TNFRSF1A.....	77
25. Skor ikatan protein dengan reseptor MAPK8.....	79
26. Skor ikatan protein dengan reseptor IKBKB.....	81
27. Skor ikatan protein dengan reseptor NFKBIA.....	83
28. Skor ikatan protein dengan reseptor NFKB1.....	85
29. Skor ikatan protein dengan reseptor NOS3.....	87
30. Hasil data protein target dan senyawa kandungan kimia pada PubChem.....	89
31. Hasil data protein target dan senyawa kandungan kimia SEA.....	90

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman yakon.....	12
2. KEEG <i>pathway</i> insulin resisten	15
3. Skema penelitian.....	39
4. Profil interaksi protein-protein INS.....	45
5. Profil interaksi protein-protein INSR.....	46
6. Profil interaksi protein-protein PTPN11.....	48
7. Profil interaksi protein-protein PRKCB.....	40
8. Profil interaksi protein-protein IRS1.....	51
9. Profil interaksi protein-protein PIK3CA.....	53
10. Profil interaksi protein-protein PRKCZ.....	54
11. Profil interaksi protein-protein RPS6KA6.....	56
12. Profil interaksi protein-protein RPS6KB1.....	57
13. Profil interaksi protein-protein AKT2.....	59
14. Profil interaksi protein-protein PPP1CA.....	60
15. Profil interaksi protein-protein MTOR.....	62
16. Profil interaksi protein-protein GSK3B.....	63
17. Profil interaksi protein-protein TBC1D4.....	65
18. Profil interaksi protein-protein GYS1.....	67
19. Profil interaksi protein-protein SLC2A4.....	68
20. Profil interaksi protein-protein IL6.....	70
21. Profil interaksi protein-protein STAT3.....	71
22. Profil interaksi protein-protein SOCS3.....	73
23. Profil interaksi protein-protein TNF- α	74
24. Profil interaksi protein-protein TNFRS1A.....	76
25. Profil interaksi protein-protein MAPK8.....	78
26. Profil interaksi protein-protein IKBKB.....	80
27. Profil interaksi protein-protein NFKB1A.....	82
28. Profil interaksi protein-protein NFKB1.....	84
29. Profil interaksi protein-protein NOS3.....	86
30. Profil interaksi seluruh protein target, protein target (hijau).....	88
31. Profil network protein IKBKB dan NFKB1A senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	91
32. Profil network protein NFKB1 senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	92
33. Profil network protein INSR, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), obat jadi (merah), interaksi senyawa-protein (ungu).....	93
34. Profil <i>network</i> protein GSK3B, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	94

35. Profil <i>network</i> protein GYS1, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	95
36. Profil <i>network</i> protein AKT2, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protei (ungu).....	95
37. Profil <i>network</i> protein INS, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	96
38. Profil <i>network</i> protein PTPN11, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu)	97
39. Profil <i>network</i> protein IRS1, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	98
40. Profil <i>network</i> protein PIK3CA, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	98
41. Profil <i>network</i> protein TBC1D4, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	99
42. Profil <i>network</i> protein NOS3, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	99
43. Profil <i>network</i> protein STAT3, senyawa uji (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu).....	100
44. Profil <i>Network pharmacology</i> secara keseluruhan, senyawa (kuning), protein target (hijau), interaksi senyawa-protein (ungu) , obat jadi (merah).....	106

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein yang terlibat dalam patofisiologi DM.....	123
2. Validasi nama gen.....	123
3. Pencarian interaksi antar protein-protein.....	124
4. Data kandungan senyawa kandungan kimia dari KNApSAcK.....	126
5. Data bioaktivitas senyawa dari PubChem.....	127
6. Data protein target dari <i>Swiss Target Prediction</i>	128
7. Data protein target dari SEA.....	128
8. Visualisasi menggunakan <i>Cytoscape</i>	129

ABSTRAK

ANISA HAFIFA, 2022, *NETWORK PHARMACOLOGY* DAUN YAKON (*Smallanthus sonchifolius*) SEBAGAI ANTIDIABETES, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Gangguan produksi insulin pada sel β pankreas menyebabkan resistensi insulin. Prevalensi penderita DMT2 di seluruh dunia sebanyak 90-95% dengan risiko penderita di atas usia 45 tahun. Metode berbasis jejaring farmakologi digunakan sebagai pendekatan yang melibatkan senyawa dan protein target pada jalur *pathway*. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi protein target terhadap aktivitas senyawa tanaman yakon (*Smallanthus sonchifolius*) yang dipetakan dalam profil jejaring farmakologi sesuai jalur *pathway* DMT2 resistensi insulin.

