

BAB I PENDAHULUAN

A. Penelitian dalam Pandangan Islam

Agama Islam mengajarkan kepada pemeluknya berbagai ilmu, yaitu *sholihun fi kulli eatin' wa fi kulli Zamanin*. Hal ini karena Islam adalah agama rahmatan li al-alamin. Informasi ini dapat ditemukan dalam buku yang membuat Tuhan dikenal, yang dikenal sebagai Al-Qur'an. Ilmu fiqh atau syari'ah dan ilmu kedokteran dalam mengupayakan penyembuhan penyakit. Fakta bahwa Allah SWT menyebutkan tanaman tertentu dalam Al-Qur'an menunjukkan kebesaran Allah dan memberikan jalan bagi para khalifah di dunia ini untuk mendapatkan manfaat dari apa yang telah Allah ciptakan. Allah berfirman dalam Q.S Al-An'am (6) Ayat 99.

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا
مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ
وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ ۗ انظُرُوا إِلَىٰ
ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

Artinya: “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman”

Karena senyawa kimia dan manfaat kesehatan yang terkandung dalam buahnya, seseorang dituntun untuk percaya bahwa apapun yang Allah SWT ciptakan, pasti ada akal dan hikmah di balik penciptaannya dan bahwa Allah SWT tidak hanya main-main dan membuang-buang waktu saja. sia-sia tanpa alasan, karena ini tidak ada gunanya dan konyol. Tidak sesuai dengan karakter Ar Rahman.

B. Latar Belakang Masalah

Sirosis hati merupakan stadium akhir dari berbagai rangkaian penyakit dan gangguan pada hati. Salah satu penyebab utama dari Sirosis hati ini ialah konsumsi obat sintesis yang tidak terkontrol dimana efek samping penggunaan obat tersebut menyebabkan *Hepatotoxic* pada jaringan sel hati (Fuchs *et al.*, 2014). Sirosis hati ditandai dengan kerusakan struktur lobulus hati dan kegagalan aliran darah. Ada beberapa penyebab penyakit hati yang mengarah ke sirosis, tetapi sirosis terutama terjadi pada tahap akhir dari fibrosis hati. Fibrosis hati didefinisikan oleh akumulasi perubahan kuantitatif dan kualitatif dalam *extracellular matrix* (ECM), yang meliputi kolagen, glikoprotein non-kolagen, faktor pertumbuhan yang terikat matriks, glikosaminoglikan, dan protein *extracellular matrix* yang sebagian besar diproduksi oleh sel stellate. Dengan menurunkan ECM, protease matriks mengubah matriks hepatic normal menjadi matriks parut, mengakibatkan disfungsi sel hepatic. Transformasi sel kaya vitamin A (sel stellate) menjadi kondisi spesifik proliferasi, kerusakan matriks, kehilangan retinoid, fibrogenesis, dan myofibroblast kontraktil disebut sebagai fitur fenotip aktivasi HSC selama cedera hati (Farzaei *et al.*, 2018; Tsuchida *et al.*, 2017). Berbagai penyakit hati seperti hepatitis B, hepatitis c, penyakit hati alkoholik, penyakit hati berlemak non-alkohol, hepatotoksisitas yang diinduksi obat dan toksik umumnya menyebabkan fibrosis dan mengakibatkan sirosis (Nabavi *et al.*, 2014). Sirosis berkembang secara alami dalam tiga tahap: sirosis kompensasi, sirosis dekompensasi, dan dekompensasi akhir pada keadaan akhir (Pinter *et al.*, 2016). Tahap ini menunjukkan

peningkatan risiko kematian pada sirosis, analisis risiko dua tahun dari pasien sirosis mengungkapkan bahwa pasien dekompensasi lanjut hanya dapat bertahan dalam waktu satu tahun (D'Amico *et al.*, 2018). Perkembangan komplikasi sirosis terutama terjadi pada transformasi langkah-langkah tersebut. Komplikasinya dapat berupa berbagai kondisi kerusakan kesehatan seperti sindrom hepatorenal, peritonitis bakterial spontan, gagal ginjal, disfungsi ginjal (Solà *et al.*, 2015), sirosis hepatogenous-diabetes dan *Hepatocellular carcinoma* (HCC) (Garcia-Compean *et al.*, 2009).

Sebuah studi mendalam selama 17 tahun dari 214 pasien sirosis oleh Angelo Sangiovanni dan tim mengungkapkan bahwa *Hepatocellular carcinoma* adalah penyebab utama kematian, serta komplikasi pertama yang muncul (Sangiovanni *et al.*, 2006). Selain itu, Berdasarkan data di Asia Tenggara > 70% masyarakat terinfeksi virus Hepatitis B dan 20 % berkembang menjadi sirosis (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Untuk mencegah dan upaya preventif dan kuratif penggunaan tanaman herbal merupakan langkah tepat sebagai bentuk pemanfaatan fungsi alam bagi kehidupan manusia (Kustiawan *et al.*, 2021), salah satunya dengan menggunakan tanaman yang memiliki senyawa fitokimia yang paling berperan penting sebagai pemanfaatan terapi pada penyakit yaitu Kurkumin. Secara Empiris oleh masyarakat Senyawa Kurkumin digunakan sebagai obat untuk luka bakar, gangguan kulit, diabetes, gangguan kardiovaskular, penurunan aktivitas beberapa jenis kanker (Bonfanti *et al.*, 2017; Fehl *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2012). Kurkumin dilaporkan mampu menghambat pada berbagai stadium kanker, termasuk angiogenesis, proliferasi, metastasis, dan apoptosis (Vadukoot *et al.*, 2022). Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui efek Kurkumin pada sirosis hati. Akan tetapi saat ini masih belum ada kejelasan terhadap peran Kurkumin dalam mekanisme aksi pada target dan jalur terkait pada sirosis hati.

