

**PREDIKSI AKTIVITAS ANTINEUROINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
SEMANGGI (*Marsilea crenata*) SECARA *IN SILICO* TERHADAP *TOLL-LIKE  
RECEPTOR 2 (3A7B)* DAN *ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (1A52)***

**SKRIPSI**

**Oleh :  
REYHAN RAHMA SAMUDRA  
NIM. 18930046**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2022**

**PREDIKSI AKTIVITAS ANTINEUROINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
SEMANGGI (*Marsilea crenata*) SECARA *IN SILICO* TERHADAP *TOLL-LIKE  
RECEPTOR 2 (3A7B)* DAN *ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (1A52)***

**SKRIPSI**

**Oleh :  
REYHAN RAHMA SAMUDRA  
NIM. 18930046**

**Diajukan Kepada  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2022**

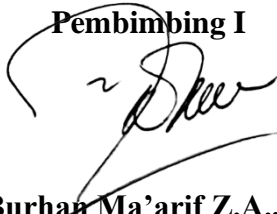
**PREDIKSI AKTIVITAS ANTINEUROINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
SEMANGGI (*Marsilea crenata*) SECARA *IN SILICO* TERHADAP *TOLL-LIKE  
RECEPTOR 2 (3A7B)* DAN *ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (1A52)***

**SKRIPSI**

Oleh :  
**REYHAN RAHMA SAMUDRA**  
NIM. 18930046

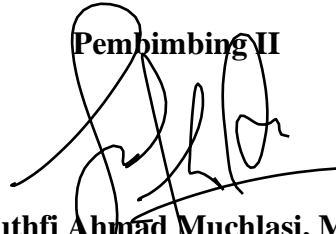
Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji  
Tanggal : 18 Mei 2022

Pembimbing I



**Dr.apr.Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm.**  
NIP. 19900221 201801 1 001

Pembimbing II



**apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm.**  
NIP. 19910719 20191120 1 253

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.**  
NIP. 19761214 200912 1 002

**PREDIKSI AKTIVITAS ANTINEUROINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN SEMANGGI (*Marsilea crenata*) SECARA *IN SILICO* TERHADAP *TOLL-LIKE RECEPTOR 2 (3A7B)* DAN *ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (1A52)***

**SKRIPSI**

Oleh :

**REYHAN RAHMA SAMUDRA  
NIM. 18930046**

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima  
Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Tanggal: 16 Juni 2022**

**Ketua Penguji : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, M.Farm. (.....)**  
NIP. 19900422 20191120 2 255

**Anggota Penguji : 1. Dr.apt.Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm. (.....)**  
NIP. 19900221 201801 1 001

**2. apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm. (.....)**  
NIP. 19910719 20191120 1 253

**3. apt. Abdul Hakim, M.P.I.,M.Farm. (.....)**  
NIP. 19761214 200912 1 002

Mengesahkan,

**Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.**  
NIP. 19761214 200912 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reyhan Rahma Samudra

NIM : 18930046

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul : Prediksi Aktivitas Antineuroinflamasi Fraksi Etil Asetat Daun Semanggi (*Marsilea Crenata*) Secara *In Silico* Terhadap *Toll-Like Receptor 2* (3A7b) Dan *Estrogen Receptor Alpha* (1A52)

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Batu, 23 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,

Reyhan Rahma Samudra  
NIM. 18930046

## MOTTO

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

**“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah suatu kaum, sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri”**

**(Ar Rad:11)**

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'alamin

Puji syukur kehadirat Allah SWT dan tak lupa shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Disertai rasa syukur yang mendalam, penulis persembahkan karya tulis sederhana ini kepada pihak-pihak yang telah membantu dan mendukung penulis hingga saat ini.

Kepada kedua orang tua tercinta, Bapak Agus dan Ibu Dewi. Allah hadirkan penulis bersama kedua orang tua yang selalu memberi dukungan yang tak terbendung, memberikan semangat yang tak tamat, dan tentunya selalu mengarahkan tanpa paksaan. Semoga Allah senantiasa memberikan rahmat, keberkahan, dan ketinggian derajat dunia akhirat.