Penelitian menggunakan web server dan perangkat lunak seperti *KNAPSAck* untuk pengumpulan senyawa. *PubChem* untuk mengetahui bioaktivitas senyawa. Data diunduh dalam format file CSV dan TSV. Protein target diperoleh dari KEGG *pathway* divalidasi menggunakan *website Uniprot*. *String* digunakan untuk melihat interaksi antar protein. Prediksi protein target dengan *Swiss Target Prediction* dan SEA (*Similarity Ensemble Approach*). Visualisasi *network* menggunakan *Cytoscape* untuk melihat interaksi antar *nodes* sesuai dengan jalur *pathway* DMT2 resisten insulin yang dihubungkan melalui garis-garis tepi dan memiliki profil farmakologi dalam mengobati penyakit DM.

Visualisasi *network pharmacology* menunjukkan hasil protein target yang diprediksi memiliki interaksi pada jalur DMT2 resistensi insulin yaitu INSR dan EGFR. Senyawa *enhydrin*, *chlorogenic acid*, *quercetin*, *caffeic acid*, dan *ent-kaurenoic acid* yang terkandung pada daun yakon dapat membentuk profil *network pharmacology* dengan berinteraksi pada protein target sesuai jalur KEGG *pathway* DMT2 resisten insulin.

Kata kunci: diabetes tipe 2, *Smallanthus sonchifolius*, *cytoscape*, *network pharmacology*

ABSTRACT

ANISA HAFIFA, 2022, NETWORK PHARMACOLOGY OF YACON LEAF (*Smallanthus sonchifolius*) AS ANTIDIABETES, THESIS, FACULTY OF PHARMACEUTICAL, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder disease characterized by high blood sugar levels. Impaired insulin production in pancreatic cells causes insulin resistance. The prevalence of DMT2 sufferers worldwide is 90-95% with the risk of sufferers over the age of 45 years. Pharmacological network-based methods are used as approaches that involve target compounds and proteins in *pathways*. The purpose of this study was to analyze molecular proteins that are predicted to have target protein interactions on the activity of the yacon plant compound (*Smallanthus sonchifolius*) which was mapped in the pharmacological network profile according *pathway* insulin resistance DMT2

Research uses web servers and software such as KNApSack for compound collection. PubChem to determine the bioactivity of compounds. Data is downloaded in CSV and TSV file formats. The target protein obtained from the KEGG pathway validated using the website Uniprot. Strings are used to see interactions between proteins. Prediction of target protein with Swiss Target Prediction and SEA (Similarity Ensemble Approach). visualization network using Cytoscape to see interactions between nodes according to the pathway that is connected through borders and has a pharmacological profile in treating DM disease.

Visualization network pharmacology shows the results of target proteins that are predicted to have interactions on the insulin resistance DMT2 pathway, namely INSR and EGFR. Enhydrin, chlorogenic acid, quercetin, caffeic acid, and ent-kaurenoic acid compounds contained in yacon leaves can form a network pharmacology by interacting with target proteins according to the KEGG pathway DMT2 insulin resistance.

