

**NETWORK PHARMACOLOGY PALA (*Myristica fragrans*) DAN
PETERSELI (*Petroselinum sativum* Hoffm.) SEBAGAI
ANTIDEPRESAN**



Oleh:

**Yediya Olvina Unique
26206222A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

**NETWORK PHARMACOLOGY PALA (*Myristica fragrans*) DAN
PETERSELI (*Petroselinum sativum* Hoffm.) SEBAGAI
ANTIDEPRESAN**

SKRIPSI

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

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh :
Yediya Olvina Unique
26206222A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**NETWORK PHARMACOLOGY PALA (*Myristica fragrans*) DAN
PETERSELI (*Petroselinum sativum* Hoffm.) SEBAGAI ANTIDEPRESAN**

Oleh :

Yediya Olvina Unique

26206222A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 12 Januari 2024



Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,

Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Penguji :

1. Dr. apt. Opstaria Saptarini, M.Si.

2. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

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

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

1.

2.

3.

4.

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, Desember 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters that appear to be 'Yediya Olvina Unique'.

Yediya Olvina Unique

PERSEMBAHAN

Yeremia 29:11

Sebab Aku ini mengetahui rancangan-rancangan apa yang ada pada-Ku mengenai kamu, demikianlah firman Tuhan, yaitu **rancangan damai sejahtera dan bukan rancangan kecelakaan**, untuk memberikan kepadamu hari depan yang penuh harapan.

Mazmur 126:6

Orang yang berjalan maju dengan menangis sambil menabur benih, pasti pulang dengan sorak-sorai sambil membawa berkas-berkasnya.

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus sebagai ucapan syukur atas naungan tangan-Nya yang senantiasa mengasihi, menjaga, memberkati, dan menyelamatkan penulis.
2. Mama, H. Susanti terima kasih atas segala kasih sayang, doa, dukungan, nasihat, dan semangat yang diberikan kepada penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini. Adik, Nathasia Elgrace Arari terima kasih untuk doa dan telah menjadi adik yang baik dan peduli bagi penulis.
3. Teman-teman seperjuangan (Vadhil, Farida, Diana, Friska) dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, untuk bantuan, kerja sama, dan doa selama penelitian ini.
4. Terima kasih untuk diri saya sendiri 'Yediya Olvina Unique', terima kasih sudah mau berjuang dan tidak menyerah.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus atas segala kasih, berkat, dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “*Network Pharmacology* Pala (*Myristica fragrans*) dan Peterseli (*Petroselinum sativum* Hoffm.) sebagai Antidepresan”

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar sarjana farmasi (S.Farm). Besar harapan penulis, skripsi ini memberikan manfaat khususnya bagi penulis dan bagi pihak lain untuk menambah pengetahuan dibidang farmasi.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, maka dari itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Taringan MBA, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. apt. Siti Aisiyah, M.Sc., selaku pembimbing akademik.
5. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku pembimbing utama atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, pengarahan, dukungan, masukan, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen pengampu, staf, dan keluarga besar Fakultas Farmasi Universitas setia Budi Surakarta.
8. Teman seperjuangan satu team *network pharmacology* atas kerja sama dan semangatnya.
9. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu-persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripisi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk menyempurnakan skripsi

ini. Akhir kata semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi penulis secara pribadi.

Surakarta, Desember 2023

Penulis,

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN	iv
PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
ABSTRAK	xviii
<i>ABSTRACT</i>	xix
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	3
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 4
A. Penyakit Depresi	4
1. Depresi	4
2. Patofisiologi depresi	4
B. Obat Antidepresan	5
1. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> (SSRI)	5
2. <i>Mono Amine Oxidase Inhibitor</i> (MAOI)	6
3. <i>Tricyclic Antidepressants</i>	6
4. <i>Serotonin Norepinefrine Re-uptake Inhibitor</i> (SNRI).....	6
5. <i>Tetracyclic Antidepressant</i>	6

