

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Depresi

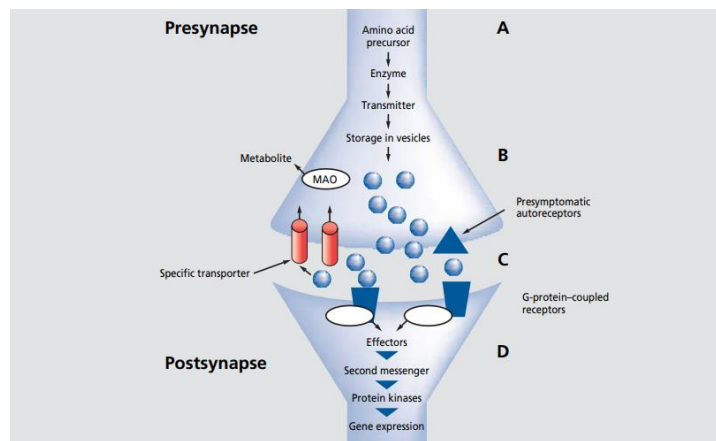
1. Depresi

Kelainan depresi mayor (Major depressive disorder/MDD) dan kelainan dismitik merupakan dua tipe kelainan depresi yang tercantum pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed., text revision*. Gambaran penting pada kelainan depresi mayor adalah keadaan klinis yang ditandai dengan satu atau lebih periode depresi tanpa riwayat mania, gabungan depresi-mania, atau hipomania. Kelainan dismitik adalah gangguan suasana hati kronis yang melibatkan depresi suasana hati dan sekurangnya dua gejala yang lain, dan kelainan ini pada umumnya lebih ringan dibandingkan dengan depresi mayor (Yulinah S. *et al.*, 2008). Depresi memiliki sifat yang kompleks dan disebabkan oleh berbagai faktor, baik faktor genetik maupun faktor non genetik (Levinson, 2006).

2. Patofisiologi depresi

Patofisiologi depresi melibatkan banyak interaksi dengan sistem otak lain dan kompleksitas pengaturan fungsi SSP. Mediator *inflamasi* yang dimodulasi oleh stres dapat menjadi faktor pencetus depresi, salah satunya dapat meningkatkan sitokin (IL1 β dan IL18) yang memiliki peran pada patogenesis depresi (Febyan *et al.*, 2020).

Depresi pertama dirumuskan dengan gejala utama depresi adalah defisiensi fungsional pemancar monoaminergik otak norepinefrin (NE), 5-HT, dan/atau dopamin (DA). Bukti untuk hipotesis ini berasal dari pengamatan klinis dan percobaan pada hewan uji, yang menunjukkan bahwa *reserpine* obat antihipertensi, yang menyebabkan penipisan simpanan *presinaptik* NE, 5-HT, dan DA, menginduksi sindrom yang menyerupai depresi. Beberapa pasien yang diobati dengan iproniazid, senyawa yang disintesis untuk pengobatan tuberkulosis, yang meningkatkan konsentrasi NE dan 5-HT otak dengan menghambat enzim metabolik MAO (Bondy, 2002).



Gambar 1 Representasi skematis dari sinaps dan langkah-langkah transmisi kimia yang mempengaruhi depresi (Brigitta, 2022).

Prekursor diangkut dari darah ke otak (A), diubah menjadi pemancar melalui proses enzimatik, dan disimpan dalam vesikel sinaptik (B). Pemancar dilepaskan ke celah sinaptik (C), di mana mereka bereaksi dengan reseptor auto presinaptik untuk mengatur sintesis dan pelepasan, atau dengan reseptor postsinaptik untuk menginduksi peristiwa kaskade transduksi sinyal hilir (D) **Gambar 1**.

Sistem yang lebih kompleks dimediasi oleh GABA, steroid *neuroactive*, opioid endogen, dan ketidakseimbangan nutrisi. Pelepasan *allopregnanolone* meningkat dalam pengaturan stres akut dan dapat berperan sebagai neuroprotektif. Penurunan kadar *allopregnanolone* yang cepat pada periode *postpartum* telah dikaitkan dengan depresi *postpartum*. Stres dan peradangan kronis juga mengubah transmisi glutamatergik dan GABA. Peningkatan aktivitas reseptor GABA dikaitkan dengan penurunan transmisi 5-HT dan peningkatan transmisi NE. Peningkatan aktivasi reseptor GABAB dikaitkan dengan penurunan transmisi 5-HT dan NE (DiPiro *et al.*, 2020).

B. Obat Antidepresan

Obat antidepresan berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi 6 golongan obat, yaitu:

1. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI)

SSRI adalah antidepresan yang akan secara potensial dan selektif menghambat pompa pengambilan serotonin untuk meningkatkan *agonisme* serotonin sentral. Semua SSRI memiliki mekanisme aksi yang serupa, secara selektif memblokir pompa serapan serotonin, yang menyebabkan peningkatan ketersediaan serotonin (Lochmann dan Richardson, 2019). Contoh obat SSRI yaitu sertraline, fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, dan escitalopram.

2. Mono Amine Oxidase Inhibitor (MAOI)

MOAI bertanggung jawab memblokir enzim *mono amine oxidase* (MAO). Enzim MOA memecah berbagai jenis neurotransmitter dari otak, diantaranya norepinefrin, serotonin, dopamin, dan tiramin. MAOI menghambat pemecahan neurotransmitter tersebut, sehingga meningkatkan levelnya dan terus mempengaruhi sel-sel yang telah dipengaruhi oleh depresi (Baker *et al.*, 1992). Contoh obat MAOI yaitu moklobemid, fenelzin, seligilin, dan tranilsipromin.

3. Tricyclic Antidepressants

Obat golongan ini bekerja pada lima jalur neurotransmitter yang berbeda untuk mencapai efeknya. Obat ini memblokir pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin di terminal presinaptik, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi neurotransmitter tersebut di celah sinaptik. Peningkatan konsentrasi norepinefrin dan serotonin di sinaps berkontribusi pada efek antidepresan. Obat golongan trisiklik bertindak sebagai antagonis kompetitif pada *pasca-sinaptic* alfa kolinergik, muskarinik, dan reseptor histaminergik (Hillhouse dan Porter, 2015). Contoh obat golongan trisiklik yaitu imipramine dan amitriptilin.

4. Serotonin Norepinefrine Re-uptake Inhibitor (SNRI)

SNRI berikatan dengan transporter 5-HT dan norepinefrin secara selektif menghambat pengambilan kembali neurotransmitter dari celah sinaptik, dan memberikan aksi ganda untuk meningkatkan ketersediaan 5-HT dan norepinefrin dalam SSP. Penggunaan SNRI untuk memperbaiki disfungsi serotonergik dan noradrenergik sentral yang diduga berperan penting dalam patofisiologi gangguan kecemasan (Dell'Osso *et al.*, 2010). Contoh obat SNRI yaitu venlafaksin, desvenlafaksin, dan duloksetin.

5. Tetracyclic Antidepressant

Salah satu obatnya yaitu maprotilin dengan mekanisme meningkatkan konsentrasi sinaptik norepinefrin dalam SSP dengan menghambat *reuptake* norepinefrin oleh membran neuron presinaptik. Efek reseptor tambahan yaitu penurunan regulasi reseptor beta-adrenergik, dan penurunan regulasi reseptor serotonin. Tetrasiklik juga merupakan penghambat reseptor histamin H1 kuat, yang menimbulkan efek sedatif (Lacy *et al.*, 2006). Contoh obat golongan tetrasiklik yaitu maprotilin, dan mianserin.

6. *Serotonin (5-HT) Antagonists and Reuptake Inhibitors (SARIs)*

Obat golongan ini memberikan efek farmakologi antagonisme reseptor serotonin sedang hingga kuat dengan penghambatan *serotonin reuptake transporter* (SERT) yang lemah, sehingga efek farmakodinamik utama dan mekanisme kerjanya bukan karena penghambatan SERT (Reynolds et al., 2011). Contoh obat golongan ini yaitu nefazodone dan trazodon.

Obat sintesis tersebut dapat menyebabkan efek samping seperti tremor, kelelahan, berkeringat banyak pada saat tidur, mual, mulut kering, dan impotensi laki-laki, gangguan ejakulasi selama pengobatan (Bair et al., 2003).

C. Tanaman Pala

Pala adalah tanaman asli dari Maluku (Kepulauan Banda). Pala tumbuh terutama pada iklim tropis basah. Pala digunakan sebagai obat dan untuk makanan.