Keywords: type 2 diabetes, *Smallanthus sonchifolius*, cytoscape, network pharmacology

DAFTAR SINGKATAN

ADME	Absorpsi Distribusi Metabolisme dan Ekskresi
ALR2	<i>Aldosa Reduktase</i>
CD26	<i>Cluster of Differential 26</i>
DM	Diabetes Melitus
DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
DPP-4	<i>Inhibitor Dipeptidyl Peptidase 4</i>
GAA	<i>α-glucosidase</i>
GCGr	<i>Glucagon Receptor</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
GP	<i>Glycogen Phosphorylase</i>
GSK-3B	<i>Glycogen Synthase Kinase 3 B</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
Kg	Kilogram
HbA1c	Hemoglobin Terглиkasi
HDD	<i>Hard Disk</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IR	<i>Insulin Receptor</i>
IRS1	<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
Mg	Mikrogram
PTP1B	<i>Tyrosine Phosphatase 1 Beta</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PPI	<i>Protein-Protein Target</i>
RAM	<i>Random Acces Memory</i>
sDPP4	<i>Soluble Dipeptidyl Peptidase 4</i>
SGLT2	<i>Inhibitor Sodium-Glucose co-Transporter 2</i>
TZD	<i>Thiazolidinedione</i>
UniProt	<i>Universal Protein Resource</i>
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
INS	Insulin
INSR	<i>Insulin Receptor</i>
PTPN11	<i>Tyrosine-protein Phosphatase Non-receptor Type 11</i>
PRKCB	<i>Protein Kinase C Beta Type</i>
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate 1</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic Subunit Alpha Isoform</i>
PRKCZ	<i>Protein kinase C zeta type</i>
RPS6KA6	Ribosomal protein S6 kinase alpha-6, S6K-alpha-6
RPS6KB1	Ribosomal protein S6 kinase beta-1
AKT2	<i>RAC-beta serine/threonine-protein kinase</i>
PPP1CA	<i>Serine/threonine-protein Phosphatase PP1-alpha Catalytic Subunit</i>
MTOR	<i>Serine/threonine-Protein Kinase mTOR</i>
GSK3B	<i>Glycogen Synthase Kinase-3 Beta</i>
TBC1D4	<i>TBC1 Domain Family Member 4</i>
GYS1	<i>Glycogen Synthase</i>

SLC2A4	<i>Solute Carrier Family 2, Facilitated Glucose Transporter Member 4</i>
IL6	<i>Interleukin-6 Receptor Subunit Alpha</i>
STAT3	<i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 3</i>
SOCS3	<i>Suppressor Of Cytokine Signaling 3</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit gangguan metabolik dalam tubuh ditandai dengan tingginya kadar gula darah disebut sebagai hiperglikemia. Terjadinya gangguan metabolisme protein, karbohidrat dan lemak disebabkan karena adanya kerusakan produksi insulin dan kerja insulin yang tidak optimal. DM merupakan salah satu penyakit degeneratif yang terus meningkat di negara-negara seluruh dunia setiap tahunnya. Jenis DM yang paling sering diderita adalah DM tipe 2 (DMT2) yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula dalam darah akibat adanya gangguan yang terjadi pada fungsi kerja insulin (resistensi insulin) atau turunnya sekresi insulin pada sel β pankreas (Sari dan Purnama, 2019).

Prevalensi penderita DMT2 di seluruh dunia sebanyak 90-95% (ADA, 2020). Berdasarkan hasil penelitian badan kesehatan dunia (WHO) tahun 2020 diketahui sebanyak 4% jumlah pasien penderita DM tipe 2 berada pada rentang usia antara 26-35 tahun, 16% pada usia 36-45 tahun, 30% usia 46-55 tahun, 36% usia 56-65 tahun dan 14% pada usia di atas 56 tahun. Dari data tersebut dapat dikatakan pasien DMT2 dominan pada usia lansia yaitu 30% (46-65 tahun) dan 36% usia (56-65 tahun). Risiko tinggi untuk terjadinya diabetes yaitu kelompok usia diatas 45 tahun. Hal ini dikarenakan saat usia tersebut manusia mengalami penurunan fungsi organ yang dapat turun secara drastis dengan diikuti risiko penurunan fungsi pankreas dalam memproduksi insulin (Fatimah, 2015). Risiko DM akan terus meningkat seiring bertambahnya usia pada seseorang dan paling banyak dijumpai pada usia di atas 50 tahun. Kondisi ini dapat terjadi karena beberapa faktor yang mempengaruhi seperti lemahnya aktivitas fisik sehingga berpengaruh terhadap penurunan jumlah reseptor insulin (Sari *et al.*, 2016).