Kepada saudaraku terkasih, Mas Ari. Hari-hari semakin lengkap dengan hadirnya abangku yang juga selalu kebersamai dengan dukungan dan tentunya canda tawa yang berwarna. Semoga Allah memberikan keberkahan dalam hidupmu.

Kepada keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan yang tak terhingga dalam berbagai aspek. Semoga keberkahan selalu menyelimuti keluarga kami. Begitupun untuk dosen-dosen yang telah menyalurkan ilmunya kepada penulis dengan ikhlas. Semoga Allah memberikan keberkahan dalam hidup mereka.

Kepada keluarga *Phytoestrogen Project*. Bapak Dr.apr.Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm. yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam segala aspek, juga tak lupa menanamkan pelajaran kehidupan yang semoga tak luntur disapu waktu. Semoga Allah membalas beliau dengan keberkahan hidup dan sebaik-baik balasan. Tidak lupa team dari berbagai angkatan, kakak-kakak *Phytoestrogen* yang selalu hadir berbagi keilmuan, serta Destiya partner seproyekan. Semoga Allah memudahkan langkah mereka dalam menggapai impian.

Sahabat dan teman seperjuangan yang telah menemani serta mendukung sebelum maupun selama menempuh bangku perkuliahan. Tidak lupa *Polymerization 2018* yang selalu memberikan kerjasama yang sangat baik selama perkuliahan, dari waktu ke waktu selalu hadir orang-orang baru yang kebersamai proses dalam menggapai sesuatu. Setiap mereka berkesan dengan caranya masing-masing. Untuk teman-teman yang tak bisa saya sebutkan satu persatu semoga Allah memberikan keberkahan di setiap langkah kalian. Tak cukup kata-kata untuk menggambarkan perjuangan yang telah ditempuh, kecuali rasa syukur yang penulis panjatkan kepada Allah SWT. Semoga Allah senantiasa memberikan ilmu yang bermanfaat dan keberkahan hidup.

**-Penulis-**

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakaatuh.

Puja dan puji syukur kehadirat Allah SWT, Tuhan semesta alam karena limpahan rahmat, taufiq, hidayah serta inayahnya, penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul "**Prediksi Aktivitas Antineuroinflamasi Fraksi Etil Asetat Daun Semanggi (*Marsilea Crenata*) Secara *In Silico* Terhadap Toll-Like Receptor 2 (3A7B) Dan Estrogen Receptor Alpha (1A52)**". Shalawat serta salam semoga tetap terlimpahkan kepada beliau, nabi Muhammad SAW yang telah berjuang mengentaskan umat manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman islamiyah serta yang kita nanti-nantikan syafaatnya kelak di *yaumul qiyaamah*.

Penulis tak lupa menghaturkan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu terselesaikannya penulisan skripsi ini. *Jazaakumullahu ahsanul jaza'a*, semoga Allah SWT memberikan balasan yang lebih baik. Ucapan terima kasih disampaikan kepada:

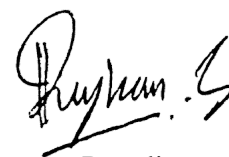
1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W., M. Kes, Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm selaku ketua program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.



4. Dr. apt. Burhan Ma'arif Z.A., S. Farm., M. Farm selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan bimbingan, arahan, dan masukan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm selaku dosen pembimbing yang selalu sabar memberikan bimbingan dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, M.Farm. selaku penguji utama yang telah memberikan masukan dan wawasan baru dalam penulisan skripsi ini.
7. Segenap dosen dan civitas akademika program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang atas ilmu pengetahuan yang dengan ikhlas diajarkan kepada penulis
8. Kedua orang tua saya, Bapak Agus dan Ibu Dewi, serta abangku yang tanpa lelah berjuang untuk membesarkan saya, serta telah memberikan doa dan dukungan kepada saya dalam menempuh S1.
9. Kakak-kakak dan teman-teman Fitoestrogen yang banyak memberikan bantuan dan arahan, serta tidak lupa teman-teman *Polymerization* 2018.

Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca

Batu, 23 Juni 2022



Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b> .....	iv
<b>MOTTO</b> .....	v
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN</b> .....	xiv
<b>ABSTRAK</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xvi
<b>مستخلص البحث</b> .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	8
1.5 Batasan Masalah .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	10
2.1 Tinjauan Semanggi .....	10
2.1.1 Klasifikasi .....	10
2.1.2 Habitus dan Morfologi .....	10
2.1.3 Kandungan dan Manfaat .....	11
2.1.4 Fraksi Etil Asetat .....	12
2.2 Fitoestrogen .....	12
2.3 Estrogen .....	14
2.4 Toll-Like Receptor 2 .....	14
2.5 N-acetyl-D-glucosamine .....	15
2.6 Estrogen Receptor Alpha .....	16
2.7 17 $\beta$ -estradiol .....	17
2.8 Menopause .....	18
2.9 Neurodegeneratif .....	18
2.10 Neuroinflamasi .....	19
2.11 Neuroprotektif .....	20
2.12 Neuroglia dan Mikroglia .....	20
2.13 Penyakit Parkinson .....	21
2.14 In silico .....	23
2.15 Molecular Docking .....	24
2.16 Hukum 5 Lipinski .....	25
2.17 Toksisitas .....	25
2.18 ChemDraw 12.0 .....	26

2.19	Autodock Vina .....	27
2.20	Avogadro 1.2.0.....	27
2.21	Webtool SwissADME.....	28
2.22	Biovia Discovery Studio Visualizer 2021 .....	29
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>		<b>30</b>
3.1	Bagan Kerangka Konseptual .....	30
3.2	Uraian Kerangka Konseptual.....	31
3.3	Hipotesis .....	31
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....</b>		<b>32</b>
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	32
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	32
4.3.1	Variabel Bebas .....	32
4.3.2	Variabel Terikat .....	32
4.3.3	Variabel Kontrol .....	33
4.3.4	Definisi Operasional .....	33
4.4	Alat dan Bahan Penelitian .....	34
4.4.1	Alat.....	34
4.4.2	Bahan .....	35
4.5	Prosedur Penelitian .....	35
4.5.1	Preparasi Sampel In silico.....	35
4.5.2	Penambatan Ligan dan Protein .....	36
4.5.3	Prediksi Toksisitas Senyawa.....	36
4.5.4	Prediksi Sifat Fisikokimia.....	36
4.6	Skema Penelitian .....	37
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>38</b>
5.1	Preparasi Senyawa .....	38
5.2	Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa .....	38
5.3	Prediksi Toksisitas Senyawa.....	41
5.4	Preparasi Sampel In Silico .....	42
5.5	Penambatan Ligan dan Protein .....	45
5.4	Potensi Fraksi Etil Asetat Daun Marsilea crenata Sebagai Agen Antineuroinflamasi .....	55
5.5	Integrasi Islam dan Sains .....	56
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>		<b>60</b>
6.1	Kesimpulan .....	60
6.2	Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>61</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN .....</b>		<b>70</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 5.1</b> Hasil Validasi Internal Autodock Vina ID 3A7B .....	46
<b>Tabel 5.2</b> Hasil Validasi Internal Autodock Vina ID 1A52 .....	46
<b>Tabel 5.3</b> Hasil <i>molecular docking</i> senyawa antagonis dengan reseptor 3A7B...	49
<b>Tabel 5.4</b> Hasil <i>molecular docking</i> senyawa agonis dengan reseptor 1A52 .....	52