Gambar 2 Tanaman pala (USDA, 2023)

1. Sistematika Tanaman

Klasifikasi tanaman pala menurut *United States Department of Agriculture* (USDA), 2023 sebagai berikut:

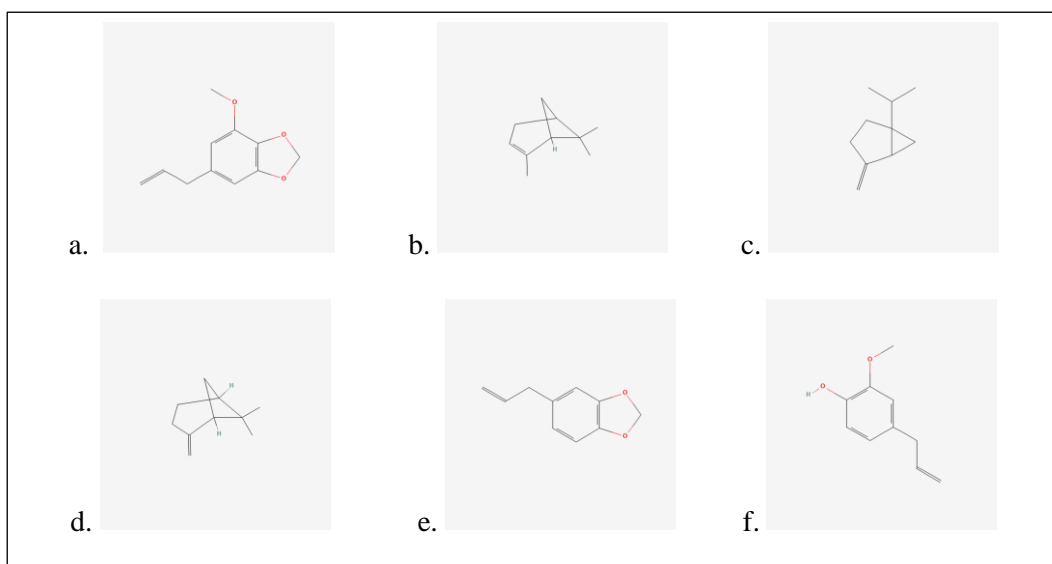
Dunia	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Magnoliales
Famili	: Myristicaceae
Genus	: <i>Myristica</i>
Spesies	: <i>Myristica fragrans</i>

2. Kandungan senyawa

Sekitar 250 senyawa dari tanaman ini, termasuk lignan, neolignan, difenilalkana, fenilpropanoid, terpenoid, steroid, triterpenoid, saponin, flavonoid, dan konstituen lainnya (Ha *et al.*, 2020). Senyawa kimia pada pala dibagi menjadi 4 bagian, yaitu:

2.1. Minyak Esensial

Minyak esensial sebagai komponen utama dari tanaman pala yaitu α -pinen, sabinen, β -pinen, dan miristisin (Ansory *et al.*, 2020). Kandungan minyak esensial pada pala sampai 16% dari pala (w/w) dan melimpah pada monoterpen (90%) dan fenilpropanoid. Pala dilaporkan mengandung minyak esensial sebanyak 37 komponen. Senyawa monoterpen, pinen, 4-terpineol, terpinen, limonen, sabinen, terpineol, dan terpinene. Senyawa fenilpropanoid yaitu miristisin, elemisin, metileugenol, safrol, eugenol, dan metilisoeugenol (Abourashed dan El-Alfy, 2016).



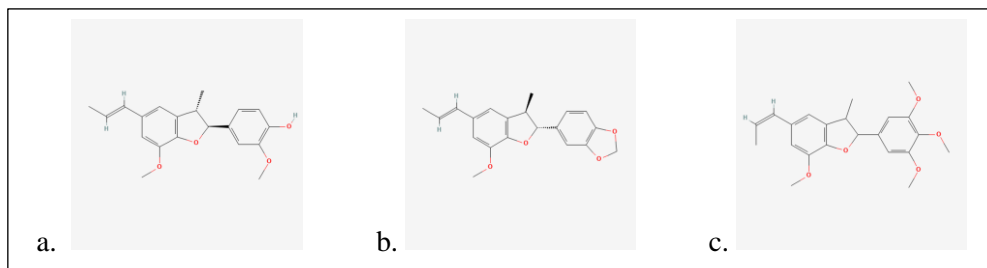
Gambar 3 Senyawa kimia golongan minyak esensial pada pala

Senyawa miristisin (a), α -pinen (b), sabinen (c), β -pinen (d), safrol (e), dan eugenol (f) (NCBI, 2023) **Gambar 3.**

2.2. Lignan dan Neolignan

Lignan dan neolignan merupakan metabolit sekunder terbanyak yang melimpah pada biji pala berdasarkan jumlah senyawa yang teridentifikasi. Senyawa neolignan pada pala yaitu likarin A, B, C & E, benzofuranoid neolignan (7R,8R)-7,8-dihidro-7-(3,4-dihidroksifenil)-3'-metoksi-8-metil-1'-(Epropenil) benzofuran dan 3-(4'-alil -2',6'-

dimetoksi-fenoksi)-2-metil-6-metoksi-2,3-dihidrobenzofuran. Lignan pada pala yaitu inti tetrahidrofuran 7,7'-epoksilignan, isomer dari fragransin, 7',9-epoksilignan, macelignan ((8R, 8'S)-7-(3,4-metilendioksifenil) -7'-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-8,8'-dimetilbutana, tetralin guaiasin, dan dilignan argentean (Abourashed dan El-Alfy, 2016).

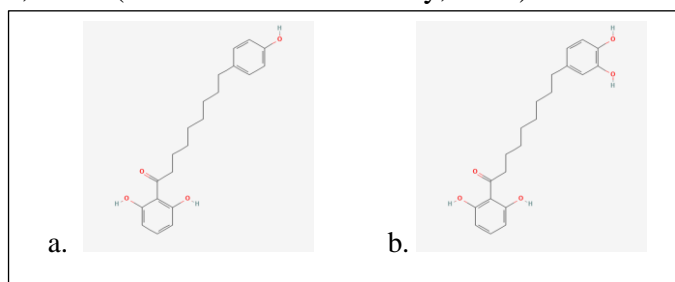


Gambar 4 Senyawa kimia golongan lignan pada pala

Senyawa likarin A (a), likarin B (b), dan likarin C (c) (NCBI, 2023) (**Gambar 4**).

2.3. Difenilalkana

Senyawa difenilalkana pada pala yaitu malabarikone B dan C, 5-((2R,3S)-4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3-metilbutan-2-yl)-3-metoksibenzen-1,2-diol, (S)-4-(1-hidroksi-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) propil) benzene-1,3-diol, dan (S)-4-(3-(benzo[d][1,3] dioksol-5-yl)-1-hidroksipropil) benzene-1,3-diol (Abourashed dan El-Alfy, 2016).

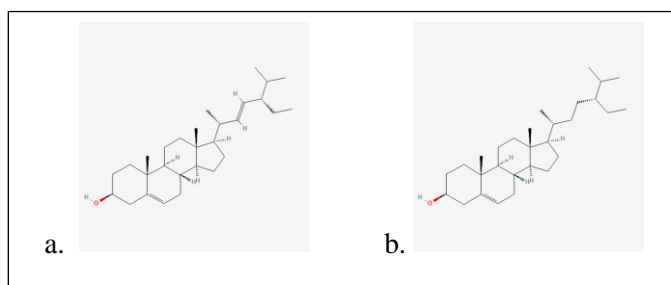


Gambar 5 Senyawa kimia golongan difenilalkana pada pala

Senyawa malabarikon B (a), malabarikon C (b) (NCBI, 2023) (**Gambar 5**).

2.4. Steroid dan Siklobutanon

Steroid pada pala yaitu stigmasterol, sitosterol dan sitoglusida. Senyawa siklobutanon dalam pala yaitu 2-Alkilsiklobutanons (2-ACBs) dan 2-dodesilsiklobutanon (Abourashed dan El-Alfy, 2016).



Gambar 6 Senyawa kimia golongan steroid pada pala

Senyawa stigmasterol (a) dan sitosterol (b) (NCBI, 2023) (**Gambar 4**).

3. Aktivitas antidepresan

Biji pala digunakan sebagai bumbu dan obat tradisional sejak abad ke-12. Penggunaan tradisional pala yaitu dalam mengurangi gangguan pencernaan, mengatasi nyeri rematik, menyembuhkan luka kulit dan infeksi serta penggunaannya sebagai agen penenang. Salah satu aktivitas minyak atsiri dan ekstrak pala yang paling sering dievaluasi adalah pengaruhnya terhadap SSP (Abourashed dan El-Alfy, 2016). Aktivitas pala yaitu efek antidepresan yang diduga disebabkan oleh efek modulasinya pada monoamina sentral (Moinuddin *et al.*, 2011). Efek antidepresan trimiristin dihambat oleh pemberian antagonis reseptor serotonin 5-HT_{2A} menunjukkan keterlibatan mekanisme serotonergik dan noradrenergik dalam aksi antidepresan trimiristin (Kasture dan Gujar, 2005). Ekstrak pala (10 mg/kg) menghasilkan efek antidepresan yang diuji pada tikus dengan metode uji *forced swim test* (FST) dan *tail suspension test* (TST) dan menunjukkan efek farmakologi yang lebih besar daripada fluoksetin dan imipramin (Dhingra dan Sharma, 2006).