Protein α -glukosidase, α -amilase, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ), aldosa reduktase (ALR2), *tyrosine phosphatase-1B* (PTP1B), *free fatty acid receptor-1* (FFAR1), *dipeptidyl peptidase-4* (DPP4), *glucagon receptor* (GCGr), *glycogen phosphorylase* (GP), *sodium-glucose co-*

trasporter-2 (SGLT2), *glycogen synthase kinase-3B* (GSK-3B), *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) dan *insulin receptor* (IR) merupakan target molekuler yang dapat digunakan serta dipengaruhi dalam menurunkan kadar glukosa darah (Kerru *et al.*, 2018). DM dapat menjadi hal serius apabila tidak tepat dalam pengobatannya. Obat yang umum digunakan yaitu golongan sulfonilurea dan biguanid. Efek samping yang ditimbulkan dari obat-obat tersebut seperti mual, hipoglikemia, diare, asidosis laktat, bahkan dispepsia (Sujono *et al.*, 2014). Sedangkan pada penggunaan obat antidiabetik pada lini pertama terdiri dari metformin, TZD, DPP-4, dan SGLT2. Obat-obat tersebut memiliki efek samping apabila dikonsumsi dalam waktu jangka panjang yaitu komplikasi ginjal kemudian diikuti efek samping lainnya seperti gangguan pencernaan termasuk diare, mual, dispepsia, sakit kepala, nasofaringitis, dan infeksi saluran pernafasan atas. Pemberian obat inhibitor SGLT2 pada penderita saluran kemih yang mengalami infeksi dapat mengakibatkan ketoasidosis, urosepsis, mikosis genitalia, dan pielonefritis (Saudale *et al.*, 2020).

Salah satu terapi alternatif obat tradisional yang dapat digunakan dalam pengobatan DM yaitu menggunakan tanaman yakon (*Smallanthus sonchifolius* [Poepp. & Endl.] H. Robinson) atau dikenal dengan tanaman insulin. Tanaman yakon berasal dari Andes, Amerika Selatan termasuk keluarga *Asteraceae* ini telah banyak digunakan untuk obat alami dalam mengobati diabetes. Hal ini dikarenakan telah banyak penelitian yang menunjukkan efek antihiperqlikemia yakon pada hewan coba. Efek antihiperqlikemik dari yakon diperoleh dari bagian daun yang mengandung *enhydrin* yang dapat menghambat pembentukan glukosa setelah makan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Brazil (University of Maringa) dilaporkan bahwa daun yakon memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Pada penelitian tersebut, variabel bebas yang digunakan hanyalah jenis ekstraksi, dengan dosis tunggal yaitu 400 mg/ Kg BB. Ekstrak dengan pelarut etanol 70% daun yakon dilaporkan paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Dosis 80 mg/200 gram BB dan 120 mg/200 gram BB ekstrak daun yakon merupakan dosis optimal dalam menurunkan kadar

glukosa darah secara signifikan dan dapat memperbaiki sel β pankreas pada tikus jantan yang telah diinduksi streptozotocin (Sujono *et al.*, 2014).

Tanaman yakon memiliki berbagai komponen kimia yang telah ditemukan dan dikarakterisasi di berbagai bagian tumbuhan. Secara umum setiap bagian tumbuhan memiliki kandungan makromolekul seperti karbohidrat, lipid, protein, serat dan kandungan air yang tinggi. Demikian juga, laporan telah menggambarkan keberadaan senyawa yang diisolasi seperti asam oksalat, tanin dan karotenoid. Selain itu, terpena terisolasi (*sesquiterpene lactones*), katekol, flavonoid dan kandungan senyawa fenolik yang tinggi telah dijelaskan dalam daun yakon, di mana molekul dengan aktivitas antioksidan dan antidiabetes termasuk seperti asam galat, asam kafeat, asam rosmarinik, asam ferulat, p-asam kumarat, asam klorogenat, asam protokatekuat dan kuersetin (Puentes dan Amador, 2020). Antioksidan memiliki fungsi melindungi organ tubuh termasuk organ pankreas melalui penghambatan radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh (Sujono *et al.*, 2014).

