

Analisis Potensi Kelakai (*Stenochlaena palustris*) Terhadap Penyakit Retinopati Diabetik Melalui *Network pharmacology*

Sofi Agustia Putri ^{a,1}, Andika ^{a,2*}, Nurul Fajeriyati ^{a,3}

^a Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Kalimantan Selatan.

¹ sofiaugustia10@gmail.com; ²andika@umbjm.ac.id*; ³nurulfajeriyati@umbjm.ac.id

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Diterima :

5-05-2026

Revisi :

28-05-2026

Disetujui :

5-06-2026

Kata kunci:

Network pharmacology

Stenochlaena palustris

Retinopati Diabetik

AGE-RAGE

In silico

ABSTRAK

Retinopati Diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes yang menjadi penyebab utama kebutaan pada pasien diabetes mellitus di dunia. Kelakai (*Stenochlaena palustris*) secara literatur diketahui memiliki potensi aktivitas anti-diabetes, namun mekanisme molekulernya sebagai anti-retinopati diabetik belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder Kelakai yang secara prediksi memiliki irisan dengan protein-protein terkait Retinopati Diabetik, menganalisis pola *protein-protein interaction* (PPI) dan *pathway* yang terlibat dalam patogenesis retinopati diabetik. Metode penelitian menggunakan studi komputasi *in silico network pharmacology* menggunakan berbagai *online tools*, dan *database* diantaranya TargetNET, SEA, DisGeNET, OMIM, GeneCards, TTD, STRING-DB, ShinyGO, Cytoscape dan CytoHubba. Hasil penelitian mengidentifikasi 15 senyawa aktif dengan 139 protein irisan terkait retinopati diabetik. Analisis PPI menunjukkan signifikansi tinggi ($p\text{-value} < 1,0 \times 10^{-16}$), dilanjutkan analisis topologi menggunakan metode *Maximal Clique Centrality* (MCC) yang mengidentifikasi 10 protein kunci, termasuk IL6, STAT3, AKT1, dan NFKB1. Pengayaan KEGG menunjukkan peran penting AGE-RAGE *signaling pathway* ($FDR = 1,36 \times 10^{-13}$). Temuan ini menunjukkan bahwa Kelakai (*Stenochlaena palustris*) memiliki relevansi farmakologis terhadap retinopati diabetik melalui mekanisme multi-target yang melibatkan modulasi AGE-RAGE *signaling pathway*.

Key word:

Network pharmacology

Stenochlaena palustris

Diabetic Retinopathy

AGE-RAGE

In silico

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is a microvascular complication of diabetes and remains one of the primary causes of vision loss among diabetic patients worldwide. *Stenochlaena palustris* (Kelakai) has been reported to possess potential antidiabetic activity; however, its molecular mechanisms in the context of diabetic retinopathy have not been fully elucidated. This study aimed to identify the secondary metabolites of kelakai associated with diabetic retinopathy-related proteins and to analyze the corresponding protein-protein interaction (PPI) networks and biological pathways involved in the disease. An *in silico network pharmacology* approach was applied using several bioinformatics databases and analytical tools. The analysis identified 15 bioactive compounds and 139 overlapping target proteins related to diabetic retinopathy. PPI network construction showed a highly significant interaction enrichment ($p < 1.0 \times 10^{-16}$). Subsequent topological analysis using the Maximal Clique Centrality (MCC) algorithm identified 10 key hub proteins, including IL6, STAT3, AKT1, and NFKB1. Furthermore, KEGG pathway enrichment analysis highlighted the important role of the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications ($FDR = 1.36 \times 10^{-13}$). These findings suggest that *Stenochlaena palustris* may exert therapeutic effects against diabetic retinopathy through a multi-target mechanism involving modulation of the AGE-RAGE signaling pathway.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Retinopati Diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes yang berpotensi menyebabkan kebutaan progresif apabila tidak dikelola secara efektif. Penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2024 mencapai 20,4 juta jiwa dengan prevalensi sekitar 11,3% dari total penduduk (IDF, 2025). Studi Beban Penyakit Global melaporkan proyeksi prevalensi global retinopati diabetik mencapai 22,27% pada tahun 2045, menggarisbawahi kebutuhan mendesak akan strategi terapeutik inovatif (Sahu *et al.*, 2024). Hiperglikemia kronis sebagai agen patogenik utama mencerminkan kegagalan mekanisme homeostasis glukosa darah, yang selanjutnya memicu aktivasi berbagai jalur metabolik abnormal seperti jalur poliol, peningkatan stres oksidatif, aktivasi protein kinase C, serta pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Aktivasi jalur-jalur tersebut menyebabkan disfungsi endotel vaskular, oklusi mikrovaskular, hingga neovaskularisasi. Proses patogenik ini kemudian diperantarai oleh pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang mendorong perubahan patologis pada pembuluh darah dan jaringan retina. Pada tingkat seluler, kondisi ini ditandai dengan kehilangan perisit kapiler secara dini, apoptosis sel endotel, serta degradasi matriks ekstraseluler yang secara progresif melemahkan integritas struktural kapiler retina (Shukla & Tripathy, 2023).

Indonesia memiliki potensi biodiversitas lahan basah, salah satunya Kelakai (*Stenochlaena palustris*) yang tumbuh subur di Kalimantan Selatan. Tumbuhan dari suku *Blechnaceae* ini telah banyak diteliti potensinya sebagai anti-diabetes (Hendra *et al.*, 2024). Profil fitokimia kelakai (*Stenochlaena palustris*) menunjukkan keberadaan metabolit sekunder yang beragam meliputi flavonoid, steroid, alkaloid, dan tanin, di mana kandungan senyawa fenol dan flavonoid pada akarnya diketahui memiliki aktivitas antioksidan tinggi (Adawiyah & Rizki, 2018). Namun demikian, mekanisme molekulernya sebagai anti-retinopati diabetik belum diketahui.

Paradigma penemuan obat konvensional cenderung fokus pada ligan selektif untuk satu target molekuler tunggal, namun diketahui bahwa penyakit kompleks memerlukan modulasi komprehensif dalam jejaring penyakit. *Network pharmacology* hadir sebagai pendekatan yang mengintegrasikan biologi sistem dan analisis jejaring untuk memetakan interaksi senyawa aktif yang bersifat *multi-target* secara holistik (Hopkins, 2008). Penelitian ini bertujuan menganalisis bagaimana metabolit sekunder Kelakai

(*Stenochlaena palustris*) berinteraksi secara molekuler dengan target biologi terkait retinopati diabetik melalui pemetaan jalur persinyalan yang mendasari patogenesisnya menggunakan pendekatan *network pharmacology*.