D. Tanaman Peterseli

Peterseli merupakan tanaman asli Afrika, Semenanjung Balkan. Peterseli tumbuh terutama diiklim sedang dan digunakan sebagai obat dan untuk makanan.



Gambar 7 Tanaman peterseli (USDA, 2023)

1. Sistematika Tanaman

Klasifikasi tanaman peterseli menurut *United States Department of Agriculture* (USDA), 2023 sebagai berikut:

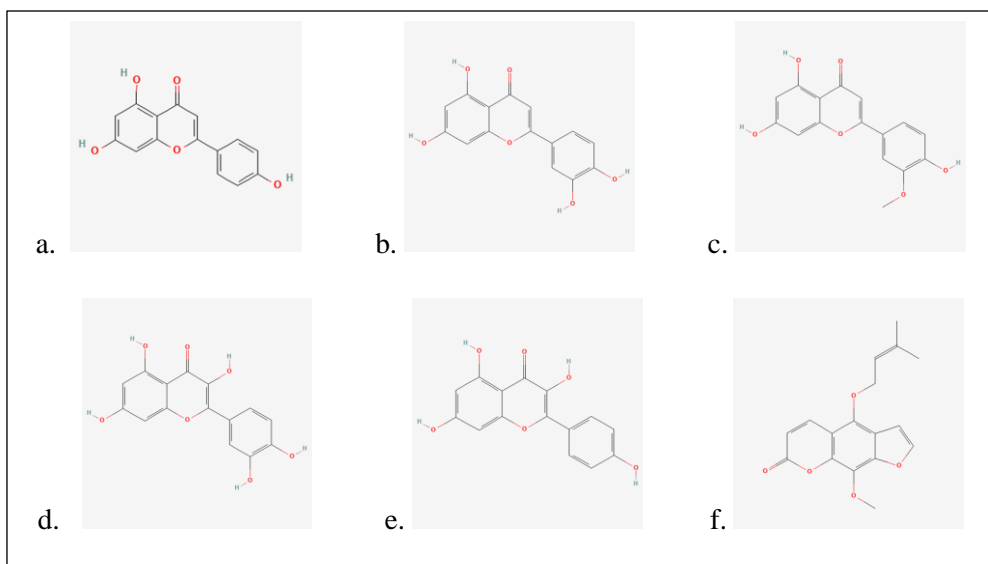
Dunia	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Apiales
Famili	: Apiaceae Lindl.
Genus	: <i>Petroselinum</i> J. Hill
Spesies	: <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A.W. Hill

2. Kandungan senyawa

Senyawa fenolik khususnya flavonoid (seperti apigenin, apiin dan 6"-setilapiin), komponen minyak atsiri (terutama miristisin dan apiol), kumarin dan furokumarin adalah komponen aktif yang diisolasi dan terdeteksi di tanaman peterseli (Farzaei *et al.*, 2013). Kandungan senyawa aktif yaitu asam ferulat, asam galat, kuersetin, dan pada fraksi peterseli seperti flavonoid dan turunannya (Slighoua *et al.*, 2021). Senyawa kimia pada peterseli dibagi menjadi 4 bagian, yaitu:

2.1. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa yang paling banyak dari tanaman peterseli. Senyawa flavonoid pada peterseli yaitu apigenin, luteolin, krisoeriol, kuersetin, kaempferol, knidilin, isoimperatorin, diosmetin, 7-*O*- β -*D*-glukopiran-osid, kaempferol 3-*O*- β -*D*-glukopiranosid dan isorhamnetin (Farzaei *et al.*, 2013).

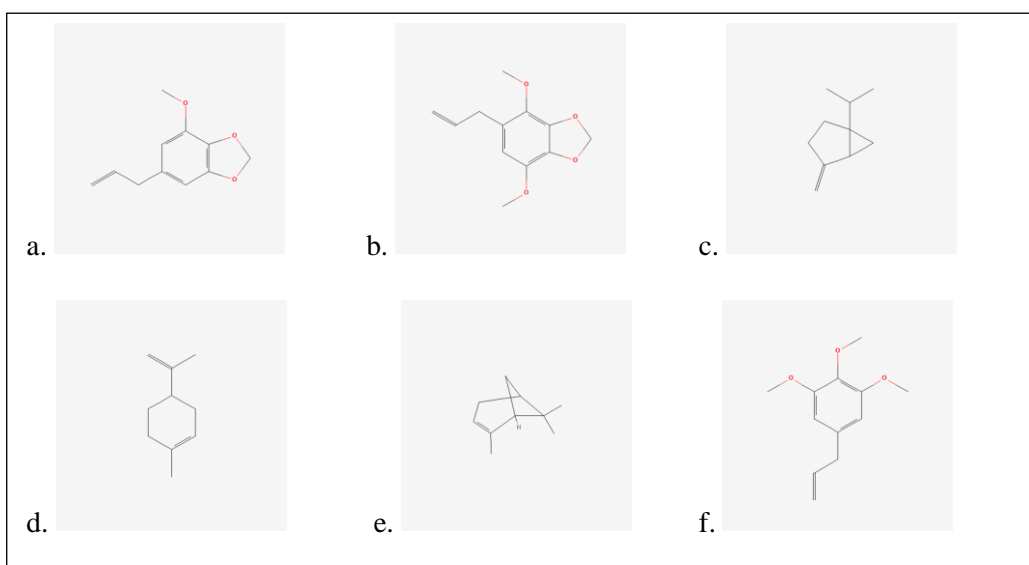


Gambar 8 Senyawa kimia golongan flavonoid pada peterseli

Senyawa apigenin (a), luteolin (b), kriseriol (c), kuersetin (d), kaempferol (e), dan knidilin (f) (NCBI, 2023) (**Gambar 8**).

2.2. Minyak Esensial

Miristisin dan apiol adalah dua komponen utama minyak atsiri pada peterseli. Senyawa minyak esensial lainnya yaitu α -pinen, sabinen, β -pinen, ρ -cimen, limonen, β -felandren, γ -terpinen, elemisin, 1-alil-2,3,4,5-tetrametoksi-benzen, karotol, dan eugenol teridentifikasi dalam minyak atsiri biji peterseli (Farzaei *et al.*, 2013).

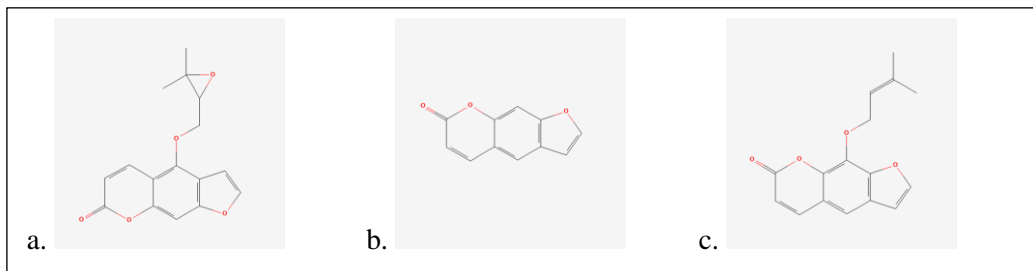


Gambar 9 Senyawa kimia golongan minyak esensial pada peterseli

Senyawa miristisin (a), apiol (b), sabinen (c), limonen (d), α -pinen (e), dan elemisin (f) (NCBI, 2023) (**Gambar 9**).

2.3. Kumarin

Oksipeusedanin adalah furokumarin utama peterseli. Psoralen, isopimpinelin, 8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen dan imperatorin adalah furokumarin lain yang diisolasi dari daunnya dan akar peterseli (Farzaei *et al.*, 2013).

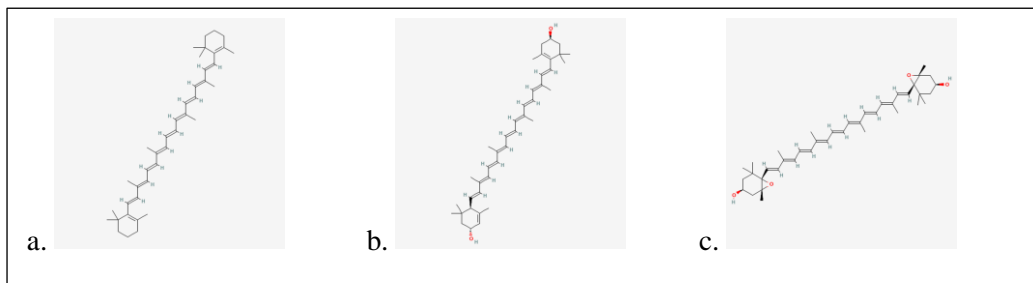


Gambar 10 Senyawa kimia golongan kumarin pada peterseli

Senyawa oksipeusedanin (a), psoralen (b), imperatorin (c) (NCBI, 2023) (**Gambar 10**).

