

***NETWORK PHARMACOLOGY* TANAMAN MELON (*Cucumis melo* L.)
DAN TANAMAN MENTIMUN (*Cucumis sativus* L.) SEBAGAI
ANTIDIABETES**



Oleh :

Shindora Sutia Putri Pratama

24185444A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

***NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN MELON (*Cucumis melo* L.)
DAN TANAMAN MENTIMUN (*Cucumis sativus* L.) 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 :

Shindora Sutia Putri Pratama

24185444A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN MELON (*Cucumis melo* L.)
DAN TANAMAN MENTIMUN (*Cucumis sativus* L.) SEBAGAI
ANTIDIABETES**

Oleh :

**Shindora Sutia Putri Pratama
24185444A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 24 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 : 01201708162225

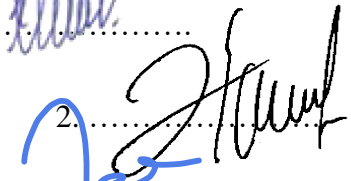
Pembimbing Pendamping


apt. Ismi Puspitasari, M.Farm
NIP/NIS : 1200105152074

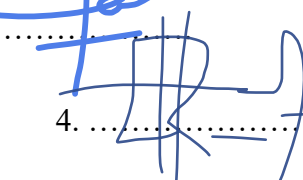
Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
3. apt. Sri Rejeki Handayani, M.Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1. 

2. 

3. 

4. 

PERSEMBAHAN

To my beloved mother, and father who gave full love, attention, motivation, and pray for me. Thanks for your affection, and endless love

To my beloved sister who always coloring my life, thanks for your affection

To my lecturers, who taught me much on the value of wisdom in addition to knowledge. Thank you very much for your guidance, and suggestions

To all my friends, thanks for your experiences, and amazing relationship

To my almamater University of Setia Budi Surakarta who are lifelong learners, invested in continually growing for themselves, their disciplines, and their students

To all of persons who can't be mentioned in this chance, thanks so much

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, 08 Desember 2021



Shindora Sutia Putri Pratama

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan mencapai gelar sarjana farmasi (S. Farm) dalam ilmu farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Skripsi ini berjudul “*NETWORK PHARMACOLOGY TANAMAN MELON (*Cucumis melo* L.) DAN TANAMAN MENTIMUN (*Cucumis sativus* L.) SEBAGAI ANTIDIABETES*” dengan harapan dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat memberikan informasi tentang pengobatan tradisional khususnya pada bidang ilmu farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, baik secara material maupun spiritual, maka pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM, M. Sc., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. apt. Iswandi, M.Farm., selaku pembimbing akademik.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku pembimbing utama yang telah banyak meluangkan waktu untuk penulis dalam memberikan bimbingan, saran, serta masukan dari awal sampai akhir penulisan skripsi ini.
5. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm., selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu untuk penulis dalam memberikan bimbingan, saran, serta masukan dari awal sampai akhir penulisan skripsi ini.
6. Seluruh dosen pengajar, dan staf Universitas Setia Budi.
7. Kedua orang tua, dan adik atas doa, dukungan moral, dan dorongan semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.

8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, oleh karena itu kritik, dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan sebagai upaya dalam menyempurnakan penulisan skripsi ini. Semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam skripsi ini bisa berguna bagi masyarakat, dan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi, serta berguna bagi semua pembaca.

Surakarta, 08 Desember 2021



Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiv |
| DAFTAR SINGKATAN | xv |
| ABSTRAK | xvi |
| ABSTRACT..... | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 7 |
| C. Tujuan Penelitian | 7 |
| D. Manfaat Penelitian | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 8 |
| A. Diabetes Melitus Tipe II..... | 8 |
| 1. Definisi diabetes melitus tipe II..... | 8 |
| 2. Patofisiologi DM Tipe II | 8 |
| 3. Terapi DM Tipe II | 11 |
| B. Tanaman Melon (<i>Cucumis melo</i> L.) | 14 |
| 1. Sistematika tanaman..... | 14 |
| 2. Morfologi tanaman | 14 |
| 3. Kandungan kimia | 15 |
| C. Tanaman Mentimun (<i>Cucumis sativus</i> L.)..... | 19 |
| 1. Sistematika tanaman..... | 19 |
| 2. Morfologi tanaman | 19 |
| 3. Kandungan kimia | 20 |
| D. Protein Target..... | 29 |
| 1. mTOR (<i>mechanistic Target Of Rapamycin</i>)..... | 31 |