Metode

Alat dan Bahan

Penelitian ini merupakan studi komputasi *in silico network pharmacology* yang menggunakan perangkat keras unit komputer Acer Veriton X (Intel Core i7-12700, 16 GB RAM, Windows 11). Perangkat lunak yang digunakan meliputi Cytoscape 3.10.1 dengan *plugin* CytoHubba, dan berbagai *platform* berbasis *website* meliputi SwissADME, SwissTargetPrediction, TargetNet, *Similarity Ensemble Approach* (SEA), STRING-DB, ShinyGO 0.80, serta SankeyMATIC. Data penelitian bersumber dari basis data KNApSACk, PubChem, GeneCards, DisGeNET, OMIM, TTD, UniProt, dan InteractiVenn. Objek penelitian yang digunakan adalah senyawa metabolit sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) dan protein target yang terlibat pada pathway retinopati diabetik.

Prosedur Penelitian

Prosedur *network pharmacology* dilaksanakan melalui tahapan yang disadur dari penelitian (Khoirunnisa *et al.*, 2024) dengan penyesuaian. Pengumpulan senyawa metabolit sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) dilakukan melalui basis data KNApSACk dengan kata kunci '*Stenochlaena palustris*', dilengkapi dengan senyawa terbaik dari studi *in silico* sebelumnya. Struktur *Canonical SMILES* masing-masing senyawa diperoleh dari PubChem dan KNApSACk, kemudian dilakukan skrining *drug-likeness* menggunakan SwissADME berdasarkan parameter *Lipinski's Rule of Five* yang meliputi berat molekul, jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen, serta nilai *Log P* sebagai indikator lipofilisitas. Prediksi target biologis dilakukan dengan menginputkan SMILES pada tiga platform yaitu SwissTargetPrediction, TargetNet, dan *Similarity Ensemble Approach* (SEA). Data target protein penyakit retinopati diabetik dikumpulkan dari GeneCards, DisGeNET, OMIM, dan TTD menggunakan kata kunci "*diabetic retinopathy*", kemudian dihapus duplikatnya dan distandarisasi menggunakan fitur *ID Mapping* pada basis data UniProtKB. Irisan antara protein target senyawa dan protein penyakit diidentifikasi menggunakan diagram Venn melalui platform InteractiVenn. Protein hasil irisan diinput pada STRING-DB dengan spesies *Homo sapiens* dan ambang batas

medium confidence (0,400) untuk membangun jejaring *protein-protein interaction* (PPI), kemudian diimpor ke Cytoscape 3.10.1 untuk dianalisis menggunakan metode *Maximal Clique Centrality* (MCC) melalui *plugin* CytoHubba guna mengidentifikasi 10 protein kunci teratas. Analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) dan *KEGG Pathways* dilakukan menggunakan ShinyGO 0.80 dengan nilai *FDR cutoff* < 0,05. Hubungan multi-target antara senyawa dan protein kunci divisualisasikan dalam *Compound-Protein-Pathway Network* menggunakan Cytoscape.

Hasil dan Pembahasan

Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*)

Berdasarkan hasil pengumpulan data diperoleh 15 senyawa metabolit sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari sembilan senyawa yang terdaftar

pada basis data KNApSACk yaitu Lutein, Astragalin, Stenopaluside, Stenopalustroside A, Stenopalustroside B, Stenopalustroside C, Stenopalustroside D, Stenopalustroside E, dan 3-O-beta-D-Glucopyranosyl, serta enam senyawa dari penelusuran pustaka *in silico* sebelumnya yaitu Alpha-Tocopherol (Marisa *et al.*, 2021), *Chlorogenic acid* (Irmawan *et al.*, 2025), Neophytadiene (Nafisah *et al.*, 2024), Quercetin dan Rutin (Hendra *et al.*, 2024), dan Beta-Sitosterol (Komari *et al.*, 2022). Seluruh senyawa kemudian dilakukan skrining *drug-likeness* menggunakan parameter *Lipinski's Rule of Five* melalui SwissADME, sebagaimana disajikan pada Tabel I. Meskipun beberapa senyawa menunjukkan penyimpangan terhadap satu atau lebih parameter Lipinski, senyawa produk alam sering kali memiliki sifat *chameleon-like* yang memungkinkan adaptasi konformasi pada lingkungan biologis yang berbeda (Lipinski, 2016), sehingga seluruh senyawa tetap dipertahankan untuk dianalisis lebih lanjut.

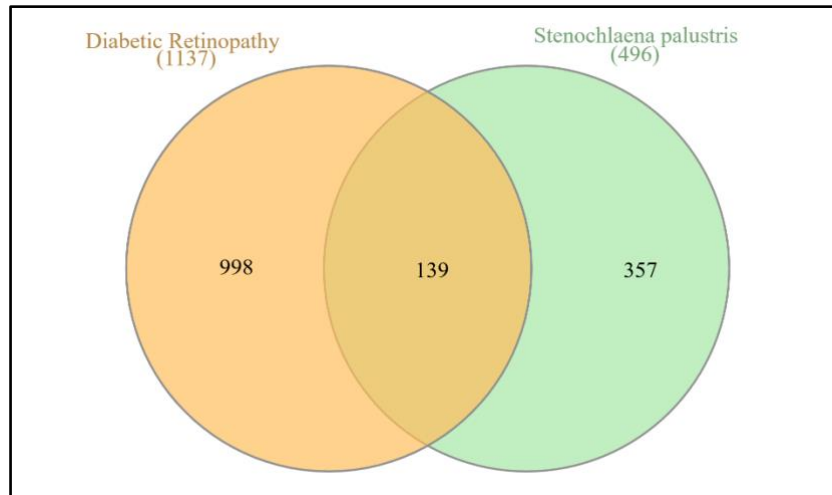
Tabel I. Hasil Analisis Parameter *Lipinski's Rule of Five* Senyawa Uji

Nama Senyawa	BM (g/mol)	H-bond acceptors	H-bond donors	Log P
Lutein	568.87	2	2	10.40
Astragalin	448.38	11	7	-2.10
Stenopaluside	746.92	14	8	-1.45
Stenopalustroside A	740.66	15	7	3.48
Stenopalustroside B	770.69	16	7	-0.43
Stenopalustroside C	740.66	15	7	-0.14
Stenopalustroside D	740.66	15	7	-0.14
Stenopalustroside E	966.89	20	9	-1.34
3-O-beta-D-Glucopyranosyl	576.85	6	4	3.96
alpha-tocopherol	430.71	2	1	6.14
<i>Chlorogenic acid</i>	354.31	6	9	-1.05
Neophytadiene	278.52	0	0	6.21
Quercetin	302.24	5	7	-0.56
Rutin	610.52	10	16	-3.89
Beta-sitosterol	414.71	1	1	6.73