2.4. Senyawa Lain

Karotenoid termasuk β -karoten, lutein, violasantin, dan neosantin terdeteksi pada tanaman peterseli bagian daun dan batang. Senyawa lainnya yaitu asam askorbat, krispan dan krispanon, l-metil-4-(metiletenil)-2,3-dioksabisiklo[2.2.2] okt-5-ena and 4-metil-7-(metiletenil)-3,8-dioksatrisiklo [5.1.02-4] oktan diisolasi dari daun peterseli (Farzaei *et al.*, 2013).



Gambar 11 Senyawa kimia lain pada peterseli

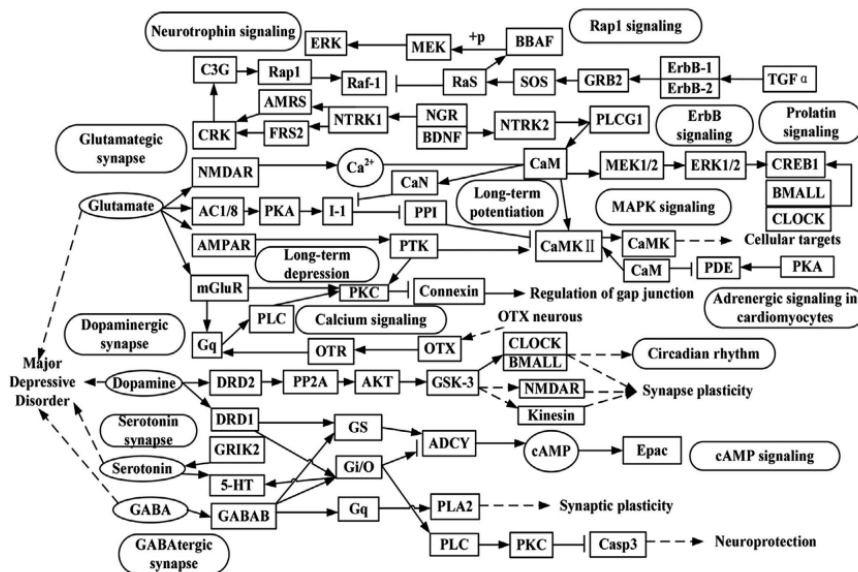
Senyawa β -karoten (a), lutein (b), violasantin (c) (NCBI, 2023) (**Gambar 11**).

3. Aktivitas antidepresan

Peterseli telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan yang tinggi, dengan efek lebih baik dari obat klasik, terutama dengan dosis 100 mg/kg. Tanaman peterseli dapat menjadi alternatif antidepresan yang baik dengan efek samping yang lebih sedikit atau hampir tidak ada (Es-Safi *et al.*, 2021).

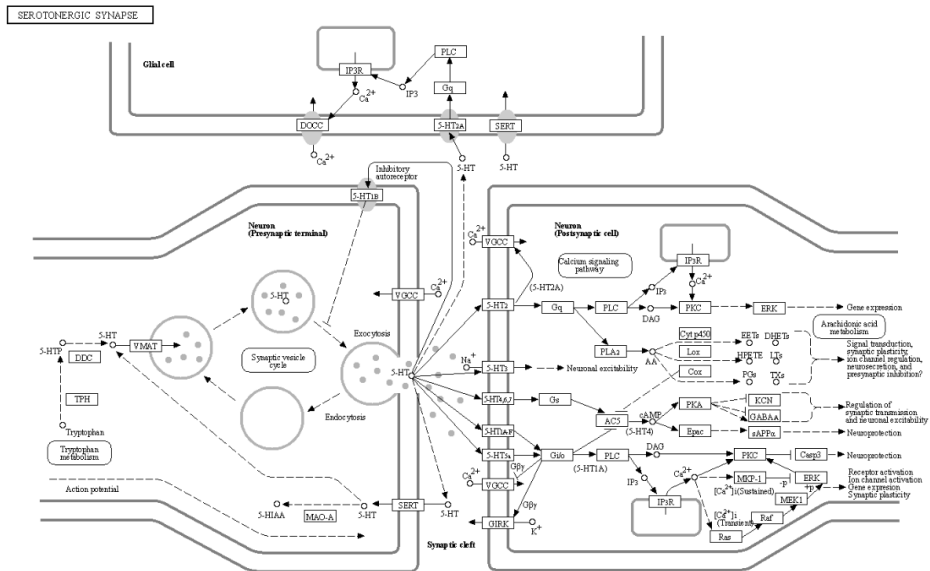
E. Pathway Disease Penyakit Depresi

Penyakit depresi dibagi menjadi 2 yaitu gangguan depresi episode tunggal dan gangguan depresi berat. Beberapa *pathway* fisiologis dan interaksinya diduga terlibat dalam patogenesis MDD. Rangkuman jejaring protein dari penyakit depresi berat dapat dilihat pada **Gambar 12** (Fan *et al.*, 2020). Pemahaman lengkap tentang hubungan *pathway* molekuler ganda dengan MDD sulit didapatkan. Suatu senyawa akan lebih berkhasiat untuk MDD jika ditargetkan pada lebih dari satu *pathway* (Fries *et al.*, 2023).



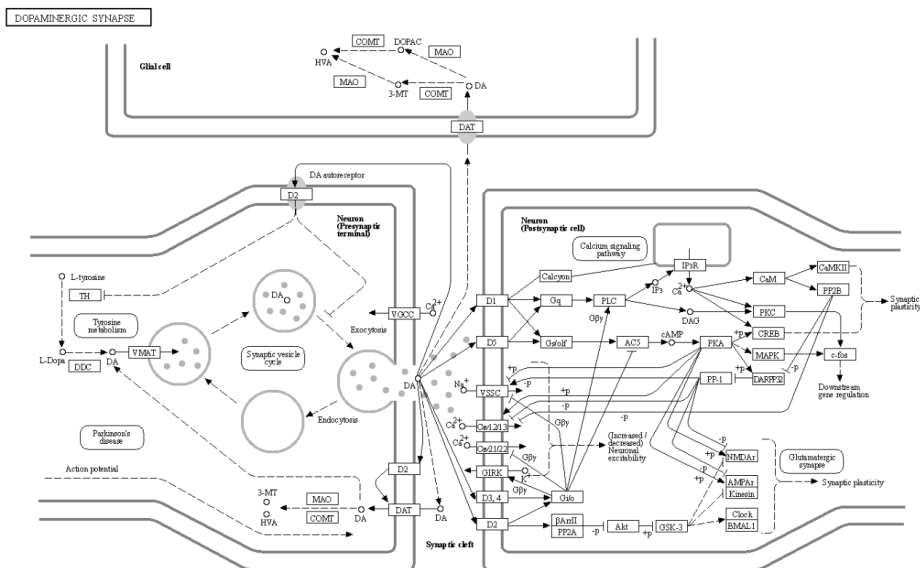
Gambar 12 Diagram pathway dan protein yang terkait dengan gangguan depresi mayor (MDD). MDD adalah penyakit kompleks dengan sejumlah protein dan jalur yang terkoordinasi dan saling terkait oleh banyak sistem

Simpul dalam persegi panjang mewakili protein yang terlibat dalam setiap jalur. Node elips kecil mewakili neurotransmitter seperti GABA, serotonin, dopamin, dan glutamat. Elips besar mewakili jalur utama yang terlibat dalam MDD. Garis putus-putus dan garis padat mewakili hubungan langsung dan tidak langsung antara bagian-bagian; garis panah atau *breakpoint* masing-masing menunjukkan aktivasi dan penghambatan aksi (Fan *et al.*, 2020).