| | | |
|----------------------------------|--|-----|
| 2. | IKK β (Inhibitor kappaB Kinase β)..... | 32 |
| 3. | JNK1 (C-JunN-terminal Kinase 1)..... | 33 |
| 4. | ERK (<i>Extracellular-signal-Regulated Kinase</i>)..... | 34 |
| 5. | PKC (Protein Kinase C)..... | 34 |
| 6. | SOCS (<i>Suppressor of Cytokine Signaling</i>)..... | 35 |
| 7. | IRS1 (<i>Insulin Receptor Substrate1</i>), INSR (<i>Insulin Receptor</i>), PI3K (<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>), dan GLUT4 (<i>Glucose Transporters4</i>)..... | 36 |
| E. | <i>Network Pharmacology</i> | 37 |
| F. | Landasan Teori..... | 42 |
| G. | Keterangan Empiris..... | 45 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | | 46 |
| A. | Populasi dan Sampel..... | 46 |
| B. | Variabel Penelitian..... | 46 |
| 1. | Identifikasi variabel utama..... | 46 |
| 2. | Klasifikasi variabel bebas..... | 46 |
| 3. | Definisi operasional variabel utama..... | 47 |
| C. | Alat dan Bahan..... | 47 |
| 1. | Alat..... | 47 |
| 2. | Bahan..... | 48 |
| D. | Cara Kerja..... | 48 |
| 1. | Identifikasi protein target..... | 48 |
| 2. | Validasi nama gen..... | 48 |
| 3. | Interaksi protein-protein..... | 49 |
| 4. | Skrining bioaktivitas senyawa..... | 49 |
| 5. | Skrining protein target prediksi senyawa..... | 50 |
| 6. | Pencarian informasi protein target terapeutik obat yang sudah beredar..... | 51 |
| 7. | Visualisasi profil <i>network pharmacology</i> | 51 |
| E. | Skema Penelitian..... | 53 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... | | 54 |
| A. | Hasil Penelitian..... | 54 |
| 1. | Identifikasi protein target..... | 54 |
| 2. | Validasi nama gen..... | 56 |
| 3. | Interaksi protein-protein..... | 57 |
| 4. | Skrining bioaktivitas senyawa..... | 84 |
| 5. | Skrining protein target prediksi senyawa..... | 90 |
| 6. | Pencarian informasi protein target terapeutik obat yang sudah beredar..... | 95 |
| B. | Analisa Hasil Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> | 95 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | | 121 |
| A. | Kesimpulan..... | 121 |

| | |
|----------------------|-----|
| B. Saran..... | 122 |
| DAFTAR PUSTAKA | 123 |
| LAMPIRAN..... | 130 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|----------------|
| 1. Kandungan kimia melon (<i>Cucumis melo</i> L.) | 15 |
| 2. Kandungan kimia mentimun (<i>Cucumis sativus</i> L.)..... | 20 |
| 3. Hasil validasi nama gen protein target | 56 |
| 4. Interaksi protein-protein mTOR..... | 59 |
| 5. Interaksi protein-protein IKBKB | 61 |
| 6. Interaksi protein-protein MAPK10 | 63 |
| 7. Interaksi protein-protein MAPK1 | 66 |
| 8. Interaksi protein-protein PRKCZ..... | 68 |
| 9. Interaksi protein-protein SOCS1 | 70 |
| 10. Interaksi protein-protein IRS1 | 72 |
| 11. Interaksi protein-protein INSR..... | 75 |
| 12. Interaksi protein-protein PIK3CA..... | 78 |
| 13. Interaksi protein-protein SLC2A4 | 81 |
| 14. Hasil interaksi senyawa-protein target tanaman melon <i>bioassay</i> PubChem. | 85 |
| 15. Hasil interaksi senyawa-protein target tanaman mentimun <i>bioassay</i> PubChem..... | 89 |
| 16. Hasil interaksi senyawa-protein target tanaman melon hasil prediksi SwissTargetPrediction | 92 |
| 17. Hasil interaksi senyawa-protein target tanaman melon hasil prediksi SEA . | 93 |
| 18. Hasil interaksi senyawa-protein target tanaman mentimun prediksi SEA.... | 94 |