6.	<i>Serotonin (5-HT) Antagonists and Reuptake Inhibitors (SARIs)</i>	7
C.	Tanaman Pala	7
1.	Sistematika Tanaman	7
2.	Kandungan senyawa	8
3.	Aktivitas antidepresan	10
D.	Tanaman Peterseli	10
1.	Sistematika Tanaman	11
2.	Kandungan senyawa	11
3.	Aktivitas antidepresan	13
E.	<i>Pathway Disease</i> Penyakit Depresi	14
F.	Protein Target Antidepresan	16
G.	<i>Network Pharmacology</i>	22
H.	Perangkat Lunak dan Web Server	24
1.	<i>Cytoscape</i> (versi 3.9.1)	24
2.	<i>KEGG Pathway</i>	24
3.	<i>GeneCards</i>	24
4.	<i>DisGeNET</i>	25
5.	<i>KNapSAcK</i>	25
6.	<i>PubChem</i>	25
7.	<i>UniProt</i>	26
8.	<i>String</i>	26
9.	<i>Similarity ensemble approach (SEA)</i>	27
10.	<i>SwissTargetPrediction</i>	27
11.	<i>SuperPred</i>	27
I.	Landasan Teori	28
J.	Keterangan Empiris	29
BAB III	METODE PENELITIAN	30
A.	Populasi dan Sampel	30
B.	Variabel Penelitian	30
1.	Identifikasi Variabel Utama	30
2.	Klasifikasi Variabel Utama	30
3.	Definisi Operasional Variabel Utama	31
C.	Bahan dan Alat	31
1.	Bahan	31
2.	Alat	31
D.	Jalannya Penelitian	32
1.	Identifikasi Protein Target	32
2.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein	32
3.	Validasi Nama Protein	33
4.	Skrining Zat Aktif terhadap Protein Target	33
5.	Prediksi Protein Target dari Senyawa Bioaktif	33
5.1.	<i>SwissTargetPrediction</i>	33

5.2.	<i>Similarity ensemble approach (SEA)</i>	33
5.3.	<i>SuperPred</i>	34
6.	<i>Visualisasi Network Pharmacology</i>	34
E.	Jadwal Penelitian	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		36
A.	HASIL PENELITIAN	36
1.	Identifikasi Protein-Protein Target Depresi	36
2.	Interaksi Protein-Protein Target Depresi	37
2.1.	ACE (<i>Angiotensin-converting enzyme</i>).	38
2.2.	CACNA1C (<i>Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-3</i>).	39
2.3.	CAT (<i>Catalase</i>).	41
2.4.	CHRM3 (<i>Muscarinic acetylcholine receptor M3</i>).	43
2.5.	CLOCK (<i>Circadian locomoter output cycles protein kaput</i>).	44
2.6.	CNR1 (<i>Cannabinoid receptor 1</i>).	46
2.7.	COMT (<i>Catechol O-methyltransferase</i>).	48
2.8.	CREB1 (<i>Cyclic AMP-responsive element-binding protein 1</i>).	51
2.9.	CRHR1 (<i>Corticotropin-releasing factor receptor 1</i>).	54
2.10.	DBH (<i>Dopamine beta-hydroxylase</i>).	55
2.11.	Interaksi semua protein target.	57
2.	Validasi Nama Protein Target.....	59
3.	Skrining Senyawa Aktif Pala dan Peterseli terhadap Protein Target Depresi	59
4.	Prediksi Senyawa Aktif Pala dan Peterseli terhadap Protein Target Depresi	64
5.	<i>Visualisasi Network Pharmacology</i>	68
5.1.	MAOA dan obat sintesis golongan MOAI.	74
5.2.	MAOB.	75
5.3.	COMT.	75
5.4.	DRD2, DRD3, dan DRD4.	76
5.5.	CACNA1C.	76
5.6.	GSK3B.	76
5.7.	ESR2.....	77
5.8.	CRHBP.....	78
5.9.	ESR1.....	78
5.10.	PTGS2.	79
5.11.	EGFR.....	80
5.12.	ALOX12.....	80

5.13. NR1I2.....	80
5.14. SLC6A4 dan obat sintesis SNR1.....	81
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	87
A. Kesimpulan	87
B. Saran	87
DAFTAR PUSTAKA.....	88
LAMPIRAN	104