Gambar 13 Serotonergic synapse (KEGG Pathway)

Serotonin (5-HT) adalah neurotransmitter monoamin yang memainkan peran penting dalam fungsi fisiologis seperti pembelajaran dan memori, emosi, tidur, nyeri, fungsi motorik dan sekresi endokrin, serta dalam keadaan patologis termasuk suasana hati dan kognisi yang tidak norma. Reseptor 5-HT_{1B} yang terlokalisasi secara presinaptik dianggap sebagai autoreseptor yang menekan pelepasan 5-HT secara berlebih. Aktivitas 5-HT dihentikan oleh pengambilan kembali yang dimediasi transporter ke dalam neuron, menyebabkan katabolisme oleh monoamine oksidase (*KEGG Pathway*, 2023). *Serotonergic synapse* digunakan pada penelitian ini karena beberapa golongan obat sintesis antidepresan bekerja pada protein yang berhubungan dengan serotonin. Contoh golongan obat antidepresan yang mekanisme kerjanya berfokus pada serotonin yaitu SNRI, SSRI, dan SARI sasaran kerjanya adalah menghambat pengambilan/penggunaan ulang dari serotonin yang dapat menyebabkan gangguan kecemasan. (Dell'Osso *et al.*, 2010; Reynolds *et al.*, 2011; Lochmann dan Richardson, 2019)



Gambar 14 Dopaminergic synapse (KEGG Pathway)

Dopamin (DA) adalah neurotransmitter prototipikal di otak mamalia, yang mengontrol berbagai fungsi seperti aktivitas lokomotor, motivasi dan penghargaan, pembelajaran dan memori, serta regulasi endokrin. DA dilepaskan dari terminal aksonal presinaptik berinteraksi dengan setidaknya lima sub tipe reseptor di SSP, yang telah dibagi menjadi dua kelompok: reseptor D1, yang terdiri dari reseptor D1 dan D5 yang berpasangan untuk produksi adenilat siklase dan cAMP, dan reseptor D2, yang terdiri dari reseptor D2, D3, dan D4 yang aktivasinya menghasilkan penghambatan adenilat siklase dan penekanan produksi cAMP. Reseptor D1 dan D2 memodulasi kadar Ca^{2+} intraseluler dan sejumlah proses pensinyalan intraseluler. mekanisme yang beragam bergantung dan independen terhadap cAMP dan Ca^{2+} , DA memengaruhi aktivitas saraf, plastisitas sinaptik, dan perilaku (KEGG Pathway, 2023).

F. Protein Target Antidepresan

Protein target yang terlibat dalam penyakit depresi mayor yang dapat mempengaruhi terjadinya depresi (Tabel 1) (Fan *et al.*, 2020).

Tabel 1 Protein target pada penyakit depresi (Fan *et al.*, 2020)

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
1	ACE	Angiotensin-converting enzyme	ACE bertindak sebagai pengatur plastisitas sinaptik di accumbens nucleus otak dengan memediasi pembelahan Met-enkephalin-Arg-Phe, ligan kuat reseptor opioid tipe Mu OPRM1, menjadi Met-enkephalin. Pembelahan tersebut oleh ACE menurunkan aktivasi OPRM1, menyebabkan potensiasi sinaptik jangka panjang dari pelepasan

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
2	CACNA1C	<i>Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C</i>	glutamate. Tingkat metilasi ACE serum mengalami peningkatan pada pasien dengan MDD dan tingkat metilasi ACE berkorelasi secara independen dengan MDD. CACNA1C merupakan subunit alfa-1C pembentuk pori dari saluran kalsium voltage-gated yang menimbulkan arus kalsium tipe-L. Variasi genetik dalam CACNA1C memengaruhi pemrosesan saraf pada depresi berat.
3	CAT	<i>Catalase</i>	CAT mengkatalisis degradasi hidrogen peroksida (H ₂ O ₂) yang dihasilkan oleh oksidase peroksisomal menjadi air dan oksigen, sehingga melindungi sel dari efek racun hidrogen peroksida. Mempromosikan pertumbuhan sel termasuk sel T, sel B, sel leukemia myeloid, sel melanoma, sel mastositoma dan sel fibroblas normal dan bertransformasi. Aktivitas katalase meningkat pada pasien dalam fase depresi akut.
4	CHRM3	<i>Muscarinic acetylcholine receptor M3</i>	CHRM3 merupakan reseptor asetilkolin muskarinik memediasi berbagai respons seluler, termasuk penghambatan adenilat siklase, pemecahan fosfoinositida, dan modulasi saluran kalium melalui aksi protein G. Efek transduksi primer adalah pergantian Pi. CHRM3 diekspresikan di area kortikal dan subkortikal otak yang terlibat dengan fungsi kognitif. Pada gangguan bipolar berpotensi mengalami penurunan ekspresi CHRM3 yang memiliki dampak pada defisit kognitif.
5	CLOCK	<i>Circadian locomotor output cycles protein kaput</i>	CLOCK merupakan aktivator transkripsional yang membentuk komponen inti ritme sirkadian. Ritme sirkadian, sebuah sistem pengatur waktu internal, mengatur berbagai proses fisiologis melalui pembentukan ritme sirkadian sekitar 24 jam dalam ekspresi gen, yang diterjemahkan ke dalam ritme metabolisme dan perilaku.
6	CNR1	<i>Cannabinoid receptor 1</i>	CNR1 mengkode salah satu dari dua reseptor kanabinoid. kanabinoid, terutama delta-9-tetrahydrocannabinol dan analog sintetik bahan psikoaktif ganja.
7	COMT	<i>Catechol O-methyltransferase</i>	COMT mengkatalisasi metilasi orto sehingga inaktivasi, neurotransmitter katekolamin dan hormon katekol. Mempersingkat waktu paruh biologis obat neuroaktif tertentu, seperti L-DOPA, alpha-methyl DOPA dan isoproterenol.
8	CREB1	<i>Cyclic AMP-responsive</i>	Faktor transkripsi yang bergantung pada fosforilasi yang merangsang transkripsi saat

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
9	CRHR1	<i>element-binding protein 1 Corticotropin-releasing factor receptor 1</i>	berikatan dengan elemen respons cAMP DNA. CRHR1 mendorong aktivasi adenilat siklase, yang menyebabkan peningkatan kadar cAMP intraseluler. Diperlukan untuk respons hormonal normal terhadap stres.
10	DBH	<i>Dopamine beta-hydroxylase</i>	DBH mengkonversi dopamin menjadi noradrenalin.
11	DLG4	<i>Disks large homolog 4</i>	GLG4 diperlukan untuk plastisitas sinaptik yang terkait dengan pensinyalan reseptor NMDA. Ekspresi berlebih/penipisan DLG4 mengubah rasio sinapsis rangsang dan penghambatan pada neuron hipokampus. Dapat mengurangi amplitudo arus yang ditimbulkan asam ASIC3 dengan mempertahankan saluran secara intraseluler.
12	DRD2	<i>D(2) dopamine receptor</i>	DRD2 merupakan reseptor dopamin yang aktivitasnya dimediasi oleh protein G yang menghambat adenilat siklase.
13	DRD3	<i>D(3) dopamine receptor</i>	DRD3 merupakan reseptor dopamin yang aktivitasnya dimediasi oleh protein G yang menghambat adenilat siklase. Mendorong proliferasi sel.
14	DRD4	<i>D(4) dopamine receptor</i>	DRD4 merupakan reseptor dopamin bertanggung jawab untuk pensinyalan saraf dalam sistem mesolimbik otak, area otak yang mengatur emosi dan perilaku kompleks.
15	EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>	EGFR merupakan ligan pengikat reseptor tirosin kinase dan mengaktifkan beberapa kaskade sinyal untuk mengubah isyarat ekstraseluler menjadi respons seluler yang sesuai. Berperan dalam meningkatkan pembelajaran dan kinerja memori.
16	ESR1	<i>Estrogen receptor</i>	ESR1 mengatur transkripsi banyak gen yang diinduksi estrogen yang berperan dalam pertumbuhan, metabolisme, perkembangan seksual, kehamilan, dan fungsi reproduksi lainnya dan diekspresikan dalam banyak jaringan non-reproduksi. Estrogen memiliki efek dalam meningkatkan mood pada wanita dan mengurangi perilaku kecemasan dan depresi pada hewan pengerat betina (Walf dan Frye, 2006).
17	ESR2	<i>Estrogen receptor beta</i>	ESR2 berperan sebagai reseptor hormon nuklir dan mengikat estrogen dengan afinitas serupa dengan ESR1, serta mengaktifkan ekspresi gen reporter yang mengandung elemen respons estrogen (ERE) dengan cara dipengaruhi estrogen. Estrogen memberikan efek biologisnya sebagian besar melalui aktivasi intraseluler dari reseptor utamanya ESR1 dan ESR2. Daerah limbik, seperti