Identifikasi Target Protein dan Protein Penyakit Retinopati Diabetik

Prediksi target biologis yang dapat ditarget oleh senyawa metabolit sekunder kelakai dilakukan melalui integrasi 3 *platform* berbasis *website* yaitu SwissTargetPrediction, TargetNet, dan *Similarity Ensemble Approach* (SEA) dengan nilai *cutoff probability* > 0%, kriteria ini menghasilkan total 496 protein target unik yang diprediksi dapat ditarget oleh 15 senyawa metabolit sekunder Kelakai. Sementara itu, pencarian untuk protein yang berhubungan dengan retinopati diabetik

ditelusuri pada beberapa basis data meliputi GeneCards, DisGeNET, OMIM, dan TTD menggunakan kata kunci "*diabetic retinopathy*" menghasilkan 1.137 protein terkait penyakit. Analisis *overlapping* dari kedua *dataset* dilakukan menggunakan *website* InteractiVenn menghasilkan 139 protein irisan yang merepresentasikan 28,16% dari total target prediksi, menandakan relevansi farmakologis yang kuat dari senyawa Kelakai terhadap protein terkait retinopati diabetik (Gambar 1).

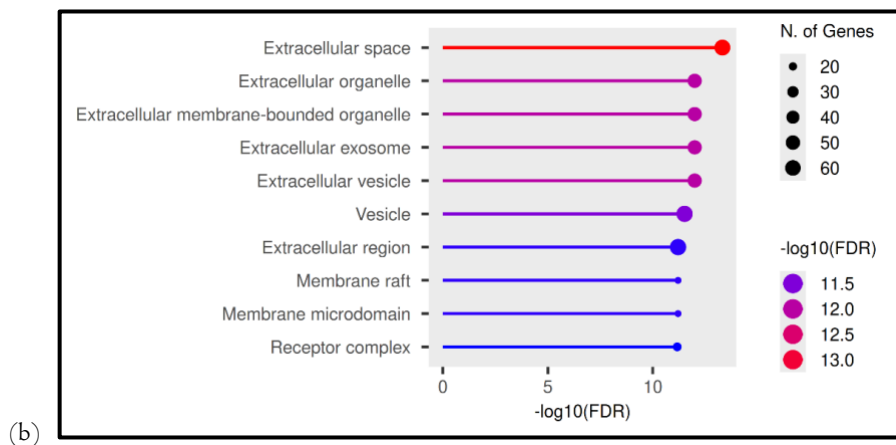
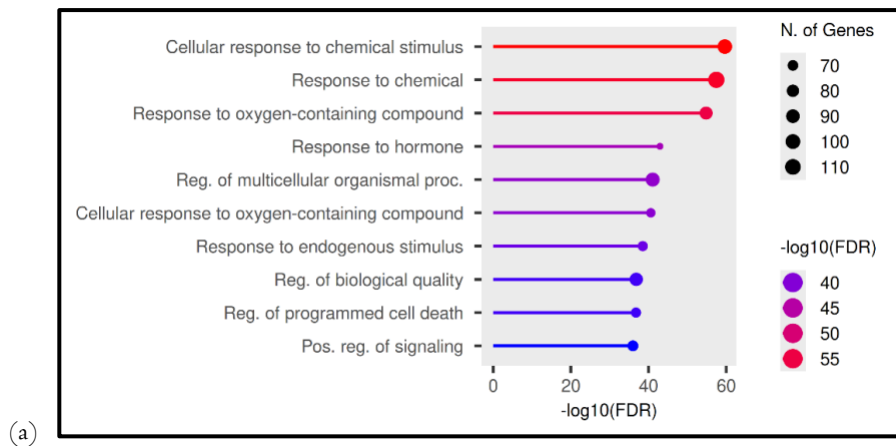


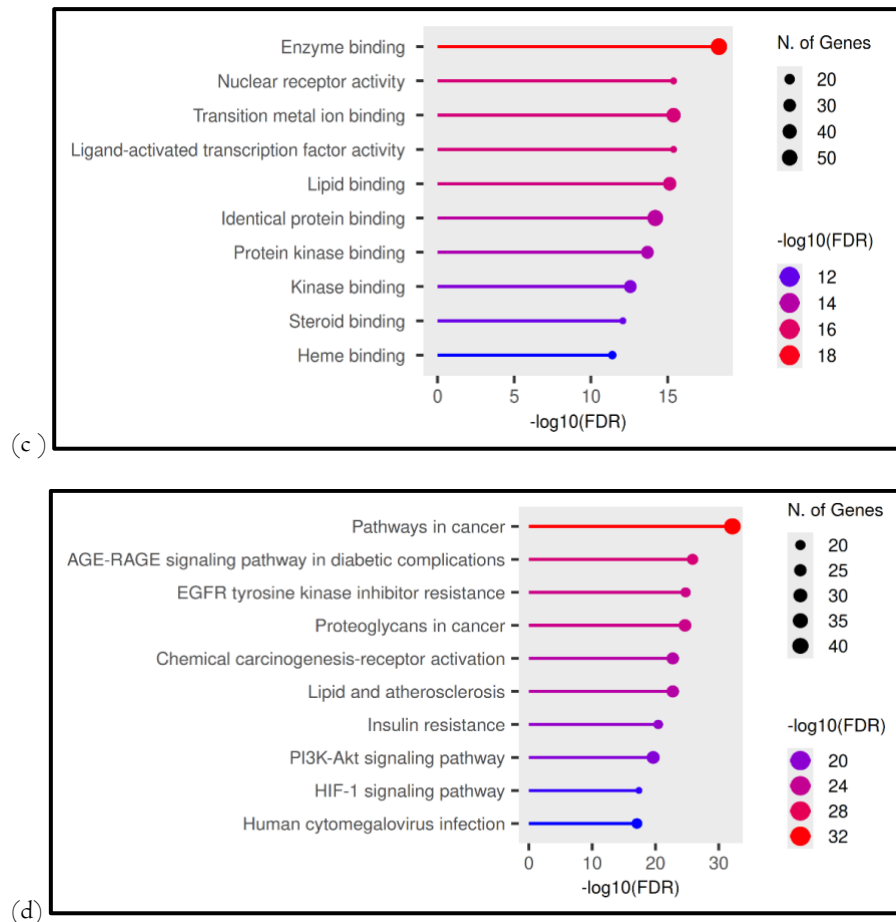
Gambar 1. Hasil Irisan Diagram Venn Protein Retinopati Diabetik yang berwarna hijau sebanyak 1.137 dengan Protein Target Senyawa Metabolit Sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) yang berwarna biru sebanyak 496, menghasilkan 139 protein irisan.