DAFTAR GAMBAR

Halaman

| | |
|---|----|
| 1. Jalur yang menghubungkan peradangan yang diinduksi obesitas lokal dengan resistensi insulin sistemik | 11 |
| 2. Modulator negatif sinyal insulin, dan IGF-1 | 29 |
| 3. Pengaruh sitokin inflamasi terhadap status resistensi insulin | 33 |
| 4. Jalur pensinyalan insulin | 37 |
| 5. Skema Jalannya Penelitian | 53 |
| 6. <i>Pathway Type II Diabetes Mellitus</i> | 55 |
| 7. Visualisasi interaksi protein-protein mTOR | 58 |
| 8. Visualisasi interaksi protein-protein IKBKB | 60 |
| 9. Visualisasi interaksi protein-protein MAPK10 | 62 |
| 10. Visualisasi interaksi protein-protein MAPK1 | 65 |
| 11. Visualisasi interaksi protein-protein PRK CZ | 67 |
| 12. Visualisasi interaksi protein-protein SOCS1 | 69 |
| 13. Visualisasi interaksi protein-protein IRS1 | 72 |
| 14. Visualisasi interaksi protein-protein INSR | 75 |
| 15. Visualisasi interaksi protein-protein PIK3CA | 77 |
| 16. Visualisasi interaksi protein-protein SLC2A4 | 80 |
| 17. Visualisasi keseluruhan interaksi protein-protein, protein target (biru) | 83 |
| 18. Visualisasi <i>network</i> PPARG (putih), GLUT4/SLC2A4 (kuning), kaempferol (hijau), obat yang sudah beredar (biru) tanaman melon | 97 |
| 19. Visualisasi <i>network</i> IKBKB (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein IKBKB (putih) tanaman melon | 98 |
| 20. Visualisasi <i>network</i> INSR (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein INSR (putih), obat yang sudah beredar (biru) tanaman melon | 99 |

| | |
|---|-----|
| 21. Visualisasi <i>network</i> IRS1 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein IRS1 (putih), obat yang sudah beredar (biru) tanaman melon..... | 100 |
| 22. Visualisasi <i>network</i> MAPK1 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein MAPK1 (putih) tanaman melon | 101 |
| 23. Visualisasi <i>network</i> MAPK10 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein MAPK10 (putih) tanaman melon | 102 |
| 24. Visualisasi <i>network</i> PIK3CA (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein PIK3CA (putih) tanaman melon..... | 103 |
| 25. Visualisasi <i>network</i> SOCS1 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein SOCS1 (putih) tanaman melon..... | 104 |
| 26. Visualisasi <i>network</i> SLC2A4/GLUT4 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein SLC2A4/GLUT4 (putih) obat yang sudah beredar (biru) tanaman mentimun..... | 105 |
| 27. Visualisasi <i>network</i> IKBKB (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein IKBKB (putih) tanaman mentimun | 106 |
| 28. Visualisasi <i>network</i> INSR (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein INSR (putih) obat yang sudah beredar (biru) tanaman mentimun .. | 107 |
| 29. Visualisasi <i>network</i> MAPK10 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein MAPK10 (putih) tanaman mentimun | 107 |
| 30. Visualisasi <i>network</i> SOCS1 (kuning), kandungan kimia (hijau), interaksi protein SOCS1 (putih) tanaman mentimun..... | 108 |
| 31. Visualisasi <i>network pharmacology</i> tanaman melon, kandungan kimia (hijau), protein target utama (kuning), protein target hasil <i>bioassay</i> (biru tua), protein target hasil prediksi (merah muda), interaksi protein utama (putih), obat yang sudah beredar (biru). | 109 |
| 32. Visualisasi <i>network pharmacology</i> tanaman mentimun, kandungan kimia (hijau), protein target utama (kuning), protein target hasil <i>bioassay</i> (biru tua), protein target hasil prediksi (merah muda), interaksi protein utama (putih), obat yang sudah beredar (biru)..... | 113 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|----------------|
| Lampiran 1. Data kandungan kimia dari KNApSack | 131 |
| Lampiran 2. Identifikasi protein target dari <i>pathway</i> DM Tipe II | 131 |
| Lampiran 3. Validasi nama gen dari UniProt..... | 131 |
| Lampiran 4. Interaksi protein-protein dari STRING..... | 131 |
| Lampiran 5. Visualisasi profil <i>network pharmacology</i> dari <i>software</i> Cytoscape v. 3.8.2 | 131 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|---|
| DM | Diabetes Melitus |
| TNF | <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| FFAs | <i>Free Fatty Acids</i> |
| IL | Interleukin |
| IR | <i>Insulin Resistance</i> |
| AT | <i>Adipose tissue</i> |
| mTOR | <i>mechanistic Target Of Rapamycin</i> |
| IKK | Inhibitor KappaB Kinase |
| NFKB | <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> |
| MAPK | <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| JNK | <i>C-JunN-terminal Kinase</i> |
| ERK | <i>Extracellular-signal-Regulated Kinase</i> |
| SOCS | <i>Suppressor of Cytokine Signaling</i> |
| PRKCZ | Protein Kinase C zeta type |
| PKC | Protein Kinase C |
| INSR | <i>Insulin Receptor</i> |
| IRS | <i>Insulin Receptor Substrate</i> |
| SLC2A4 | <i>Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4</i> |
| GLUT4 | <i>Glucose transporter type 4</i> |
| PIK3CA | <i>Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform</i> |
| PI3K | <i>Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase</i> |
| SEA | <i>Similarity Ensemble Approach</i> |