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
18	GALR2	<i>Galanin receptor type 2</i>	hipokampus dan/atau amigdala, yang memiliki koneksi ke HPA, berpotensi menjadi target efek estrogen terhadap kecemasan dan depresi (Walf dan Frye, 2006). GALR2 merupakan reseptor hormon galanin dan GALP. Reseptor hormon spexin-1 Galanin adalah neuromodulator penting yang ada di otak, sistem gastrointestinal, dan sumbu hipotalamopituitari.
19	GNB3	<i>Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(T) subunit beta-3</i>	GNB3 merupakan protein pengikat protein G terlibat sebagai modulator atau transduser dalam berbagai sistem sinyal transmembran. Rantai beta dan gamma diperlukan untuk aktivitas GTPase, untuk penggantian GDP dengan GTP, dan untuk interaksi efektor protein G.
20	GRIA4	<i>Glutamate receptor 4</i>	GRIA4 merupakan reseptor glutamat yang berfungsi sebagai saluran ion berpintu ligan di SSP dan berperan penting dalam transmisi sinaptik rangsang. L-glutamat bertindak sebagai neurotransmitter rangsang di banyak sinapsis di SSP.
21	GSK3B	<i>Glycogen synthase kinase-3 beta</i>	GSK3B berperan sebagai protein kinase aktif yang bertindak sebagai regulator negatif dalam kontrol hormonal homeostasis glukosa, pensinyalan Wnt dan regulasi faktor transkripsi dan mikrotubulus, dengan memfosforilasi dan menonaktifkan glikogen sintase. Fosforilasi MAPT/TAU menurunkan secara signifikan kemampuan MAPT/TAU untuk mengikat dan menstabilkan mikrotubulus. MAPT/TAU adalah komponen utama kekusutan neurofibrillary.
22	HOMER1	<i>Homer protein homolog 1</i>	HOMER1 mengatur fungsi glutamat metabotropik sinaptik. Terlibat dalam perubahan struktural yang terjadi pada sinapsis selama plastisitas dan perkembangan neuron bertahan lama.
23	HTR1A	<i>5-hydroxytryptamine receptor 1A</i>	HTR1A merupakan reseptor untuk 5-hidroksitriptamin (serotonin) dan reseptor berbagai obat dan zat psikoaktif.
24	HTR2A	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2A</i>	HTR2A mempengaruhi aktivitas saraf, persepsi, kognisi, dan suasana hati. Berperan dalam pengaturan perilaku, termasuk respons terhadap situasi anxiogenic dan zat psikoaktif.
25	HTR2C	<i>5-hydroxytryptamine receptor 2C</i>	HTR2C dikodekan merespons pensinyalan melalui neurotransmitter serotonin. RNA editing diperkirakan akan mengubah struktur loop intraseluler kedua, sehingga menghasilkan bentuk protein alternatif dengan penurunan kemampuan untuk berinteraksi dengan protein G (terdeteksi pada korban

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
26	KMO	<i>Kynurenine 3-monooxygenase</i>	bunuh diri yang menderita depresi). KMO diperlukan untuk sintesis asam kuinolinat, antagonis reseptor NMDA neurotoksik dan penghambat endogen potensial sinyal reseptor NMDA dalam penargetan aksonal, sinaptogenesis, dan apoptosis selama perkembangan otak.
27	MAOA	<i>Amine oxidase [flavin-containing] A</i>	MAOA mengkatalisis deaminasi oksidatif amina biogenik dan senobiotik dan memiliki fungsi penting dalam metabolisme amina neuroaktif dan vasoaktif di SSP dan jaringan perifer. MAOA lebih berfokus pada neurotransmitter Serotonin dan noradrenalin.
28	MAOB	<i>Amine oxidase [flavin-containing] B</i>	MAOB mengkatalisis deaminasi oksidatif amina biogenik dan xenobiotik dan memiliki fungsi penting dalam metabolisme amina neuroaktif dan vasoaktif di SSP dan jaringan perifer. MAOB lebih berfokus pada mendegradasi benzilamina dan feniletilamina.
29	OXTR	<i>Oxytocin receptor</i>	OXTR merupakan reseptor oksitosin. Aktivitas reseptor ini dimediasi oleh protein G yang mengaktifkan sistem pesan kedua fosfatidylinositol-kalsium. Adanya efek interaksi OXTR dan MDD pada struktur hipokampus.
30	PLCB1	<i>1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-1</i>	PLCB1 mengkatalisis hidrolisis 1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat menjadi diasilgliserol (DAG) dan inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) dan memediasi sinyal downstream intraseluler di reseptor berpasangan protein G. Di otak PLCB1 diaktifkan terutama oleh neurotransmitter, faktor neurotropik, dan hormon melalui reseptor berpasangan protein G (GPCR) dan reseptor tirosin kinase. PLCB1 mengontrol aktivitas saraf, yang penting untuk fungsi dan pengembangan sinapsis dan dikaitkan dengan beberapa kelainan otak termasuk epilepsi, skizofrenia, gangguan bipolar, penyakit Huntington, depresi, dan penyakit Alzheimer.
31	PTGS2	<i>Prostaglandin G/H synthase 2</i>	PTGS2 berperan sebagai mengubah arakidonat menjadi prostaglandin H2 (PGH2), sebuah langkah pasti dalam sintesis prostanoid. Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi dan CRP, misalnya, menunjukkan bahwa perkembangan beberapa gangguan kejiwaan, termasuk depresi.
32	RAPGEF5	<i>Rap guanine nucleotide exchange factor</i> 5	RAPGEF5 merupakan faktor pertukaran nukleotida guanin (GEF) untuk RAP1A, RAP2A dan MRAS/M-Ras-GTP. Hubungannya dengan MRAS menghambat aktivasi Rap1. RAPGEF5 terlibat dalam jalur

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
32	SLC6A2	<i>Sodium-dependent noradrenaline transporter</i>	<p>pensinyalan Wnt-β-catenin yang penting untuk fungsi otak normal.</p> <p>SLC6A2 memediasi pengangkutan norepinefrin (noradrenalin) yang bergantung pada natrium dan klorida. Dapat memediasi transpor dopamin yang bergantung pada natrium dan klorida. Mutasi pada gen ini menyebabkan intoleransi ortostatik, suatu sindrom yang ditandai dengan sakit kepala ringan, kelelahan, perubahan mental, dan pingsan.</p>
34	SLC6A3	<i>Sodium-dependent dopamine transporter</i>	<p>SLC6A3 memediasi pengangkutan norepinefrin (noradrenalin) yang bergantung pada natrium dan klorida. Dapat memediasi transpor dopamin yang bergantung pada natrium dan klorida. SLC6A3 dikaitkan dengan epilepsi idiopatik, gangguan hiperaktif defisit perhatian, ketergantungan pada alkohol dan kokain, kerentanan terhadap penyakit Parkinson dan mencegah ketergantungan nikotin.</p>
35	SLC6A4	<i>Sodium-dependent serotonin transporter</i>	<p>SLC6A4 merupakan varian 5-HTTLPR dari gen transporter serotonin (SLC6A4) telah dikaitkan dengan patogenesis MDD, dan respons pengobatan antidepresan.</p>
36	TDO2	<i>Tryptophan 2,3-dioxygenase</i>	<p>TDO2 merupakan dioksigenase yang dipengaruhi heme yang mengkatalisis pembelahan oksidatif cincin pirol L-triptofan (L-Trp) dan mengubah L-triptofan menjadi N-formil-L-kynurenine. Mengkatalisis pembelahan oksidatif bagian indol. TDO2 diaktifkan oleh stres atau peradangan. Disregulasi metabolisme triptofan, yang menyebabkan pergeseran keseimbangan antara jalur Kyn dan serotonin (5-HT), berhubungan dengan gangguan kejiwaan dan neurologis.</p>
37	TH	<i>Tyrosine 3-monooxygenase</i>	<p>TH berperan penting dalam fisiologi neuron adrenergik. Protein yang dikodekan oleh gen ini terlibat dalam konversi tirosin menjadi dopamin. Ini adalah enzim pembatas laju dalam sintesis katekolamin.</p>
38	TPH1	<i>Tryptophan 5-hydroxylase 1</i>	<p>TPH1 mengoksidasi L-triptofan menjadi 5-hidroksi-L-triptofan dalam langkah penentuan laju biosintesis serotonin.</p>
39	TPH2	<i>Tryptophan 5-hydroxylase 2</i>	<p>THP2 mengkatalisasi langkah pertama dan pembatas laju dalam biosintesis serotonin, hormon penting dan neurotransmiter. Mutasi pada gen ini dapat dikaitkan dengan penyakit kejiwaan seperti gangguan afektif bipolar dan depresi berat.</p>
40	NR1I2	<i>Nuclear receptor</i>	<p>NR1I2 merupakan reseptor nuklir yang</p>

No.	Kode gen	Nama Protein	Deskripsi Singkat
		<i>subfamily 1 group 1 member 2</i>	mengikat dan diaktifkan oleh berbagai senyawa endogen dan xenobiotik. Faktor transkripsi yang mengaktifkan transkripsi beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme dan sekresi xenobiotik, obat-obatan, dan senyawa endogen yang berpotensi membahayakan. Diaktifkan oleh steroid alami, seperti pregnenolon dan progesteron. NR1I2 dapat mempengaruhi depresi bipolar.
41	ALOX12	<i>Polyunsaturated fatty acid lipxygenase ALOX12</i>	ALOX12 mengkatalisis penggabungan regio dan stereo-spesifik dari satu molekul dioksigen menjadi asam lemak tak jenuh ganda bebas dan teresterifikasi yang menghasilkan hidroperoksida lipid yang selanjutnya dapat direduksi menjadi spesies hidroksi yang sesuai. ALOX12 termasuk dalam keluarga lipoksigenase, terlibat dalam jalur leukotrien dan merupakan lipoksigenase dominan yang diekspresikan di otak.