Analisis KEGG Pathway, Gene Ontology (GO), Biological Process (BP), Cellular Component (CC), dan Molecular Function (MF) Data Protein

Sebanyak 139 protein irisan dianalisis pengayaannya menggunakan ShinyGO 0.80 dengan nilai $FDR_{cutoff} < 0,05$, menghasilkan 242 jalur KEGG, 1.000 Biological Process (BP), 241 Cellular Component (CC), dan 639 Molecular Function (MF). Untuk memfokuskan analisis pada jalur yang paling relevan,

diambil 10 jalur teratas dari masing-masing kategori berdasarkan nilai FDR terkecil. Analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) dilakukan untuk memetakan peran fungsional protein berdasarkan kategori BP, MF, dan CC pada Gambar 2a, 2b, dan 2c. Interpretasi signifikansi didasarkan pada nilai *False Discovery Rate* (FDR), di mana semakin kecil nilai FDR maka semakin tinggi tingkat kepercayaan asosiasi gen dengan aktivitas biologis tertentu (Ge, 2020).





Gambar 2. Hasil 10 besar analisis *Gene Ontology* (GO) dan *KEGG*. (a) *Biology Process* (BP), (b) *Cellular Component* (CC), (c) *Molecular Function* (MF), dan (d) *KEGG Pathway*

Analisis pengayaan KEGG mengidentifikasi 242 jalur yang signifikan dengan 10 jalur teratas disajikan pada gambar 2d. Dari 10 seluruh jalur yang teridentifikasi dan gen yang terlibat pada tabel 2, diketahui bahwa jalur teratas adalah *Path:hsa05200 Pathways in cancer* ($FDR = 7,02 \times 10^{-19}$) dengan 42 gen, dilanjutkan dengan *Path:hsa04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications* yang menempati posisi kedua tertinggi ($FDR 1,36 \times 10^{-13}$) dan melibatkan 22 gen, menjadikannya jalur relevan secara klinis dengan patofisiologi retinopati diabetik.

Meskipun fokus utama mengarah pada mekanisme glikasi, keberadaan jalur lain seperti *Path:hsa01521 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance* dan *Path:hsa05205 Proteoglycans in cancer* dengan nilai signifikansi yang tinggi yaitu ($FDR 1,73 \times 10^{-12}$) dan ($FDR 2,17 \times 10^{-11}$) memberikan indikasi kuat adanya kesamaan mekanisme molekuler dalam hal proliferasi sel endotel yang agresif. Dalam penyakit retinopati diabetik ini, gen-gen yang terkait dengan *cancer* banyak teridentifikasi pada jalur tersebut, hal ini mengacu dengan aktivitas faktor pertumbuhan yang mendorong neovaskularisasi patologis yang menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah yang bersifat liar dan rapuh. Selain itu, munculnya jalur EGFR

tyrosine kinase inhibitor resistance menunjukkan bahwa protein target dalam penelitian ini terlibat dalam modulasi reseptor tirosin kinase yang sangat krusial bagi stabilitas dinding pembuluh darah. Di sisi lain, jalur *Path:hsa05417 Lipid and atherosclerosis* dengan ($FDR = 1,83 \times 10^{-10}$) serta *Path:hsa04931 Insulin resistance* yang juga muncul signifikan dengan ($FDR = 3,67 \times 10^{-7}$) memperlihatkan adanya keterkaitan antara gangguan metabolisme lipid sistemik dengan kerusakan mikrovaskular di retina yang disebabkan oleh resistensi insulin.

Protein-protein yang terdeteksi dalam jalur-jalur ini menonjolkan peran perlindungan terhadap stres oksidatif dan regulasi homeostasis glukosa. Keterlibatan jalur-jalur sistemik ini menegaskan bahwa pengaruh Kelakai tidak hanya bekerja secara lokal pada satu titik, melainkan mencakup spektrum yang luas terhadap faktor risiko metabolik yang memperparah retinopati. Integrasi dari berbagai jalur persinyalan ini secara kolektif membangun jaringan interaksi yang kompleks sebelum akhirnya berpusat pada jalur utama yang akan dibahas lebih mendalam, yakni AGE-RAGE. Rincian distribusi gen dan tingkat signifikansi dari sepuluh jalur utama tersebut dirangkum dalam Tabel 2

Tabel 2. 10 jalur teratas hasil analisis pengayaan KEGG *Pathway* berdasarkan nilai *Enrichment* FDR, jumlah gen (*nGenes*), nama jalur (*Pathway Name*), dan gen yang terlibat (*Genes*).