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Marsilea crenata (Ma,arif et al., 2016) .....	10
<b>Gambar 2.2</b> Tampilan aplikasi ChemDraw (Dokumentasi Pribadi).....	26
<b>Gambar 2.3</b> Tampilan aplikasi PyRx 0.8 (Dokumentasi Pribadi) .....	27
<b>Gambar 2.4</b> Tampilan aplikasi Avogadro 1.2.0 (Dokumentasi Pribadi) .....	28
<b>Gambar 2.5</b> Tampilan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2021 (Dokumentasi Pribadi) .....	29
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konseptual.....	30
<b>Gambar 4.1</b> Protein 3A7B .....	35
<b>Gambar 4.2</b> Protein 1A52 .....	35
<b>Gambar 4.3</b> Skema Penelitian .....	37
<b>Gambar 5.1</b> Hasil Pengunduhan reseptor target ID 3A7B .....	44
<b>Gambar 5. 2</b> Hasil Pengunduhan reseptor target ID 1A52 .....	44
<b>Gambar 5.3</b> Hasil visualisasi <i>native ligand</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	48
<b>Gambar 5.4</b> Hasil visualisasi <i>native ligand</i> dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	48
<b>Gambar 5.5</b> Hasil visualisasi senyawa Valinol dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	49
<b>Gambar 5.6</b> Hasil visualisasi <i>3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4- methoxy-1,2,5-oxadiazole)</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	50
<b>Gambar 5.7</b> Hasil visualisasi <i>Phenprobamate</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	50
<b>Gambar 5.8</b> Hasil visualisasi <i>Propazone</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	50
<b>Gambar 5.9</b> Hasil visualisasi <i>Tetradecasphinganine</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	51
<b>Gambar 5.10</b> Hasil visualisasi <i>2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose</i> dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor.....	51
<b>Gambar 5.11</b> Hasil visualisasi <i>11-Aminoundecanoic acid</i> dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	52
<b>Gambar 5.12</b> Hasil visualisasi Tetradecasphinganine dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	53
<b>Gambar 5.13</b> Hasil visualisasi Phytosphingosine dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	53
<b>Gambar 5.14</b> Hasil visualisasi <i>(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol</i> dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	53
<b>Gambar 5.15</b> Hasil visualisasi <i>3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol</i> dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	54
<b>Gambar 5.16</b> Hasil visualisasi Kaempferol dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor .....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Senyawa Hasil metabolite profiling UPLC-QTOF-MS/MS Fraksi Etil Asetat Daun <i>Marsilea crenata</i> .....	70
<b>Lampiran 2.</b> Hasil analisis sifat fisikokimia senyawa dengan SwissADME .....	77
<b>Lampiran 3.</b> Hasil uji toksisitas .....	86
<b>Lampiran 4.</b> Tabel Hasil Molecular Docking Senyawa Hasil <i>metabolite profiling</i> Fraksi Etil Asetat Daun <i>Marsilea crenata</i> dengan Reseptor 3A7B ..	95
<b>Lampiran 5.</b> Tabel Hasil Molecular Docking Senyawa Hasil <i>metabolite profiling</i> Fraksi Etil Asetat Daun <i>Marsilea crenata</i> dengan Reseptor 1A52...	98

## DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

TLR2	: <i>Toll-Like Receptor 2</i>
$\alpha$	: <i>alpha</i>
Nf-KB	: <i>Nuclear Faktor Kappa B</i>
UPLC-QToF-MS/MS	: <i>Ultra Performance Liquid Chromatography Quadropole Time Of Flight - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry</i>
ER $\alpha$	: <i>Estrogen Receptor Alpha</i>
LD50	: <i>Lethal Dose 50</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
ER $\beta$	: <i>Estrogen Receptor Beta</i>
HMC3	: <i>Human Microglia Cell 3</i>
MHC II	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
IL-1b	: <i>Interleukin 1b</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
MMP9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
$\alpha$ Syn	: <i>Alpha-Synuclein</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
BBB	: <i>Blood-Brain Barrier</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
3D	: <i>3 dimensi</i>
HBD	: <i>Hidrogen Bond Donor</i>
HBA	: <i>Hidrogen Bond Acceptor</i>
TPSA	: <i>Topological Polar Surface Area</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
GHS	: <i>Globally Harmonized System</i>

## ABSTRAK

Samudra, Reyhan Rahma, 2022. **Prediksi Aktivitas Antineuroinflamasi Fraksi Etil Asetat Daun Semanggi (*Marsilea Crenata*) Secara *In Silico* Terhadap Toll-Like Receptor 2 (3A7B) Dan Estrogen Receptor Alpha (1A52)**. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Dr.apr.Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm.; Pembimbing II: apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm.