DMT2 menargetkan pensinyalan insulin untuk meningkatkan sensitivitas insulin dapat memperluas jangkauan pilihan pengobatan yang efektif. DMT2 ditandai dengan efek pada pensinyalan insulin, termasuk penurunan aktivitas reseptor tirosin kinase yang distimulasi insulin dan fosforilasi IR sulfat yang dimediasi reseptor dianggap sebagai mekanisme resistensi insulin. Beberapa pasien resisten insulin yang mengalami peningkatan PTP1B dapat berinteraksi dan mengkatalisis fosforilasi IR, yang mengakibatkan hilangnya sinyal insulin. Aktivasi pensinyalan insulin mungkin bermanfaat dalam mengobati diabetes (Chen, 2010). DPP-4 atau CD26 adalah glikoprotein yang diekspresikan pada permukaan berbagai sel. *Soluble* DPP-4 (sDPP-4) telah dikenal sebagai adipokine baru yang terlibat dalam degradasi katalitik dari *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), menunjukkan peran sebagai kunci dalam metabolisme. Pada sDPP4 memiliki fungsi non-enzimatik sebagai protein pengikat dan pensinyalan, dengan peran dalam inflamasi dan regulasi kardiovaskular. Peningkatan pada aktivitas DPP-4 dianggap sebagai prediktor penting dari sindrom metabolik dan resistensi insulin. Penghambatan DPP-4 adalah pilihan terapi baru untuk DMT2 (Ahmed, 2017).

Network pharmacology merupakan ilmu yang secara sistematis mampu menggambarkan interaksi kompleks antara sistem biologis, obat-obatan dan penyakit melalui jejaring. Munculnya farmakologi jaringan dalam penemuan dan pengembangan obat yaitu untuk menggeser paradigma pernyataan bahwa satu obat hanya untuk satu target saja (*one-drug-one target*) (Fu dan Ming, 2015). Analisis farmakologi jaringan membutuhkan protein target guna melihat tempat di mana senyawa tersebut terikat secara spesifik. Protein tersusun atas molekul-molekul kecil yang dapat diidentifikasi melalui farmakologi jaringan dengan bantuan komputer dan beberapa web server untuk menemukan target baru pada senyawa (Luo *et al.*, 2010). Seiring dengan berkembangnya masyarakat disertai gaya hidup yang terus berubah dan semakin banyak penyakit kompleks yang diderita menunjukkan suatu kelemahan dari obat dengan target tunggal dalam pengobatannya. Adanya jejaring farmakologi yang menyediakan pendekatan baru untuk mengembangkan dan menemukan obat baru dari “senyawa tunggal, mode target tunggal” ke mode “multi-komponen, target jejaring” yang hadir untuk mengobati penyakit akibat gangguan metabolisme kompleks (Feng dan Bo, 2017).

Farmakologi jaringan telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir melalui integrasi bioinformatika dan farmakologi. Melalui pembentukan *database* komponen kimia obat, para peneliti sekarang dapat menemukan hubungan antara komponen dan target, hubungan antara target dan penyakit target. Data biologis tersebut secara sistematis dapat diolah ke dalam model hubungan jejaring yang secara sistematis menjelaskan mekanisme obat untuk mengobati suatu penyakit (Lu *et al.*, 2020). Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis dan mengetahui protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa tanaman herbal daun yakon yang diterapkan dalam memahami profil jejaring farmakologi pada jalur *pathway* DMT2 resisten insulin.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang peneliti dapat merumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apa saja protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa tanaman yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai antidiabetes?

Kedua, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa tanaman terhadap protein target DM?

C. Tujuan

Pertama, untuk mengetahui protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa tanaman yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai antidiabetes.

Kedua, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa tanaman terhadap protein target DM.

D. Kegunaan Penelitian

Kegunaan penelitian ini untuk memberikan pengetahuan terkait perkembangan ilmu baru tentang pengobatan tradisional dari tanaman daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap penyakit DMT2 berdasarkan *network pharmacology*.