Enrichment FDR	nGenes	Pathway Name	Genes
7,02×10 ⁻¹⁹	42	<i>Path:hsa05200 Pathways in cancer</i>	EDNRA / EGFR / AKT1 / AKT2 / ESR1 / F2 / FGF2 / FLT3 / GSK3B / HRAS / HSP90AA1 / IGF1R / IL2 / IL6 / AR / JAK2 / JUN / MET / MMP1 / MMP2 / MMP9 / NFE2L2 / NFKB1 / NOS2 / PGF / PIK3R1 / PPARD / PPARG / PRKACA / PRKCA / PRKCB / PTGS2 / RAC1 / BCL2 / RPS6KB1 / CXCL12 / SHH / BRAF / STAT3 / TERT / VEGFA / CASP3
1,36×10 ⁻¹³	22	<i>Path:hsa04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications</i>	AKT1 / AKT2 / F3 / HRAS / IL6 / JAK2 / JUN / MMP2 / NFKB1 / NOS3 / NOX4 / SERPINE1 / PIK3R1 / PRKCA / PRKCB / PRKCD / RAC1 / BCL2 / STAT3 / TNF / VEGFA / CASP3
1,73×10 ⁻¹²	20	<i>Path:hsa01521 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance</i>	EGFR / AKT1 / AKT2 / FGF2 / GSK3B / HRAS / IGF1R / IL6 / JAK2 / KDR / MET / PIK3R1 / PRKCA / PRKCB / BCL2 / RPS6KB1 / SRC / BRAF / STAT3 / VEGFA
2,17×10 ⁻¹¹	26	<i>Path:hsa05205 Proteoglycans in cancer</i>	EGFR / AKT1 / AKT2 / ESR1 / FGF2 / HRAS / IGF1R / KDR / MET / MMP2 / MMP9 / PIK3R1 / PRKACA / PRKCA / PRKCB / PTPN6 / PTPN11 / RAC1 / RPS6KB1 / SHH / SRC / BRAF / STAT3 / TNF / VEGFA / CASP3
1,83×10 ⁻¹⁰	25	<i>Path:hsa05207 Chemical carcinogenesis-receptor activation</i>	CREB1 / ADRB2 / CYP3A4 / EGFR / AHR / AKT1 / AKT2 / ESR1 / FGF2 / HRAS / HSP90AA1 / AR / JAK2 / JUN / NFKB1 / PIK3R1 / PRKACA / PRKCA / PRKCB / BCL2 / RPS6KB1 / SRC / STAT3 / VDR / VEGFA
1,83×10 ⁻¹⁰	25	<i>Path:hsa05417 Lipid and atherosclerosis</i>	CYP2C9 / AKT1 / AKT2 / GSK3B / HRAS / HSP90AA1 / HSPD1 / IL6 / JAK2 / JUN / MMP1 / MMP3 / MMP9 / NFE2L2 / NFKB1 / NOS3 / PIK3R1 / PPARG / PRKCA / RAC1 / BCL2 / SRC / STAT3 / TNF / CASP3
3,67×10 ⁻⁷	19	<i>Path:hsa04931 Insulin resistance</i>	NR1H3 / CREB1 / AKT1 / AKT2 / GSK3B / IL6 / INSR / NFKB1 / NOS3 / PIK3R1 / PRKCB / PRKCD / PTPN1 / PTPN11 / PYGM / RPS6KB1 / STAT3 / TNF / NR1H2
2,28×10 ⁻⁶	27	<i>Path:hsa04151 PI3K-Akt signaling pathway</i>	CREB1 / EGFR / AKT1 / AKT2 / FGF2 / FLT3 / GSK3B / HRAS / HSP90AA1 / IGF1R / IL2 / IL6 / INSR / JAK2 / KDR / MET / NFKB1 / NOS3 / PGF / PIK3CG / PIK3R1 / PRKCA / RAC1 / BCL2 / RPS6KB1 / SGK1 / VEGFA
4,14×10 ⁻⁴	17	<i>Path:hsa04066 HIF-1 signaling pathway</i>	EGFR / AKT1 / AKT2 / IGF1R / IL6 / INSR / NFKB1 / NOS2 / NOS3 / SERPINE1 / PIK3R1 / PRKCA / PRKCB / BCL2 / RPS6KB1 / STAT3 / VEGFA
8,41×10 ⁻⁴	21	<i>Path:hsa05163 Human cytomegalovirus infection</i>	CREB1 / EGFR / AKT1 / AKT2 / GSK3B / HRAS / IL6 / NFKB1 / PIK3R1 / PRKACA / PRKCA / PRKCB / PTGS2 / RAC1 / RPS6KB1 / CXCL12 / SRC / STAT3 / TNF / VEGFA / CASP3

Analisis *Protein-Protein Interaction* (PPI) dan Protein Kunci

Konstruksi jejaring Protein-Protein Interaction (PPI) dilakukan dengan mengunggah 139 protein irisan ke dalam basis data STRING-DB dan divisualisasikan dalam jejaring PPI dengan hasil didapatkan 790 *edges* pada *cutoff score* >0,400 (*medium confidence*). Nilai *PPI enrichment p-value* < 1,0×10⁻¹⁶ membuktikan bahwa protein-protein tersebut saling terhubung sebagai kelompok fungsional yang signifikan secara biologis. Jejaring kemudian diimpor ke Cytoscape 3.10.1 untuk analisis topologi menggunakan metode *Maximal Clique Centrality* (MCC) melalui plugin CytoHubba. Metode MCC dipilih karena efektivitasnya yang lebih tinggi

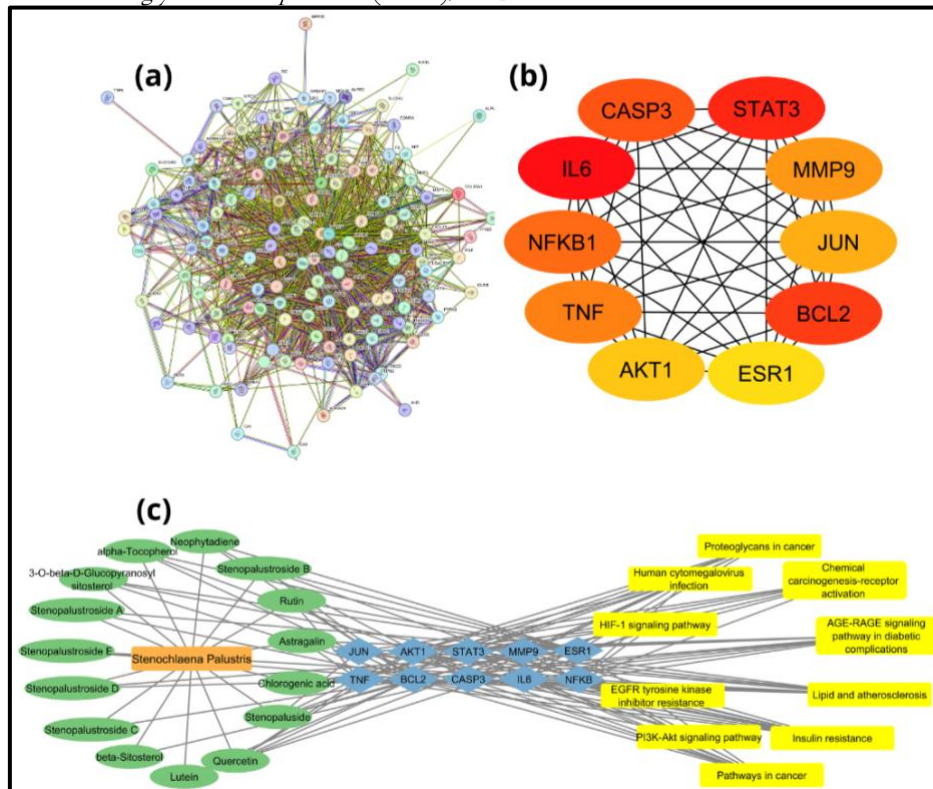
dalam mengidentifikasi protein kunci (Chen *et al.*, 2024). Hasil analisis mengidentifikasi 10 protein kunci teratas yang selanjutnya hubungan interaksi *multi-target* antara tanaman kelakai, metabolit sekunder Kelakai, 10 protein kunci yang telah teridentifikasi dan 10 terbaik jalur persinyalan hasil pengayaan KEGG divisualisasikan melalui jejaring *Compound-Protein-Pathway Interaction* (Gambar 3).