ABSTRAK

SHINDORA SUTIA PUTRI PRATAMA, 2021, *NETWORK PHARMACOLOGY* TANAMAN MELON (*Cucumis melo* L.) DAN TANAMAN MENTIMUN (*Cucumis sativus* L.) SEBAGAI ANTIDIABETES, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S-1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

Penyakit yang saat ini masih menjadi topik utama dalam dunia kesehatan di Indonesia adalah Diabetes Melitus (DM). Tanaman melon (*Cucumis melo* L.) dan tanaman mentimun (*Cucumis sativus* L.) telah berperan sebagai agen hipoglikemik yang secara bersamaan kandungannya dapat bekerja pada beberapa protein target melalui beberapa jalur untuk menciptakan efek farmakologis. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan kandungan kimia aktif, protein target dan mekanisme hipoglikemia yang terlibat dalam pengobatan diabetes.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology* dengan kandungan kimia tanaman melon dan tanaman mentimun sebagai senyawa uji dan mTOR, IKBKB, MAPK10, MAPK1, PRKCZ, SOCS1, IRS1, INSR, PI3K dan GLUT4 sebagai protein target yang terlibat dalam DM tipe II. Visualisasi profil *network pharmacology* dibangun menggunakan *software* Cytoscape dari tanaman melon dan tanaman mentimun berdasarkan analisis interaksi antara protein target dan analisis interaksi senyawa aktif dengan hasil interaksi antara protein target yang telah dilakukan.

Analisis visualisasi *network pharmacology* menunjukkan bahwa 5 kandungan kimia tanaman melon berinteraksi dengan 8 protein target, dan 4 kandungan kimia tanaman mentimun berinteraksi dengan 5 protein target yang terlibat dalam DM tipe II dengan mempengaruhi jalur pensinyalan adipositokin serta jalur pensinyalan insulin. Mekanisme hipoglikemia kandungan kimia kedua tanaman mengarah pada translokasi transporter glukosa ke membran sel.

Kata kunci : Diabetes melitus tipe II, *Cucumis melo* L., *Cucumis sativus* L., *network pharmacology*, Cytoscape.

ABSTRACT

SHINDORA SUTIA PUTRI PRATAMA, 2021, NETWORK PHARMACOLOGY MELON PLANT (*Cucumis melo* L.) AND CUCUMBER PLANT (*Cucumis sativus* L.) AS ANTIDIABETIC, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

The disease that is currently still a major topic in the world of health in Indonesia is Diabetes mellitus (DM). Melon plant (*Cucumis melo* L.) and cucumber plant (*Cucumis sativus* L.) have been acted as hypoglycemic agents that simultaneously can work on several target proteins through several pathways to create pharmacological effects. The study aimed to explain the active chemical content, target proteins, and hypoglycemia mechanisms involved in the treatment of diabetes.