Simbol gen dan nama protein didapatkan dari web server *KEGG pathway* dan *UniProt*. Deskripsi singkat dikutip dari web server *String* dan *GeneCards* (Tabel 1).

G. Network Pharmacology

Network pharmacology adalah metode ilmiah yang menggabungkan biologi, farmakologi, bioinformatika, dan teknologi komputer untuk mempelajari secara sistematis mekanisme efektivitas suatu obat multi-komponen dan multi-target (Hopkins, 2008). *Network pharmacology* efektif untuk membangun jejaring “senyawa-protein/gen-protein” dan mampu memberikan gambaran kompleksitas antara sistem biologis, obat-obatan, dan penyakit dalam suatu jaringan (Zhang *et al.*, 2013). Obat sintetis yang mengandung satu senyawa aktif dengan satu protein target suatu penyakit tidak dapat mengatasi penyakit kompleks yang menargetkan banyak protein sekaligus. Hal ini berbeda dengan ramuan bahan alam yang melibatkan banyak komponen senyawa dan protein target. Tanaman obat tepat dan aman digunakan untuk penyakit metabolik dan degeneratif (Keith *et al.*, 2005). *Traditional Chinese Medicine* (TCM) telah diakui sebagai salah satu strategi yang paling penting dalam pengobatan komplementer dan alternatif (Zhang *et al.*, 2013).

Network pharmacology adalah disiplin baru yang telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir melalui integrasi bioinformatika dan farmakologi. Database komponen kimia obat yang

dibentuk, dapat menemukan hubungan antara komponen dan target, dan hubungan antara target dan penyakit target secara sistematis dan mengabstraksikan data tersebut ke dalam model hubungan yang secara sistematis menjelaskan peran obat multi-komponen dalam pengobatan penyakit dengan multi-target (Li *et al.*, 2011). Konsep jejaring farmakologi dibangun atas dasar penargetan beberapa *node* dalam sistem molekuler yang saling berhubungan, daripada molekul individu, dapat menghasilkan efek farmakologi yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit (Hopkins, 2007).

Network pharmacology memiliki manfaat terhadap obat tradisional yaitu memahami konsep dasar formulasi obat tradisional, memahami mekanisme kerja obat tradisional, perancangan berbasis jejaring dan ramuan formulasi tanaman, dan analisis beberapa bioaktif. Fungsi *network pharmacology* terhadap ilmu farmakologi yaitu untuk memahami mekanisme kerja obat, menentukan kemungkinan efek samping obat, memprediksi indikasi baru, memprediksi toksisitas, memprediksi kemungkinan interaksi obat, dan merancang obat yang rasional berdasarkan kelompok protein yang saling berinteraksi. Fungsi *network pharmacology* terhadap penemuan obat yaitu mengidentifikasi target obat baru, mengurangi biaya dan waktu melalui evaluasi *in silico*, memahami jalur pensinyalan suatu penyakit, merancang eksperimen berdasarkan obat dan targetnya, menemukan terapi untuk penyakit yang bergantung pada multi-gen, penemuan gen penyebab penyakit, biomarker diagnostik, dan mempelajari resistensi obat atau resistensi antibiotic (Chandran *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian *network pharmacology* terdahulu, telah disaring bahan aktif *San Wei Tan Xiang* (SWTX) yang merupakan TCM dan memprediksi target aksinya pada 1487 protein target depresi. Senyawa-senyawa aktif telah disaring pada SMTX berinteraksi dengan protein target depresi sebanyak 137 interaksi. Penelitian tersebut meningkatkan dan mengembangkan landasan teoritis ramuan empiris dari tanaman tradisional dan mendapatkan landasan teoritis penelitian dalam pengobatan depresi (Ma *et al.*, 2022).

Data yang diperoleh dari *network pharmacology* memberikan informasi mengenai cara kerja formulasi obat tradisional, berdasarkan bioaktif penyusunnya. Analisis *network pharmacology* didasarkan pada studi yang telah dilakukan dan literatur yang tersedia. Kekurangan metode *network pharmacology* yaitu datanya tidak dapat disimpulkan

karena sejumlah penelitian masih dilakukan dan data baru terus dihasilkan. *Network pharmacology* membantu dalam memahami suatu pengetahuan dan menemukan solusi baru untuk masalah farmakologi (Chandran *et al.*, 2017).

H. Perangkat Lunak dan Web Server

1. *Cytoscape* (versi 3.9.1)

Cytoscape adalah platform perangkat lunak sumber terbuka untuk memvisualisasikan jaringan interaksi molekuler dan jalur biologis yang mengintegrasikan jejaring dengan anotasi, profil ekspresi protein, dan data status lainnya. Distribusi inti *Cytoscape* menyediakan serangkaian fitur dasar untuk integrasi, analisis, dan visualisasi data. Aplikasi tersedia untuk analisis profil jejaring dan molekuler, tata letak baru, dukungan format file tambahan, pembuatan skrip, dan koneksi dengan database (Shannon *et al.*, 2003).

2. *KEGG Pathway*

KEGG pathway adalah sumber database terpadu yang terdiri atas lima belas database yang dikelola secara manual dan merupakan web server komputasi yang dihasilkan dalam empat kategori yaitu sistem informasi, informasi genom, informasi kimia, dan informasi kesehatan. Basis data dalam kategori sistem informasi bermanfaat sebagai basis referensi pengetahuan untuk memahami tingkat yang lebih tinggi dari fungsi sistemik sel dan organisme, seperti metabolisme, proses seluler, fungsi organisme, dan penyakit manusia (Kanehisa *et al.*, 2017).

3. *GeneCards*

GeneCards adalah database integratif yang menyediakan informasi komprehensif dan ramah pengguna berisi semua gen manusia yang dianotasi dan diprediksi. Basis pengetahuan secara otomatis mengintegrasikan data gen-sentris dari 125 sumber web, termasuk informasi genomika, *transkriptomic*, proteom, genetika, klinis, dan fungsional. *GeneCards* berisi ringkasan gen manusia untuk secara efektif menavigasi dan menghubungkan gen manusia, penyakit, varian, protein, sel, dan jalur biologis. *GeneCards* berisi ringkasan gen manusia untuk secara efektif menjadi navigasi dan menghubungkan gen manusia, penyakit, varian, protein, sel, dan jalur biologis (Stelzer *et al.*, 2016).

4. *DisGeNET*

DisGeNET adalah platform penemuan yang berisi salah satu koleksi gen dan varian yang terkait dengan penyakit manusia dan tersedia untuk umum. *DisGeNET* adalah platform serbaguna yang dapat digunakan untuk berbagai tujuan penelitian termasuk penyelidikan dasar molekuler penyakit manusia dan komorbiditasnya, analisis sifat-sifat gen penyakit, pembuatan hipotesis mengenai tindakan terapi obat dan efek samping obat, serta validasi gen penyakit yang diprediksi secara komputasi dan evaluasi kinerja metode *text-mining* (Piñero *et al.*, 2015). Versi *DisGeNET* v7.0 berisi 1.134.942 *gene-disease associations* (GDA), antara 21.671 gen dan 30.170 penyakit, kelainan, ciri-ciri, dan fenotip manusia secara klinis atau abnormal, dan 369.554 *variant-disease associations* (VDA), antara 194.515 varian dan 14.155 penyakit, karakter, dan fenotipe (Piñero *et al.*, 2021).

5. *KNapSACk*

KNapSACk adalah suatu web server basis data berisi metabolit mengenai hubungan antara spesies dan metabolitnya. Web server ini menyediakan data metabolit dari spesies tanaman yang bertujuan memudahkan peneliti dalam melakukan riset mengenai metabolomika. *KNapSACk* sudah berisi 50.048 data metabolit yang berasal dari 20.741 jenis tanaman dan menghasilkan 101.500 hubungan spesies dan metabolit (Afendi *et al.*, 2012).