Mekanisme kurkumin sebagai agen hepaprotektor berdasarkan, skrining virtual jalur farmakologis potensial, dan eksplorasi target (*biomarker*) potensial yang dapat menghambat komplikasi dan mungkin dapat membantu pasien dengan peluang bertahan hidup yang lebih besar masih terbatas. Oleh karena itu, strategi alternatif membangun jaringan obat-target-penyakit dengan menggunakan pendekatan bioinformatika dan teknologi *high-throughput* dengan Komputasi dan *Machine Learning* diperlukan untuk penelusuran lebih lanjut. *Network Pharmacology* adalah teknik bioinformatika yang menggunakan penyaringan dalam membangun model jaringan penyakit target senyawa. Dengan membandingkan interaksi senyawa dengan model targetnya, pendekatan *Network Pharmacology* membantu dalam memahami mekanisme yang mendasari aktivitas senyawa pada jaringan biologis (Noor *et al.*, 2022). Oleh karena itu, *Network Pharmacology* sangat berguna dalam penelusuran pengobatan alternatif untuk beberapa gangguan dan penyakit mematikan, terutama dalam pencegahan perkembangan sirosis hati. Dengan menggunakan metode *Network Pharmacology*, Besar harapannya dapat memahami secara mendalam mekanisme kurkumin pada sirosis hati dan mengidentifikasi target potensial dan jalur terkait (Mahmoudi *et al.*, 2022). Target terapi potensial sirosis hati ini juga menganalisis lebih lanjut ekspresi dan hubungannya dengan tingkat kelangsungan hidup pasien berdasarkan *clinical databases* (Lei *et al.*, 2021). Ini dapat membantu mengidentifikasi target protein potensial (*biomarker*) yang dapat memperpanjang harapan hidup pasien sirosis. *Molecular Docking* juga dilakukan untuk menganalisis kekuatan interaksi antara kurkumin dan situs aktif target sirosis dibandingkan dengan ligan asli atau obat standar.

C. Rumusan Masalah

1. Protein target apa saja yang dapat menjadi kunci terapi sirosis hati melalui pendekatan *Network Pharmacology*?

2. Apakah senyawa kurkumin memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektor berdasarkan analisis *Molecular Docking*?

D. Tujuan

1. Melakukan penelusuran Protein apa saja sebagai target yang berperan terhadap terapi sirosis hati.
2. Menganalisa interaksi penambatan molekul senyawa kurkumin pada protein target terapi sirosis hati

E. Manfaat

Eksplorasi secara spesifik peran Kurkumin pada penyakit Sirosis Hati dengan analisis yang mendalam pada protein target terapi yang berhubungan pada penyakit sirosis hati

F. Keaslian

Berdasarkan penelusuran hasil penelitian terdahulu yang berkaitan terhadap penelitian tentang Identifikasi Target Terapi Kurkumin Sebagai Agen Hepatoprotektor Pada Sirosis Hati Berdasarkan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*, masih belum pernah dilaporkan. Saat ini beberapa penelitian memiliki metode yang menyerupai akan tetapi terdapat perbedaannya dimana sebagian besar penelitian terdahulu hanya sebagaian kecil memiliki metode yang hampir sama, selain itu perbedaan yang sangat spesifik dari beberapa penelitian yang terkait ialah senyawa target yang dilaporkan berbeda dan juga senyawa yang akan dibahas peneliti belum dilaporkan sampai saat ini, berikut beberapa hasil penelusuran yang diperoleh:

Tabel 1. Penelusuran Penelitian Terdahulu

No	Judul Penelitian	Metode	Referensi
1.	Analisis <i>Molecular Docking</i> Potensi Senyawa Pada Daun Miyana (<i>Coleus Blumei</i>) Sebagai Antibiotik Terhadap Bakteri MRSA (<i>Metichillin Resistent Staphylococcus Aureus</i>)	<i>Molecular Docking</i>	(Amanda, 2021)
2.	Analisis Potensi Senyawa Bioaktif Propolis sebagai Kandidat Obat	<i>Network Pharmacology,</i>	(Marcius, 2022)

	Antihiperinflamasi Penyakit COVID-19 dengan Pendekatan Target Fishing Komputasional serta Penambatan Molekuler dan Dinamika Molekuler	<i>Molecular Docking, dan Molecular Dynamic</i>	
3.	Uji <i>In Silico</i> Senyawa Genistein Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa	<i>Molecular Docking</i>	(Johan, 2016)