This study used the network pharmacology method with the chemical content of melon plant and cucumber plant as test compounds and mTOR, IKBKB, MAPK10, MAPK1, PRKCZ, SOCS1, IRS1, INSR, PI3K, and GLUT4 as target proteins involved in type II DM. Network pharmacology profile visualization have been built using Cytoscape software from melon plant and cucumber plant based on analysis of interactions between target proteins and analysis of active compound interactions with the results of interactions between target proteins that have been done.

Analysis of network pharmacology visualization showed that 5 chemical content of melon plants interacts with 8 target proteins, and 4 the chemical content of cucumber plants interacts with 5 target proteins involved in type II DM by affecting adipocytokine signaling pathway and insulin signaling pathway. The hypoglycemia mechanism of the chemical content of both plants leads to the translocation of glucose transporters to the cell membrane.

Keywords : Type II diabetes mellitus, *Cucumis melo* L., *Cucumis sativus* L., network pharmacology, Cytoscape.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang saat ini masih menjadi topik utama dalam dunia kesehatan khususnya di Indonesia. DM merupakan gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan hiperglikemia kronik karena tidak memadainya fungsi insulin (Pratiwi *et al.*, 2021). DM adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan oleh pankreas. Insulin adalah hormon yang mengatur kadar gula darah (WHO, 2020). Secara patofisiologis ditandai dengan penurunan kemampuan insulin untuk mengatur metabolisme glukosa yang disertai dengan penurunan sekresi insulin secara relatif karena kerusakan fungsi sel β pankreas (Ren *et al.*, 2020). Secara sederhana diabetes dapat dibagi menjadi DM tipe I, dan DM tipe II karena patogenesis yang berbeda (Song *et al.*, 2020). DM tipe II merupakan jenis diabetes yang paling umum, mengacu pada ketidakseimbangan metabolik glukosa, protein, lipid, air, dan elektrolit, yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, dan psikologis.

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019, 463 juta orang dewasa (20–79 tahun) menderita DM, dan angka ini diperkirakan akan mencapai 700 juta pada tahun 2045. Wilayah Asia Tenggara, penderita DM menyumbang 87,9 juta diantaranya 34,3% tinggal di perkotaan, dan 49,4% tinggal di kota. Berdasarkan survei epidemiologi, jumlah penderita DM tipe II di seluruh dunia mencapai 415 juta pada tahun 2015, dimana 75% diantaranya berada di negara berkembang. Diperkirakan pada tahun 2040, dunia akan memiliki hampir 642 juta penderita diabetes (Ogurtsova *et al.*, 2017 dalam Xu *et al.*, 2020 : 1). Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk di Indonesia tahun 2030 diperkirakan terdapat 12 juta penyandang diabetes di daerah urban, dan 8,1 juta di daerah rural. Sementara itu Indonesia merupakan salah satu negara dengan jumlah kejadian obesitas yang besar di dunia dengan jumlah prevalensi obesitas tahun 2001 yaitu

berkisar 12,3%. Prevalensi DM berkisar 12,5 pada tahun 2015, kemudian meningkat pada tahun 2018 berjumlah 21,8%. Jumlah obesitas di Indonesia meningkat sangat tinggi. Data tersebut membuktikan bahwa obesitas, dan diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius di Indonesia (Fithriana *et al.*, 2021).