Berdasarkan analisis topologi metode MCC, Interleukin-6 (IL-6) merupakan hub protein dengan peringkat tertinggi, diikuti oleh STAT3, AKT1, dan NFKB1, yang menunjukkan peran sentralnya dalam jejaring interaksi protein terkait retinopati diabetik. Quercetin, Stenopaluside, dan *Chlorogenic acid* muncul

sebagai senyawa dengan prediksi target terbanyak. Quercetin menargetkan lima protein kunci (MMP9, AKT1, ESR1, BCL2, dan TNF), Stenopaluside berinteraksi dengan STAT3, BCL2, MMP9, JUN, dan AKT1, sedangkan *Chlorogenic acid* berinteraksi dengan BCL2, NFKB1, ESR1, dan MMP9. BCL2 dan ESR1 menjadi protein yang paling sering ditarget. Temuan ini sejalan dengan penelitian terdahulu oleh Jia et al. (2025) yang membuktikan bahwa senyawa Quercetin mampu memitigasi kerusakan mikrovaskular mata melalui penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- α dan IL-6 serta faktor angiogenesis yaitu VEGF pada jaringan retina. Selain itu, pada penelitian Li et al. (2020), ditemukan juga peran senyawa *Chlorogenic acid* dalam mengintervensi jalur AGE-RAGE, serta senyawa lainnya yaitu beta-sitosterol yang diketahui memiliki efek dalam menghambat jalur sinyal NF- κ B (Zhou et al., 2023).

Retinopati diabetik berkembang sebagai akibat dari hiperglikemia kronis yang secara progresif merusak mikrovaskular retina melalui berbagai jalur metabolik. Hiperglikemia mengaktifkan jalur poliol, meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs),

menginduksi aktivasi protein kinase C, dan memicu stres oksidatif yang secara kolektif menyebabkan disfungsi endotel, peningkatan permeabilitas vaskular, dan akhirnya menimbulkan neovaskularisasi yang menjadi tanda khas tahap proliferaatif penyakit ini (Shukla & Tripathy, 2023). Penelitian terdahulu telah mengonfirmasi bahwa Kelakai (*Stenochlaena palustris*) kaya akan senyawa bioaktif dan memiliki aktivitas anti-diabetes yang kuat (Ananda et al., 2025; Efendi et al., 2025; Fakhruddin et al., 2024; Hendra et al., 2024). Selain itu, aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi Kelakai juga telah dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo* (Adawiyah & Rizki, 2018; Margono et al., 2016) yang relevan mengingat stres oksidatif dan inflamasi merupakan dua mekanisme patogenik utama retinopati diabetik. Sementara itu, beberapa studi *in silico* dan *in vitro* juga melaporkan potensi anti-kanker metabolit sekunder Kelakai (Marisa et al., 2021; Nafisah et al., 2022, 2024). Kompleksitas patogenesis ini menuntut pendekatan terapeutik yang mampu mengintervensi beberapa titik persinyalan sekaligus, yang menjadi dasar digunakannya pendekatan *network pharmacology* dalam penelitian ini.



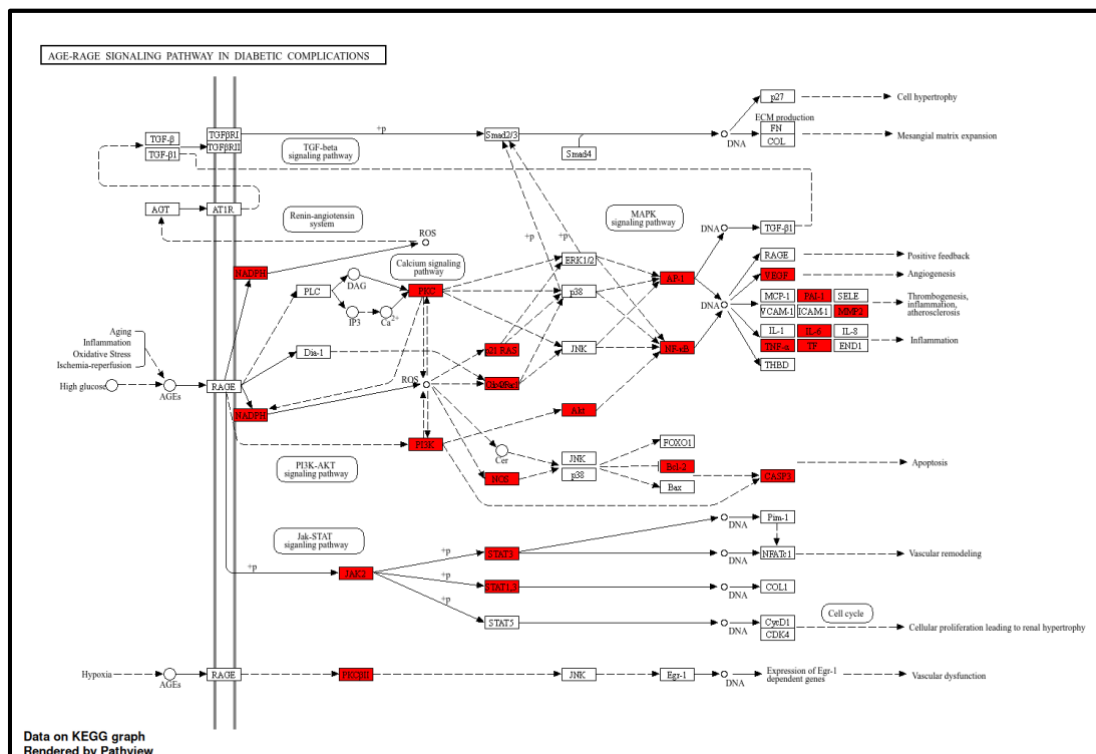
Gambar 3. (a) Hasil Analisis PPI pada STRING-DB dari 139 Protein Irisan, (b) Hasil Analisis CytoHubba dan 10 Protein Kunci Teratas menggunakan Metode MCC, (c) *Compound-Protein-Pathway Network* antara Kelakai (Orange), Metabolit Sekundernya (Hijau), 10 Protein Kunci (Biru), dan *Pathway* yang teridentifikasi (Kuning)

Melalui analisis pengayaan KEGG, diidentifikasi sebanyak 242 jalur signifikan yang melibatkan 139 protein target hasil irisan., di mana jalur *AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications* menempati posisi paling relevan secara klinis dengan nilai $FDR = 1,36 \times 10^{-13}$ yang

melibatkan 22 gen target. Jalur ini adalah jalur yang berperan penting dalam patogenesis retinopati diabetik, di mana akumulasi AGEs akibat hiperglikemia akan berikatan dengan reseptornya RAGE pada sel-sel retina dan mengaktifkan kaskade persinyalan intraselular yang memicu stres

oksidatif, inflamasi kronis, apoptosis sel retina, serta neovaskularisasi yang secara kolektif merusak kapiler retina secara ireversibel (Li *et al.*, 2020). Selaras dengan penelitian sebelumnya yang secara konsisten mengidentifikasi AGE-RAGE sebagai jalur dominan muncul dalam studi *network pharmacology* berbasis senyawa alam terhadap penyakit penelitian retinopati diabetik, termasuk pada penelitian Compound-Xueshuantong Capsule, Panax notoginseng, dan Ginseng (Li *et al.*,

2020; Liu *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2025). Relevansi jalur ini juga dikonfirmasi secara *in vivo* melalui penelitian (Jia *et al.*, 2025) yang membuktikan bahwa intervensi farmakologis pada jalur AGE-RAGE mampu memperbaiki parameter patologis retinopati diabetik secara signifikan pada model tikus *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF), memperkuat peran pentingnya jalur ini sebagai target terapeutik yang dapat dimodulasi melalui senyawa bahan alam.