DAFTAR TABEL

	Halaman
1 Protein target pada penyakit depresi (Fan et al., 2020)	16
2 Protein target depresi	37
3 Hasil skor kepercayaan interaksi protein lain dengan ACE	38
4 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CACNA1C	40
5 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CAT	42
6 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CHRM3	43
7 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CLOCK	45
8 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CNR1	47
9 Hasil skor kepercayaan interaksi protein COMT	49
10 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CREB1	51
11 Hasil skor kepercayaan interaksi protein CRHR1	54
12 Hasil skor kepercayaan interaksi protein DBH	56
13 Senyawa kimia pala dan peterseli yang memiliki aktivitas pada protein target depresi	59
14 Senyawa pala dan peterseli dan protein target depresi yang diprediksi dengan web server SwissTargetPrediction, SEA, dan SuperPred.....	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1 Representasi skematis dari sinaps dan langkah-langkah transmisi kimia yang mempengaruhi depresi (Brigitta, 2022).	5
2 Tanaman pala (USDA, 2023)	7
3 Senyawa kimia golongan minyak esensial pada pala.....	8
4 Senyawa kimia golongan lignan pada pala	9
5 Senyawa kimia golongan difenilalkana pada pala.....	9
6 Senyawa kimia golongan steroid pada pala.....	10
7 Tanaman peterseli (USDA, 2023)	11
8 Senyawa kimia golongan flavonoid pada peterseli	12
9 Senyawa kimia golongan minyak esensial pada peterseli	12
10 Senyawa kimia golongan kumarin pada peterseli	13
11 Senyawa kimia lain pada peterseli	13
12 Diagram pathway dan protein yang terkait dengan gangguan depresi mayor (MDD). MDD adalah penyakit kompleks dengan sejumlah protein dan jalur yang terkoordinasi dan saling terkait oleh banyak sistem.....	14
13 Serotonergic synapse (KEGG Pathway)	15
14 Dopaminergic synapse (KEGG Pathway)	16
15 Visualisasi interaksi protein lain dengan ACE (String, 2023)	38
16 Visualisasi interaksi protein lain dengan CACNA1C (String, 2023).....	40
17 Visualisasi interaksi protein lain dengan CAT (String, 2023)	42
18 Visualisasi interaksi protein lain dengan CHRM3 (String, 2023).....	43

19	Visualisasi interaksi protein lain dengan CLOCK (String, 2023).....	44
20	Visualisasi interaksi protein lain dengan CNR1 (String, 2023).....	47
21	Visualisasi interaksi protein lain dengan COMT (String, 2023).....	49
22	Visualisasi interaksi protein lain dengan CREB1 (String, 2023).....	51
23	Visualisasi interaksi protein lain dengan CRHR1 (String, 2023).....	54
24	Visualisasi interaksi protein lain dengan DBH (String, 2023).....	56
25	Visualisasi interaksi protein-protein depresi dengan Cytoscape	58
26	Visualisasi network pharmacology pada protein target depresi ACE (1), CACNA1C (2), ALOX12 (3), CHRM3 (4), CLOCK (5), COMT (6), CREB1 (7), CRHR1 (8), MAOB (9), DRD3 (10), DRD2 (11), ESR2 (12), HTR1A (13), GSK3B (14), DRD4 (15), DBH (16), HTR2C (17), HTR2A (18), PLCB1 (19), MAOA (20), SLC6A3 (21), SLC6A4 (22), EGFR (23), ESR1 (24), TH (25), PTGS2 (26), OXTR (27), NR1I2 (28), CNR1(29).....	74
27	Visualisasi profil network pharmacology pada pathway serotonergic synapse.....	82
28	Visualisasi profil network pharmacology pada pathway dopaminergic synapse	84
29	Visualisasi profil <i>network pharmacology</i> pada <i>pathway</i> lain.....	86

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Data senyawa kimia pada web server KnapSack.....	104
2. Data senyawa kimia peterseli pada web server KnapSack.....	104
3. Web server KEGG pathway untuk indentifikasi protein target depresi.....	105
4. Web server DisGeNET untuk indentifikasi protein target depresi.....	106
5. keterangan singkat pada String mengenai hubungan antar protein.....	106
6. Biological test results pada Pubchem untuk aktivitas senyawa.....	107
7. Prediksi protein target suatu senyawa pada SwissTargetPrediction.....	107
8. Prediksi protein target suatu senyawa pada SEA	108
9. Prediksi protein target suatu senyawa pada SuprePred	108
10. <u>Validasi nama protein hasil indentifikasi interaksi protein</u> <u>https://bit.ly/Lampiran_Validasi-Nama-Protein</u>	109
11. Keterangan garis/edges dan nodes pada web server String.....	109
12. <u>Lanjutan indentifikasi protein target depresi degan protein-</u> <u>protein</u> <u>lain</u> <u>https://bit.ly/Lampiran12Lanjutanidentifikasiproteintargetdep</u> <u>resideganprotein-proteinlain</u>	109