Manajemen DM tipe II terutama tergantung pada penggunaan agen hipoglikemik oral. Saat ini, terapi pengobatan yang tersedia untuk penyakit diabetes termasuk insulin, dan berbagai agen antidiabetik oral seperti biguanid, sulfonilurea, meglitinid, tiazolidindion, penghambat α -glukosidase, dan penghambat dipeptidyl peptidase-IV. Obat-obatan ini digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi untuk mencapai kontrol glikemik yang lebih baik (Wasana *et al.*, 2021). Efek menguntungkan dari terapi obat antidiabetik dikaitkan dengan beberapa efek samping seperti hipoglikemia, dan penambahan berat badan (Scheen dan Charbonel, 2014 ; Kirkman *et al.*, 2018 dalam Wasana *et al.*, 2021 : 2). Sebagian besar obat untuk mengobati DM tipe II memiliki reaksi merugikan tertentu, seperti asidosis laktat, hipoglikemia, kerusakan hati, dan alergi (Cheng dan Fantus, 2005 dalam Xu *et al.*, 2020 : 2). Biaya pengobatan DM tipe II juga menjadi beban keuangan yang berat bagi individu, keluarga, dan pemerintah (Xu *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penemuan obat antidiabetik telah mengalihkan fokusnya ke sumber tanaman alami yang memiliki efek samping minimal. Tanaman telah memainkan peran utama dalam pengenalan agen terapeutik baru, dan telah menerima banyak perhatian sebagai sumber zat aktif biologis termasuk agen hipoglikemik (Wang *et al.*, 2013 dalam Ren *et al.*, 2020 : 2).

Tanaman dengan aktivitas sebagai antidiabetes memiliki beberapa kandungan kimia yang berpotensi dalam kontrol glikemik. Efek antidiabetes dari tanaman akan tercapai pada saat kandungan kimia tersebut bekerja pada protein target. Peradangan dianggap sebagai pengatur utama patogenesis diabetes melitus tipe II (Pickup dan Crook, 1998 dalam Al-Shukaili *et al.*, 2013 : 1). Pembentukan beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis*

factor-α (TNF- α) pada pasien diabetes muncul, yang menyebabkan peradangan kronis dalam perkembangan penyakit diabetes melitus (Wasana *et al.*, 2021). Obesitas dikaitkan dengan pembesaran jaringan adiposa, dan akibatnya meningkatkan jumlah makrofag pada jaringan adiposa (Goyal *et al.*, 2012 ; Cinti *et al.*, 2005 dalam Al-Shukaili *et al.*, 2013 : 1). Makrofag ini bertanggung jawab untuk hampir semua jaringan adiposa ekspresi TNF- α , jumlah signifikan IL-6, dan penanda respon fase akut lain serta mediator inflamasi (Cinti *et al.*, 2005 ; Weisberg *et al.*, 2003 ; Popko *et al.*, 2010 dalam Al-Shukaili *et al.*, 2013 : 1). Sitokin proinflamasi ini dapat meningkatkan resistensi insulin secara langsung dalam sel adiposit, otot, dan hati, yang menyebabkan gangguan sistemik pada sensitivitas insulin, dan gangguan homeostasis glukosa (Al-Shukaili *et al.*, 2013).

Fungsi utama jaringan adiposa adalah menyimpan kelebihan nutrisi sebagai triasilgliserol, dan melepaskan asam lemak bebas selama puasa. Jaringan adiposa mengeluarkan lebih dari 50 hormon, dan molekul pensinyalan, yang secara kolektif disebut adipokin. Adipokin dapat menunjukkan sifat proinflamasi, dan antiinflamasi. Jaringan adiposa pada individu tanpa diabetes mengeluarkan adipokin antiinflamasi seperti adiponektin, *transforming growth factor beta* (TGF β), interleukin (IL)-10, IL-4, IL-13, IL-1 *receptor antagonist* (IL-1Ra), dan apelin. Adipokin antiinflamasi mempengaruhi beberapa proses fisiologis mengenai energi, metabolisme glukosa, dan kekebalan tubuh. Adipokin proinflamasi memodulasi resistensi insulin baik secara langsung dengan mempengaruhi jalur pensinyalan insulin atau secara tidak langsung melalui stimulasi jalur inflamasi (Makki *et al.*, 2013). Jaringan adiposa pada individu dengan diabetes akan melepaskan sitokin proinflamasi diantaranya TNF- α , IL-6, leptin, visfatin, resistin, angiotensin II, dan *plasminogen activator inhibitor 1* (Ouchi *et al.*, 2011 dalam Makki *et al.*, 2013 : 2). Fosforilasi serin dari *insulin receptor substrate* (IRS) oleh berbagai adipokin secara langsung atau melalui jalur inflamasi termasuk *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan jalur I-kappa B kinase β (IKK β)/NF κ B mengganggu jalur pensinyalan insulin (Tilg dan Moschen, 2008 dalam Makki *et al.*, 2013 : 2).