Neuroinflamasi terjadi disebabkan oleh aktivitas berlebih *toll-like receptor 2* (TLR2) akibat tidak normalnya  *$\alpha$ -synuclein* dan penurunan ER $\alpha$  pada wanita menopause. Daun Semanggi (*Marsilea crenata*) memiliki aktivitas menghambat terbentuknya neuroinflamasi pada penelitian sebelumnya. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memprediksi efek aktivitas TLR2 (ID 3A7B) dan induksi aktivitas ER $\alpha$  (ID 1A7B). Senyawa hasil *metabolite profiling* UPLC-QToF MS/MS fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* dilakukan analisis sifat fisikokimia menggunakan SwissADME dan toksisitas menggunakan ProTox II *online tool*. Analisis ini dilakukan sebagai penyeleksian awal agar senyawa tersebut aman digunakan untuk terapi. Senyawa hasil *metabolite profiling* dipreparasi menggunakan aplikasi ChemDraw 12.0. Optimasi geometri dilakukan dengan menggunakan aplikasi Avogadro 1.2.0, kemudian dilakukan *molecular docking* dengan aplikasi PyRx 0.8 dengan metode Autodock vina. Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio 2021 untuk mencari interaksi antagonis terhadap reseptor TLR2 dan interaksi agonis terhadap reseptor ER $\alpha$ . Penambatan dikatakan valid dan aplikasi dapat digunakan dikarenakan nilai RMSD < 2Å. Hasil studi *in silico* menunjukkan dari 84 senyawa hasil *metabolite profiling* terdapat 6 senyawa yang bersifat antagonis terhadap 3A7B yang mempunyai kemiripan jarak farmakofor dan ikatan asam amino dengan *native ligand N-acetyl-D-glucosamine* dan 6 senyawa yang bersifat agonis terhadap 1A52 yang mempunyai kemiripan dengan 17- $\beta$  estradiol yang menghasilkan efek antineuroinflamasi. Sehingga fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* diprediksi memiliki potensi antineuroinflamasi dalam mengatasi Parkinson.

**Kata Kunci:** *Marsilea crenata*, antineuroinflamasi, *molecular docking*, 3A7B, 1A52



## ABSTRACT

Samudra, Reyhan Rahma, 2022. **Prediction of Antineuroinflammatory Activity of the Ethyl Acetate Fraction of Semanggi Leaf (*Marsilea Crenata*) In Silico against Toll-Like Receptor 2 (3A7B) and Estrogen Receptor Alpha (1A52).** *Thesis*. Pharmacy Study Program. Faculty of Medicine and Health Science. Maulana Malik Ibrahim Islamic State University Malang. Supervisor I: Dr.apr.Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm.; Supervisor II: apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm.