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
5-HT2A	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2A</i>
ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ALOX	<i>Arachidonate lipooxygenase</i>
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ATC	<i>Anatomical therapeutic chemical</i>
AVPR1B	<i>Vasopressin V1b receptor</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
CACNA1C	<i>Calcium channel subunit alpha-1C</i>
CAT	<i>Catalase</i>
CHRM3	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M3</i>
CLOCK	<i>Circadian locomotor output cycles protein kaput</i>
CNR1	<i>Cannabinoid receptor 1</i>
COMT	<i>Catechol O-methyltransferase</i>
CREB1	<i>Cyclic AMP-responsive element-binding protein 1</i>
CRHR1	<i>Corticotropin-releasing factor receptor 1</i>
CSV	<i>Component Story Format</i>
DA	<i>Dopamine</i>
DRD2	<i>D(2A) dopamine receptor</i>
DRD3	<i>D(3) dopamine receptor</i>
DRD4	<i>D(4) dopamine receptor</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ESR1	<i>Estrogen receptor</i>
ERE	<i>estrogen response elements</i>
FST	<i>Forced swim test</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GABRG2	<i>Gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-2</i>
GNB1	<i>Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(T) subunit beta-1</i>
GRIA1	<i>Glutamate receptor 1</i>
GRIA2	<i>Glutamate receptor 2</i>
GRIN2A	<i>Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2A</i>
HOMER1	<i>Homer protein homolog 1</i>
HRAS	<i>GTPase HRas</i>
HTR1A	<i>5-hydroxytryptamine Receptor 1A</i>

HTR1B	<i>5-hydroxytryptamine Receptor 1B</i>
HTR2A	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2A</i>
HTR2C	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2C</i>
HTTP	<i>Hypertext Transfer Protocol</i>
HTTPS	<i>Hypertext Transfer Protocol Secure</i>
ITPR1	<i>Inositol 1,4,5- trisphosphate receptor type 1</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
MAO	<i>Monoamin oksidase</i>
MAOA	<i>Amine oxidase [flavincontaining] A</i>
MAOB	<i>Amine oxidase [flavin-containing] B</i>
MAOI	<i>Monoamine oxidase inhibitors</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
NCBI	<i>National Centre for Biotechnology Information</i>
NFKB1	<i>Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit</i>
NGF	<i>Beta-nerve growth factor</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NPAS2	<i>Neuronal PAS domain-containing protein 2</i>
OXTR	<i>Oxytocin receptor</i>
PTGS2	<i>Prostaglandin G/H synthase 2</i>
SARIs	<i>Serotonin antagonist and reuptake inhibitors</i>
SEA	<i>Similarity ensemble approach</i>
SERT	<i>serotonin reuptake transporter</i>
SLC1A2	<i>Excitatory amino acid transporter 2</i>
SLC6A3	<i>Sodium-dependent dopamine transporter</i>
SLC6A4	<i>Sodium-dependent serotonin transporter</i>
SNRI	<i>Serotonin norepinefrine re-uptake inhibitor</i>
SSP	<i>Sistem Saraf Pusat</i>
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>
SWTX	<i>San Wei Tan Xiang</i>
TCM	<i>Traditional Chinese Medicine</i>
TH	<i>Tyrosine 3-monooxygenase</i>
TPH2	<i>Tryptophan 5-hydroxylase 2</i>
TST	<i>Tail suspension test</i>
TSV	<i>Tab-Separated Values</i>
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>

ABSTRAK

YEDIYA OLVINA UNIQUE, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY* PALA (*Myristica fragrans*) DAN PETERSELI (*Petroselinum sativum* Hoffm.) SEBAGAI ANTIDEPRESAN, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang kompleks dan disebabkan beberapa faktor penyebab baik genetik maupun non-genetik. Pala dan peterseli memiliki banyak metabolit sekunder yang diduga memiliki efek farmakologi. Tanaman pala dan peterseli terbukti memiliki efek antidepresan pada uji praklinis secara *in vivo*. Tujuan penelitian ini yaitu memprediksi profil *network pharmacology* senyawa kimia pala dan peterseli terhadap protein target depresi.

Penelitian ini menggunakan metode *Network pharmacology*. *KNApSACk* untuk mengumpulkan data kandungan senyawa kimia. *PubChem* untuk mengetahui aktivitas senyawa. *DisGeNET* dan *KEGG Pathway* untuk mengidentifikasi protein target. *UniProt* untuk memvalidasi protein target. *String* untuk mendapatkan interaksi antar protein. *Stitch*, *SwissTargetPrediction*, *SEA*, dan *SuperPred* untuk memprediksi hubungan senyawa kimia-protein target. Senyawa yang didapat diunduh dalam bentuk TSV dan CSV kemudian mentabulasikannya dalam bentuk *excel*. Perangkat lunak *Cytoscape* untuk memvisualisasikan profil *network pharmacology* pala dan peterseli terhadap protein target depresi sebagai antidepresan.