Tanaman dari keluarga Cucurbitaceae telah diselidiki dapat menekan peradangan yang terkait obesitas, dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin, kemudian berkembang menjadi DM tipe II. Tanaman mentimun pahit (*Citrullus colocynthis*) dilaporkan menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi kadar TNF- α , dan IL-6 pada serum tikus obesitas yang telah diberikan diet tinggi lemak (Sanadgol *et al.*, 2011). Tanaman pare (*Momordica charantia*) juga dilaporkan dapat mencegah peningkatan level TNF- α , dan IL-6 pada serum tikus obesitas yang telah diberikan diet tinggi lemak. Aktivitas penghambatan degradasi IKB α , dan penekanan JNK1 juga dilaporkan pada tanaman ini (Bai *et al.*, 2016). Tanaman mentimun China (*Trichosanthes kirilowi* Maxim) juga dilaporkan dapat menghambat aktivasi NFKB yang ditentukan oleh *Dual-Luciferase Reporter Assay System* (Lei *et al.*, 2020).

Tanaman dari genus *Cucumis*, keluarga Cucurbitaceae, telah menjadi fokus dari berbagai penelitian karena memiliki aktivitas farmakologi. Tanaman dari genus *Cucumis*, keluarga Cucurbitaceae dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes. Tanaman mentimun (*Cucumis sativus*) dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes yang diujikan pada tikus jantan albino galur Wistar dengan menghambat enzim α -*amylase*, dan α -*glucosidase*. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu kaempferol (Ibitoye *et al.*, 2018). Tanaman mentimun juga dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang diujikan pada tikus jantan albino galur Wistar dengan berkontribusi menghambat aktivitas β -glukosidase. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu *syringic acid*, *p-coumaric*, dan *ferulic acids* (Jamal *et al.*, 2011).

Tanaman melon liar (*Cucumis melo* var. *agrestis*) dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang diujikan pada tikus jantan galur Wistar dengan ditunjukkan glukosa darah, kadar HbA1c, glukosa fosfat, dan kadar glukosa-6-fosfat berkurang pada tikus diabetes. Kandungan kimia yang ada pada tanaman ini yaitu rutin, *gallic acid*, dan *quercetin* (Gopalsatheeskumar *et al.*, 2020). Tanaman snap melon (*Cucumis melo* var. *momordica*) juga dilaporkan memiliki aktivitas

antidiabetes yang diujikan pada tikus jantan galur Wistar dengan menurunkan kadar glukosa darah 122 mg/dL. Kandungan kimia yang ditemukan pada tanaman ini yaitu kaempferol (Srivasta *et al.*, 2020).

Masih belum jelas bagaimana kandungan kimia tanaman melon, dan tanaman mentimun bekerja pada protein target untuk mencapai efek farmakologis antidiabetes, meskipun kandungan kimia tersebut telah diketahui. Tanaman mentimun dan, tanaman melon memiliki banyak kandungan kimia, sehingga memiliki sifat “*multi pathway, multicomponent, multitarget*” (Jiang *et al.*, 2019 dalam Xu *et al.*, 2020 : 2). Oleh karena itu, banyaknya kandungan kimia pada tanaman mentimun dan, tanaman melon maka, secara bersamaan dapat bekerja pada beberapa protein target melalui beberapa jalur untuk menciptakan efek antidiabetes (Li *et al.*, 2014 dalam Ren *et al.*, 2020 : 3).