Neuroinflammation occurs due to over activities of toll-like receptor 2 (TLR2) due to abnormal  $\alpha$ -synuclein and decreased ER $\alpha$  in postmenopausal women. Semanggi leaf (*Marsilea crenata*) has the activity of inhibiting the formation of neuroinflammation in previous studies. The purpose of this study is to predict the effect of TLR2 activity (ID 3A7B) and the induction of ER $\alpha$  activity (ID 1A7B). The metabolite profiling compound UPLC-QToF MS/MS ethyl acetate fraction of *Marsilea crenata* leaf was analyzed for physicochemical properties using SwissADME and toxicity using ProTox II online tool. This analysis has been done as the first selection so that the compound is used safely for therapy. The result compound of metabolite profiling then prepared using ChemDraw 12.0. The geometry optimization is done by using Avogadro 12.0, then molecular docking is occurred by PyRx 0.8 application using autodock vina. The result visualization of docking has been done by Biovia Discovery Studio 2021 application in order to look for antagonist interaction against the TLR2 receptor and the agonist interaction against ER $\alpha$ . The belay is stated valid and the application are able to be used because of the score of RMSD <2Å. The result of the research in silico exhibits that 84 compounds due to the metabolite profiling result showing that there are 6 compounds that the characteristics are antagonist against 3A7B that has similar distance pharmacophore and amino acid binding with native ligand N-acetyl-D-glucosamine and 6 compounds that are agonists of 1A52 which have similarities to 17- $\beta$  estradiol which produce antineuroinflammatory effects. Thus, the ethyl acetate fraction of *Marsilea crenata* leaves is predicted to have antineuroinflammatory potential in treating Parkinson's disease.

**Keywords:** *Marsilea crenata*, antineuroinflammatory, *molecular docking*, 3A7B, 1A52

## مستخلص البحث

ساموئرا، رِيحَان رَحْمَةُ، 2022. النُّبُوَّةُ عَنْ نَشَاطِ الْمَضَادِّ لِلْإِلْتِهَابِ الْعَصْبِيِّ لِحُزْمَةِ الْإَيْثِيلِ مِنْ أَوْرَاقِ الْبَرَسِيمِ (*Marsilea Crenata*) بِشَكْلِ السِّيْلِيكُو الدَّاخِلِيِّ عَلَى صِدِّ مُسْتَقْبَلِ تَشْبِيهِ الرُّقْمِ 2 (3A7B) وَمُسْتَقْبَلِ الْأَسْتِرُوْجِينِ أَلْفَا (1A52). الْبَحْثُ الْجَامِعِي. قِسْمُ الصِّيدَلَةِ، كَلِيَّةُ الطَّبِّ وَالْعُلُومِ الصَّحِيَّةِ، جَامِعَةُ مَوْلَانَا مَالِكِ إِبْرَاهِيمِ الْإِسْلَامِيَّةِ الْحُكُومِيَّةِ مَالَانَج. الْمَشْرِفُ الْأَوَّلُ: الْدُوكْتُورُ الصِّيدَلِيُّ بَرَهَانَ مَعَارِفُ الْمَشْرِفُ الثَّانِي: الصِّيدَلِيُّ لَطْفِي أَحْمَدُ مَخْصِي الْمَاجِسْتِيرُ.

يحدث الالتهاب العصبي بسبب فرط نشاط المستقبل الشبيه بالرقم 2 (TLR2) بسبب سينوكلين غير معتدل وانخفاض ER $\alpha$  في النساء بعد سن اليأس. وأوراق البرسيم (*Marsilea crenata*) لها نشاط في منع تكوين التهاب العصبي في الدراسات السابقة. والهدف من هذا البحث هو لتنبؤ تأثير نشاط TLR2 (المعرف 3A7B) وتحريض نشاط ER $\alpha$  (المعرف 1A52). وأجرأ التحليل في مركب من نتيجة الأيض UPLC-QToF MS/MS لجزء من خلاص الإيثيل من أوراق البرسيم (*Marsilea crenata*) من أجل الخصائص الفيزيائية والكيميائية باستخدام SwissADME والسمية باستخدام أداة بروتوكس الثاني عبر الإنترنت. وتم إجراء هذا التحليل كالاختيار الأول بحيث يكون المركب آمناً للاستخدام في العلاج. وتم تحضير المركبات الناتجة عن توصيف المستقبل باستخدام تطبيق ChemDraw 12.0. وتم إجراء تحسين الهندسة باستخدام تطبيق Avogadro 1.2.0، ثم الإرساء الجزيئي باستخدام تطبيق PyRx 8.0 باستخدام طريقة Autodock vina. وتصور الإرساء باستخدام تطبيق Biovia Discovery Studio 2021 للبحث عن التفاعلات المضادة مع مستقبل TLR2 والتفاعلات الناهضة بمستقبل ER $\alpha$ . ويقال إن الربط صالح ويستطيع استخدامه لأن قيمة RMSD هي >2.0. ودراسة السيليكو الداخلي تدل إلى أنه من بين 84 مركباً ناتجة عن التنميط المستقل، كان هناك 6 مركبات معادية لـ 3A7B والتي لها مسافات دوائية مماثلة وروابط الأحماض الأمينية بمركب N-acetyl-D-glucosamine الأصلي و6 مركبات التي كانت ناهضات لـ 1A52 والتي كانت لها أوجه تشابه مع 17-ب إستراديول الذي ينتج تأثير مضاد للالتهاب العصبي. وبالتالي، من المتوقع أن يكون لجزء أسيتات الإيثيل من أوراق البرسيم (*Marsilea crenata*) إمكانات التهابية مضادة للالتهاب العصبي في علاج مرض باركنسون.