Visualisasi profil *network pharmacology* yang terbentuk didapatkan protein target depresi yang terlibat dengan senyawa pada tanaman pala dan peterseli yaitu CACNA1C, ALOX12, COMT, MAOB, DRD2, ESR2, GSK3B, DRD4, MAOA, EGFR, ESR1, PTGS2, dan NR1I2. Senyawa yang memiliki aktivitas dengan target tersebut sebanyak 47 senyawa. Sejumlah 89 senyawa diprediksi memiliki aktivitas atau berinteraksi dengan protein target tersebut. Senyawa dan protein target tersebut membentuk suatu profil *network pharmacology*. Profil *network pharmacology* yang terbentuk dari senyawa aktif pala dan peterseli pada protein target depresi dari *pathway serotonergic synapse*, *dopaminergic synapse*, dan *pathway* lain memberikan keterbaruan pengobatan depresi dengan multi komponen dan multi target.

Kata kunci : Depresi, *network pharmacology*, pala, peterseli

ABSTRACT

YEDIYA OLVINA UNIQUE, 2023, NETWORK PHARMACOLOGY OF NUTMEG (*Myristica fragrans*) AND PARSLEY (*Petroselinum sativum* Hoffm.) AS AN ANTIDEPRESSANT, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Depression is a complex mental health disorder caused by several factors, both genetic and non-genetic. Nutmeg and parsley have many secondary metabolites that are suspected to have pharmacological effects. Nutmeg and parsley are also proven to have antidepressant effects based on in vivo preclinical trials. The aim of this research was to predict the pharmacology profile of the chemical compounds from combination of nutmeg and parsley toward depression target proteins.

This research used the network pharmacology method. KNApSAcK collected data on the content of chemical compounds. PubChem to identified the activity of compounds. DisGeNET and KEGG Pathway identified target proteins. UniProt validated target proteins. String identified interactions between proteins. Stitch, SwissTargetPrediction, SEA, and SuperPred predicted chemical-protein target relationships. Compounds obtained were downloaded in TSV and CSV form and tabulated in *excel* form. Cytoscape software visualized network pharmacology profiles of nutmeg and parsley toward depression target proteins as antidepressants.

Visualization of the network pharmacology profile that was formed showed that depression target proteins were involved with compounds in nutmeg and parsley, there were CACNA1C, ALOX12, COMT, MAOB, DRD2, ESR2, GSK3B, DRD4, MAOA, EGFR, ESR1, PTGS2, and NR1I2. 47 compounds that had activity with this target. 89 compounds were predicted to have activity in the target protein. These compounds and proteins formed a network pharmacology profile. The network pharmacology profile formed from the active compounds of nutmeg and parsley on depression target proteins from the serotonergic synapse pathway, dopaminergic synapse and other pathways provides new multi-component and multi-target depression treatment.

Keyword : Depression, network pharmacology, nutmeg, parsley

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penduduk Indonesia sebesar 21,8% dari data survei mengalami gejala depresi sedang atau berat (Peltzer dan Pengpid, 2018). Penyakit depresi melibatkan banyak interaksi dengan sistem otak lain dan kompleksitas pengaturan fungsi system saraf pusat (SSP) (Febyan *et al.*, 2020). Saat ini, obat antidepresan seperti fluoxetine HCl, paroksetin, sertralin HCl, fluvoksamin, dan citalopram masih digunakan sebagai obat umum. Obat-obat tersebut dapat menyebabkan tremor, kelelahan, banyak berkeringat pada saat tidur, mual, mulut kering, dan impotensi pada pria dan gangguan ejakulasi selama pengobatan (Bair *et al.*, 2003). Tumbuhan obat dapat menjadi sumber terapi baru yang aman dan efektif, serta menunjukkan lebih sedikit efek samping (Es-Safi *et al.*, 2020). Beberapa tanaman obat telah diuji dan menghasilkan hasil yang baik sehingga mendorong penelitian lebih lanjut untuk menemukan tanaman dengan efek antidepresan (Amaghnouje *et al.*, 2020).