Gambar 4. Pathway AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, Gen hasil irisan ditandai merah. (KEGG ID: hsa04933)

Analisis topologi jejaring PPI menggunakan metode *Maximal Clique Centrality* (MCC) berhasil mengidentifikasi 10 *hub* protein kunci dari 139 protein irisan, yaitu IL6, STAT3, AKT1, NFKBI, BCL2, CASP3, TNF, MMP9, JUN, dan ESRI. Protein-protein ini merupakan node paling sentral dalam jejaring interaksi, yang berarti modulasi terhadap protein-protein ini akan memberikan dampak terluas terhadap keseluruhan sistem persinyalan terkait retinopati diabetik.

Inflamasi kronis merupakan salah satu mekanisme patogenik paling dominan dalam retinopati diabetik, di mana sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α berperan langsung dalam mendorong perubahan patologis pada pembuluh darah dan jaringan retina (Shukla & Tripathy, 2023). IL-6 menempati peringkat tertinggi dalam analisis MCC, dan validasi *in vivo* menunjukkan bahwa penurunan kadar IL-6 dan TNF berkorelasi langsung dengan perbaikan integritas vaskular retina, mengkonfirmasi keduanya sebagai target terapeutik yang valid (Jia *et al.*, 2025). Dihambatnya produksi

IL-6 dan TNF melalui supresi jalur NF- κ B pada model inflamasi vaskular juga menjadi mekanisme penting dalam memitigasi kerusakan mikrovaskular mata serta mencegah kebocoran pembuluh darah pada retina. (Fu & Liu, 2025). STAT3 bekerja sebagai transduser sinyal hilir IL-6 melalui jalur JAK-STAT yang dilaporkan aktif pada model neovaskularisasi retina (Zhang *et al.*, 2025) sementara NFKBI mengkoordinasi ekspresi sitokin pro inflamasi yang memperparah kerusakan mikrovaskular retina (Jia *et al.*, 2025; Li *et al.*, 2020). JUN (AP-1) melengkapi kelompok ini sebagai faktor transkripsi yang diaktifkan oleh sinyal stres inflamasi dan hipoksia vaskular dalam regulasi kelangsungan hidup sel endotel retina (Fu & Liu, 2025; Zhang *et al.*, 2025).

Selain inflamasi, patogenesis retinopati diabetik juga melibatkan ketidakseimbangan apoptosis dan neovaskularisasi patologis yang dikendalikan oleh berbagai protein, termasuk BCL2, CASP3, AKT1, MMP9, dan ESRI. Ketidakseimbangan antara BCL2 dan CASP3 menjadi penentu utama kondisi sel retina dalam lingkungan hiperglikemik, di mana penurunan

ekspresi BCL2 bersamaan dengan peningkatan CASP3 berujung pada apoptosis perisit dan kematian sel endotel kapiler retina (Fu & Liu, 2025; Li *et al.*, 2020). Penelitian Fu *et al.* (2025) membuktikan bahwa modulasi keseimbangan rasio antara BCL2/CASP3 oleh senyawa aktif bahan alam mampu menekan apoptosis sel retina secara signifikan, didukung oleh tingginya frekuensi prediksi target BCL2 oleh hampir seluruh metabolit Kelakai pada *Compound-Protein-Pathway Interaction*. AKT1 sebagai kinase sentral jalur PI3K-AKT memediasi sinyal pro-survival dan pro-angiogenik yang mendorong ekspresi VEGF dan pertumbuhan sel endotel retina, di mana gangguan persinyalan AKT terbukti menjadi faktor perburukan kerusakan retina pada model tikus diabetik (Fu & Liu, 2025). MMP9 melengkapi mekanisme ini melalui degradasi membran basal kapiler retina yang memperlemah sawar darah-retina dan membuka jalan bagi pertumbuhan pembuluh darah invasif (Fu & Liu, 2025; Zhang *et al.*, 2025). ESR1 memperkuat adanya regulasi homeostasis vaskular yang lebih kompleks, meskipun keterlibatan spesifiknya dalam konteks retinopati diabetes masih memerlukan eksplorasi lebih lanjut (Li *et al.*, 2020).

Secara keseluruhan, hasil analisis *network pharmacology* dalam penelitian ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) memiliki relevansi farmakologis yang kuat terhadap retinopati diabetik melalui mekanisme *multi-target* yang melibatkan regulasi inflamasi, apoptosis, dan neovaskularisasi. Quercetin, Stenopaluside, dan *Chlorogenic acid* muncul sebagai senyawa dengan prediksi target terluas, terutama terhadap protein-protein kunci dalam jalur AGE-RAGE yang secara patofisiologis berperan sentral dalam progresi penyakit.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian *in silico* yang telah dilakukan, teridentifikasi 15 senyawa metabolit sekunder Kelakai (*Stenochlaena palustris*) dengan 139 protein irisan terhadap patofisiologi Retinopati Diabetik, menunjukkan relevansi biologis yang signifikan. Analisis *protein-protein interaction* berhasil memetakan 10 protein kunci meliputi IL6, STAT3, BCL2, CASP3, NFKB1, TNF, MMP9, JUN, AKT1, dan ESR1 dengan mekanisme aksi *multi-target* melalui modulasi AGE-RAGE *signaling pathway in diabetic complications* yang secara patofisiologis berhubungan erat dengan retinopati diabetik. Validasi lebih lanjut melalui *molecular docking*, uji praklinis, dan klinis diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

Daftar Pustaka

Adawiyah, R., & Rizki, M. I. (2018). *Aktivitas*

Antioksidan Ekstrak Etanol Akar Kelakai (Stenochlaena palustris Bedd.) Asal Kalimantan Tengah. Jurnal Pharmascience, 5(1).