6. *PubChem*

PubChem merupakan arsip informasi kimia publik yang berfungsi menemukan molekul secara struktural yang mirip dengan senyawa yang sudah diketahui sebelumnya dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya. Situs ini dikelola dan dikembangkan oleh *National Institutes of Health* (NIH), Amerika Serikat (Fu *et al.*, 2015). *PubChem* memuat lebih dari 25 juta struktur kimia unik dan 90 juta hasil bioaktivitas yang terkait dengan beberapa ribu target makromolekul. Secara sistematis protein target di *PubChem* diringkas berdasarkan fungsi, struktur 3D, dan jalur biologis. Analisis potensi, selektivitas, dan interaksi bebas senyawa bioaktif yang diidentifikasi untuk target biologis ini, termasuk *probe* kimia yang dihasilkan oleh *Program Molecular Libraries* NIH. *PubChem* sebagai sumber daya publik menurunkan pembatasan bagi para peneliti untuk

memajukan pengembangan alat kimia untuk memodulasi proses biologis dan kandidat obat untuk pengobatan penyakit (Li *et al.*, 2010).

Informasi aktivitas biologis dan deskripsi zat kimia dari *PubChem* bersumber oleh lebih dari 400 kontributor data. *PubChem* juga berguna untuk menemukan ligan polifarmakologi (multi-target) dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia (untuk memprediksi efek samping obat). *PubChem* terdiri atas tiga basis data utama yang saling berhubungan satu sama lain yaitu *Substance*, *BioAssay*, dan *Compound*. Situs ini menyediakan platform berisi intisari bioaktivitas berkualitas dari senyawa yang diuji dan data senyawa dapat diperoleh dalam bentuk *comma separated-value* (CSV). Data utama *PubChem* yaitu berisi molekul kecil yang juga mencakup identitas molekul lain seperti mikro-RNA, peptida, lipid, karbohidrat, dan lain-lain (Kim, 2016). Data yang ada pada *PubChem* berasal lebih dari 100 sumber data baru termasuk literatur kimia dari *Thieme Chemistry*, *Chemical and physical property* dari *SpringerMaterials*, dan dari *World Intellectual Properties Organization* (WIPO) (Fu *et al.*, 2015).

7. UniProt

UniProt (*Universal Protein Resource*) merupakan sumber informasi mengenai urutan protein dan anotasi fungsional yang stabil, komprehensif, dan dapat diakses secara bebas. Situs ini menjadi pusat untuk menyimpan dan menghubungkan informasi dari berbagai sumber dan katalog urutan protein terlengkap. *UniProt* terdiri atas empat komponen utama antara lain *UniProt knowledgebase*, *UniProt reference clusters*, *UniProt archive*, *UniProt metagenomic and environmental sequences database* (Bateman *et al.*, 2017). *UniProt* berfungsi untuk menginformasikan entitas/protein yang dipelajari dengan dan bertindak sebagai entri templat untuk transfer informasi ke protein dalam spesies terkait.

8. String

String merupakan database yang berfungsi untuk menemukan kumpulan jejaring protein pada organisme. *String* memuat sebanyak 9.643.743 protein dari 2.031 jejaring yang telah melibatkan 1.380.838.440 kelompok interaksi. Protein target yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam database *String* untuk mendapatkan interaksi jejaring protein-protein (Zhang *et al.*, 2019). Web server ini

dapat digunakan dalam merancang suatu jaringan baik dalam skala besar maupun skala kecil (Szkarczyk *et al.*, 2017).

9. *Similarity ensemble approach (SEA)*

SEA disediakan oleh *Laboratorium Shoichet* di Departemen Kimia Farmasi di *University of California*, San Francisco (UCSF). Pendekatan *SEA* adalah salah satu perintis metode berbasis ligan dalam farmakologi sistem komputasi. Molekul diekspresikan dalam sidik jari topologi sebagai *string bit*. *SEA* mengabaikan farmakofor dalam prediksinya dan membandingkan obat dengan set ligan berdasarkan semua pola kimiawi yang sama (Wang *et al.*, 2016).

10. *SwissTargetPrediction*

SwissTargetPrediction (STP), sebuah web server yang secara akurat memprediksi target molekul bioaktif berdasarkan kombinasi pengukuran kesamaan 2D dan 3D dengan ligan yang diketahui. Prediksi dapat dilakukan dalam lima organisme yang berbeda, dan prediksi pemetaan dengan homologi di dalam dan di antara spesies yang berbeda dimungkinkan untuk *paralog* dan *ortolog* yang dekat. Molekul kecil bioaktif, seperti obat atau metabolit berikatan dengan protein atau target makromolekul lainnya untuk memodulasi aktivitasnya. *SwissTargetPrediction* menghasilkan efek fenotipe yang diamati. *SwissTargetPrediction* menyediakan sumber informasi yang unik untuk pengembangan pendekatan berbasis pengetahuan secara komputasi dengan mengidentifikasi target baru untuk molekul yang tidak dikarakterisasi atau target sekunder untuk molekul yang diketahui (Gfeller *et al.*, 2014).

11. *SuperPred*

SuperPred merupakan web server yang dibuat untuk memprediksi indikasi medis dari senyawa kimia. *SuperPred* merupakan web server yang memprediksi kode ATC dan memprediksi target senyawa sehingga mendapatkan informasi dalam proses pengembangan obat dari suatu senyawa. Kombinasi sifat fisikokimia dan pencarian kesamaan memberikan prediksi untuk mendeteksi senyawa aktif biologis baru dan target baru untuk senyawa yang menyerupai obat. *SuperPred* juga dapat diterapkan untuk tujuan reposisi obat. *SuperPred* juga bertujuan menemukan efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obatan disebabkan oleh keterikatan obat dengan protein target yang tidak tepat sasaran (Dunkel *et al.*, 2008).

I. Landasan Teori

Pengobatan agen antidepresan yang umumnya digunakan untuk pengobatan depresi antara lain fluoksetin, paroksetin, sertraline, fluvoxamin, dan citalopram. Obat-obatan tersebut dapat menyebabkan tremor, kelelahan, berkeringat banyak pada saat tidur, mual, mulut kering, dan impotensi laki-laki, gangguan ejakulasi selama pengobatan (Bair *et al.*, 2003).

Ekstrak pala (10 mg/kg) memberikan efek antidepresan pada tikus dengan uji *in vivo* dan menunjukkan efek antidepresan yang lebih besar daripada fluoksetin dan imipramin (Dhingra dan Sharma, 2006). Macelignan, *meso*-dihydroguaiaretic acid, miristisin, dan malabaricone C adalah senyawa yang paling aktif pada tanaman pala (Ha *et al.*, 2020). Efek antidepresan trimiristin dihambat oleh pemberian antagonis reseptor serotonin 5-HT_{2A} menunjukkan keterlibatan mekanisme serotonergik dan noradrenergik dalam aksi antidepresan trimiristin (Kasture dan Gujar, 2005).

Peterseli terbukti memiliki aktivitas antidepresan yang tinggi, terutama dengan dosis 100 mg/kg (Es-Safi *et al.*, 2021b). Senyawa fenolik khususnya flavonoid (seperti apigenin, apiin dan 6"-cetylapiin), komponen minyak atsiri (terutama miristisin dan apiol), kumarin dan furokumarin adalah komponen aktif yang diisolasi dan terdeteksi di tanaman peterseli (Farzaei *et al.*, 2013).

Paradigma dominan "satu gen, satu target, satu penyakit" telah mempengaruhi banyak aspek strategi penemuan obat. Sebagai terintegrasi konsep multi-disiplin, jejaring farmakologi, yang didasarkan pada biologi sistem dan polifarmakologi, menghasilkan sebuah keterbaruan mode jaringan "banyak target, banyak efek, penyakit kompleks" (Zhang *et al.*, 2013). Data yang diperoleh dari *network pharmacology* memberikan informasi mengenai cara kerja formulasi obat tradisional, berdasarkan bioaktif penyusunnya. Analisis *network pharmacology* didasarkan pada studi yang telah dilakukan dan literatur yang tersedia (Chandran *et al.*, 2017).

Penelitian ini, menggunakan metode *network pharmacology* dengan senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman pala dan peterseli yang akan berinteraksi dengan protein target dari penyakit depresi sebagai antidepresan dalam konsep multi-komponen dan multi-target.

J. Keterangan Empiris

Berdasarkan pemaparan di atas, maka keterangan empiris pada penelitian ini, yaitu :

Pertama, protein target yang terlibat dalam penyakit depresi memiliki interaksi atau hubungan satu dengan yang lain.

Kedua, kandungan kimia aktif tanaman pala dan peterseli memiliki interaksi dengan protein target penyakit depresi.

Ketiga, senyawa aktif pala dan peterseli yang memiliki interaksi dengan protein target penyakit depresi membentuk profil *network pharmacology* sebagai antidepresan.