Pala (*Myristica fragrans*) banyak digunakan dalam berbagai cara dan untuk berbagai tujuan. Abad ke-16, pala telah dikenal karena sifat psikoaktifnya (Moinuddin *et al.*, 2011). Ekstrak *n*-heksana dari biji pala (*Myristica fragrans*) memberikan efek antidepresan pada tikus. Efek antidepresan dari ekstrak dimediasi melalui interaksi dengan sistem adrenergik, dopaminergik, dan serotonergik. Ekstrak tersebut lebih memberikan efek daripada fluoksetin dan imipramin. Ekstrak biji pala memiliki nilai terapeutik potensial untuk penatalaksanaan gangguan depresi (Dhingra dan Sharma, 2006). Efek antidepresan dari tanaman pala dimodulasi pada pusat neurotransmitter monoamina (Moinuddin *et al.*, 2011).

Peterseli merupakan makanan herbal yang digunakan sehari-hari di seluruh dunia (Es-Safi *et al.*, 2021). Peterseli memiliki banyak khasiat yang bermanfaat yaitu sebagai antioksidan, analgesik, spasmolitik, antidiabetes, imunomodulasi, dan memberi efek gastrointestinal (Farzaei *et al.*, 2013). Manfaat tersebut dikaitkan dengan komponen inti tanaman, yaitu polifenol (apigenin, kuersetin, luteolin, dan kaempferol), vitamin, karotenoid, dan kumarin (Chaves *et al.*, 2011.).

Peterseli memberikan manfaat kesehatan yang sangat besar dan terbukti memiliki aktivitas antidepresan dan efek terapinya lebih baik daripada obat klasik, terutama dengan dosis 100 mg/kg yang diuji secara *in vivo* (Es-Safi *et al.*, 2021).

Obat sintetis didasarkan pada satu bahan kimia tunggal, sedangkan tanaman obat bekerja dengan berbagai senyawa kimia yang terkandung di dalamnya. Tanaman obat mengandung metabolit yang beragam. Metabolit sekunder dapat bermanfaat untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit, serta mampu melakukan fungsi biologis tertentu. Komponen-komponen tersebut bekerja pada beberapa protein target terapi sehingga memberikan efek terapi yang saling melengkapi (Keiser *et al.*, 2009).

Berdasarkan penelitian *network pharmacology* terdahulu, berhasil menyaring senyawa aktif *Xiao Ke Yin Shui* yang merupakan *traditional chinese medicine* (TCM) dan telah diprediksi target aksinya pada protein target diabetes mellitus tipe 2 (Zhou *et al.*, 2019). Hasil penelitian tersebut yaitu visualisasi profil *network pharmacology* sehingga dapat memprediksi gambaran mekanisme kerja dari senyawa aktifnya.

Berdasarkan data di atas, tanaman pala dan peterseli mengandung banyak metabolit sekunder. Pala dan peterseli terbukti memiliki efek antidepresan sehingga perlu disaring dan diidentifikasi hubungan antara senyawa-senyawa kimianya dengan protein-protein target pada penyakit depresi. Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology* untuk memprediksi mekanisme aksi pala dan peterseli terhadap protein target depresi dan memvisualisasikannya dalam bentuk jejaring. Penelitian ini, diharapkan dapat menganalisis dan memprediksi komponen-komponen senyawa kimia aktif dengan protein target depresi, serta mendapatkan prediksi profil *network pharmacology* untuk meningkatkan dan mengembangkan landasan teoritis pengobatan depresi dengan pala dan peterseli.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu :

Pertama, apa saja protein target yang terlibat dalam penyakit depresi?

Kedua, apa saja senyawa kimia dalam tanaman pala dan peterseli yang berpotensi berinteraksi dengan protein target penyakit depresi?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* tanaman pala dan peterseli sebagai antidepresan?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian yang akan dicapai pada penelitian ini, yaitu :

Pertama, mengetahui protein target yang terlibat dalam penyakit depresi.

Kedua, mengetahui senyawa kimia dalam tanaman pala dan peterseli yang berpotensi berinteraksi dengan protein target penyakit depresi.

Ketiga, mendapat gambaran profil *network pharmacology* tanaman pala dan peterseli sebagai antidepresan.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat penelitian *network pharmacology* ini diharapkan memberikan informasi atau data ilmiah berdasarkan interaksi dari senyawa kimia pala dan peterseli terhadap protein target penyakit depresi kepada masyarakat luas dan dalam dunia kesehatan. Mekanisme kerja senyawa-senyawa aktif pala dan peterseli pada reseptor target antidepresan dapat diprediksi.