Ahli farmakologi dari Inggris bernama Hopkins pada tahun 2007 mengemukakan konsep “*network pharmacology*” untuk pertama kalinya dalam *Nature Biotechnology*. Konsep *network pharmacology* diterima, dan digunakan secara luas di bidang pengobatan tradisional Cina segera setelah dikemukakan. Konsep ini memberikan ide-ide baru untuk mempelajari sistem pengobatan tradisional Tiongkok yang kompleks (Hopkins, 2007 dalam Tian *et al.*, 2020 : 1). Begitu juga tanaman mentimun, dan tanaman melon yang memiliki banyak kandungan kimia. *Network pharmacology* secara bertahap menggambarkan interaksi kompleks antara obat, dan sistem biologis termasuk organ manusia, penyakit, jalur metabolisme, dan protein target dari perspektif jaringan (Zhang *et al.*, 2016 dalam Tian *et al.*, 2020 : 2). *Network pharmacology* didasarkan pada teori reseptor, dan teknologi jaringan biologis, untuk menganalisis hubungan sinergis multikomponen, multi target, dan multi jalur antara obat-obatan, protein target, dan penyakit, kemudian menggunakannya untuk menjelaskan aksi obat (Zhu *et al.*, 2019 dalam Zhu dan Hou, 2021).

Network pharmacology digunakan untuk mempelajari mekanisme dari kandungan kimia suatu tanaman secara mendalam sehingga penyakit dapat diobati

dengan tepat (Zhu dan Hou, 2020 dalam Zhu dan Hou, 2021). Saat ini, banyak yang telah menggunakan *network pharmacology*, untuk memprediksi komponen aktif utama, dan kelompok target potensial dari suatu tanaman dalam menentukan mekanisme farmakologis dengan jenis penyakit tertentu. Zeng *et al.* (2021) menggunakan *network pharmacology* untuk mempelajari mekanisme farmakologis dari tanaman *Rhizoma coptidis* untuk pengobatan penyakit diabetes, terdapat 11 kandungan kimia potensial. IL-6, caspase-3, *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *vascular endothelial growth factor A*, MYC, dan *estrogen receptor 1* sebagai *keygen*. AGE-RAGE, *proteoglycans*, *hypoxia inducible factor-1*, PI3K-Akt, TNF sebagai *signaling pathways*. Ge *et al.* (2020) menggunakan *network pharmacology* untuk mempelajari mekanisme farmakologis dari tanaman *Lobelia chinensis* dalam pengobatan penyakit diabetes, kandungan kimia 5-hydroxymethylfurfural sebagai kandungan kimia potensial. Semua protein target berinteraksi dengan bahan aktif. Banyak protein target yang terlibat dalam jalur pensinyalan *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase-AKT* (PI3K-AKT), jalur pensinyalan insulin, dan jalur pensinyalan TNF. Song *et al.* (2020) menggunakan *network pharmacology* untuk mempelajari mekanisme hipoglikemia dari tanaman *Polygonum multiflorum*. Kandungan kimia resveratrol, apigenin, kaempferol, quercetin, dan luteolin sebagai kandungan kimia potensial. 63 target hipoglikemik secara signifikan berada di 67 jalur pensinyalan. *Regulation of lipolysis in adipocytes* adalah jalur pensinyalan hipoglikemik paling signifikan untuk tanaman ini. Jalur pensinyalan PI3K-Akt mengandung target paling utama.

Metode *network pharmacology* dalam penelitian ini digunakan untuk memprediksi komponen efektif, interaksi kandungan kimia tanaman mentimun, dan tanaman melon terhadap protein serta gen yang terlibat dalam DM tipe II, dan lebih lanjut memberikan dasar untuk penelitian selanjutnya tentang mekanisme antidiabetes tanaman mentimun, dan tanaman melon dengan kombinasi eksperimen biologi molekuler untuk verifikasi lebih lanjut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

Pertama, apa saja kandungan kimia tanaman mentimun, dan tanaman melon yang diprediksi memiliki interaksi dengan protein serta gen target DM tipe II ?

Kedua, bagaimana profil *network pharmacology* interaksi kandungan kimia pada tanaman mentimun, dan tanaman melon terhadap protein serta gen target DM tipe II ?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui kandungan kimia tanaman mentimun, dan tanaman melon yang diprediksi memiliki interaksi dengan protein serta gen target DM tipe II.

Kedua, mengetahui profil *network pharmacology* interaksi kandungan kimia pada tanaman mentimun, dan tanaman melon terhadap protein serta gen target DM tipe II.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari *network pharmacology* ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah dengan melihat hasil interaksi dari kandungan kimia tanaman melon, dan tanaman mentimun terhadap protein serta gen target DM tipe II sehingga dapat dilakukan pengembangan obat antidiabetes tipe II dari tanaman herbal lebih lanjut.