<https://doi.org/10.20527/jps.v5i1.5788>

Ananda, K. R., Muthmainah, & Hikmayani, N. H. (2025). *Effectiveness of Kelaki (Stenochlaena palustris (Burm.) Bedd) extract as an anti-diabetic through increased GLUT 4 expression without Affecting Insulin Levels. Journal of Health Sciences and Medical Research, 43(6)*, <https://doi.org/10.31584/jhsmr.2025117>

Chen, T., Lei, Y., Li, M., Liu, X., Zhang, L., Cai, F., Gong, X., & Zhang, R. (2024). *Network pharmacology to unveil the mechanism of suanzaoren decoction in the treatment of alzheimer ' s with diabetes. Hereditas, 161(2)*. <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00301-z>

Efendi, H., Billi, J., Dwi, P., Jaluri, C., Sobirin, M., Lutvia, S., & Debora, S. (2025). *Aktivitas Antihiperqlikemik , Penghambatan Stres Oksidatif , dan Regenerasi Sel β Pankreas dari Ekstrak Etanol Fraksi-Fraksi Daun Kelakai (Stenochlaena palutris) pada Tikus yang Diinduksi STZ-NA. Prodi Diploma Tiga Analisis Kesehatan, STIKES Borneo Cendekia. 9(1) 83-90.*

Fakhruddin, Billi, J., Dwiannur, F. R., A'yun, Q., Naimi, H. A., & Rahimamullah Arsyad, M. (2024). *UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN KALAKAI KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI GLUKOSA. Jurnal Borneo Cendekia 8(2)*, 13-20. DOI: 10.54411/jbc.v8i2.591

Fu, Y., & Liu, C. (2025). *Exploring the Therapeutic Potential of Ginseng in Diabetic Retinopathy: A Network pharmacology and Molecular Docking Study. Applied Bionics and Biomechanics, 2025*. <https://doi.org/10.1155/abb/5493390>

Ge, S. X. (2020). *ShinyGO : a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. Bioinformatics, 36(8)*, 2628–2629. <https://doi.org/10.1101/082511>.Lai

Hendra, R., Kerry, M., Frimayanti, N., Yuda, H., Abdulah, R., & Satia, A. (2024). α - glucosidase and α -amylase inhibitory

- activity of flavonols from *Stenochlaena palustris* (Burm . f .) Bedd. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(2), 101940. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101940>
- Hopkins, A. L. (2008). *Network pharmacology : the next paradigm in drug discovery*. 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- IDF. (2025). *IDF Diabetes Atlas (11th ed)*. <https://diabetesatlas.org/>
- Irmawan, M., Kumalasari, M. R., Sandriya, A., & Noorrahman, N. F. (2025). *Antioxidant Potential of Secondary Metabolite from Kelakai (Stenochlaena palustris) as a Natural Growth Promoter Through Inhibition of Inducible Nitrite Oxide Synthase (iNOS)*. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*. 14(4), 44–58. <https://doi.org/10.21776/ub.jpacr.2025.014.01.6534>
- Jia, J., Liu, B., Wang, X., Ji, F., Wen, F., Song, L., Xu, H., & Ding, T. (2025). *Current Computer-Aided Drug Design*. 333–347. <https://doi.org/10.2174/0115734099298932240308104437>
- Khoirunnisa, A., Jamil, A., & Muchlisin, M. A. (2024). *Network pharmacology analysis of secondary metabolites of ciplukan (Physalis angulata L.) against lung cancer*. *Majalah Farmaseutik*, 20(2), 282–294. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v20i2.96275>
- Komari, N., Safarina, T., Ahmad, M. M., Maulana, N., & Suhartono, E. (2022). *Evaluasi Docking Molekular Potensi β - Sitosterol dari Kelakai (Stenochlaena palustris) sebagai Inhibitor Estrogen Receptor*. 9(2), 248–257. <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13412>
- Li, H., Li, B., & Zheng, Y. (2020). *Exploring the Mechanism of Action Compound-Xueshuantong Capsule in Diabetic Retinopathy Treatment Based on Network pharmacology*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8467046>
- Lipinski, C. A. (2016). *Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.029>
- Margono, D. P. N. H., Suhartono, E., & Arwati, H. (2016). *POTENSI EKSTRAK KELAKAI (Stenochlaena palustris (Burm . f) Bedd) TERHADAP KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA (TNF- α) PADA MENCIT BALB / c YANG DIINFEKSI Plasmodium berghei ANKA*. *Berkala Kedokteran*, 12(1), 77. <https://doi.org/10.20527/jbk.v12i1.359>
- Marisa, D., Hayatie, L., Juliati, S., Suhartono, E., & Komari, N. (2021). *Molecular docking of phytosterols in Stenochlaena palustris as anti-breast cancer*. *Acta Biochimica Indonesiana* 5(1) 1–7. <https://doi.org/10.32889/actabioina.59>
- Nafisah, Habibah, H., Saputri, I., Setiawati, I., & Komari, N. (2024). *Effects of Kelakai (Stenochlaena Palutris) Extract on Exposure to Organophosphate Pesticide : In silico and In Ovo Cytotoxic Studies*. *Proceedings of the 6th International Conference of Sciences and Technology (ICST)* 85-95.
- Nafisah, Habibah, H., Sarmila, Setiawati, I., Saputri, I., & Komari, N. (2022). *Potensi Senyawa Kimia dari Herba Kelakai (Stenochlaena palustris) sebagai Antikanker : Kajian Molecular Docking*. *Prosiding Seminar Nasional Kimia* 39-45
- Sahu, N., Tyagi, R., Kumar, N., Mujeeb, M., Akhtar, A., Alam, P., & Madan, S. (2024). *Forecasting the Pharmacological Mechanisms of Plumbago zeylanica and Solanum xanthocarpum in Diabetic Docking , and Molecular Dynamics Simulation Study*. *Biology*, 13(9), 732. <https://doi.org/10.18855/inabj.v16i5.3308>
- Shukla, U. V., & Tripathy, K. (2023). *Diabetic Retinopathy Dalam StatPearls [Internet]*. Statpearl Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
- Zhang, T., Ji, G., Feng, T., Lin, X., & Wang, L. (2025). *Network pharmacology Study on the Mechanisms of Panax Notoginseng in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Cataract*, *Applied Bionics and Biomechanics*, 2025, 6687606, 16 pages, 2025. <https://doi.org/10.1155/abb/6687606>

Zhou, Y., Shu, F., Sarsaiya, S., Jiang, H., Jiang, C.,
Qu, T., et al. (2023). Network
pharmacology and molecular docking to
explore *Siraitia grosvenorii*'s potential
mechanism in preventing and treating
proliferative diabetic retinopathy. *Frontiers
in Pharmacology*, 14, 1181414.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1181414>