الكلمات الرئيسية: أوراق البرسيم (*Marsilea crenata*)، مضاد الالتهاب العصبي (antineuroinflammatory)، التحام الجزيئية، 1A52, 3A7B

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Peristiwa menopause merupakan suatu fase kehidupan yang normal dan bukan merupakan suatu penyakit. Fase ini dapat berlangsung selama beberapa bulan hingga lebih dari satu dekade (Setiyani & Ayu, 2019). Menopause dapat menyebabkan munculnya penyakit, diantaranya : hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson. Semua penyakit yang muncul pada menopause sangat hubungan dengan penurunan kadar estrogen (Sugiritama & Adiputra, 2019). Estrogen dalam tubuh mampu melindungi saraf secara luas dan dapat memberikan efek pada berbagai penyakit neurodegeneratif (Wang *et al.*, 2021).

Neurodegeneratif merupakan suatu kondisi patologis yang biasanya dikenali dengan menurunnya kemampuan kognitif dan memori dikarenakan hilangnya kemampuan fisiologis sel pada sistem saraf serta kehilangan yang bertahap terhadap struktur atau fungsi sel neuron (Kovacs, 2014). Kondisi ini diawali dengan inflamasi pada sistem saraf pusat yang dikenal dengan neuroinflamasi yang dapat menyebabkan sel mikroglia aktif dan berujung pada aktivitas proinflamasi, karena aktivitas ini mengakibatkan banyak sel neuron mengalami kematian dan jumlahnya semakin berkurang (Chen *et al.*, 2016). Neuroinflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan

toksin, patogen maupun faktor yang menyebabkan neurodegenerasi. Mekanisme ini merupakan suatu proses yang kompleks dari inflamasi (Putri & Bachtiar, 2020).

Salah satu penyakit neurodegeneratif yaitu penyakit Parkinson. Penyakit ini termasuk penyakit neurodegeneratif terbanyak kedua setelah penyakit Alzheimer dan biasanya terjadi pada rentang usia 65 hingga 70 tahun (Warren *et al*, 2011; Tysnes & Storstein, 2017). Penyebab dari penyakit ini belum diketahui secara pasti tetapi patologi primernya adalah terjadinya penurunan neuron dopaminergik pada substansia nigra yang mengakibatkan turunnya dopamin di striatum (Bakrie, M., 2018).

Prevalensi dari penyakit Parkinson kurang lebih 50.000 kasus/tahun (Miller & Salil, 2007). Di Indonesia penyakit ini diperkirakan menyerang sekitar 876.665 orang dengan total penduduk sebesar 238.452.952. Untuk total kasus kematian penyakit ini, Indonesia berada di peringkat 12 dunia dan peringkat ke-5 di Asia dengan prevalensi 1100 kematian pada tahun 2002 (WHO, 2004). Hingga saat ini pengobatan penyakit Parkinson hanya mengurangi gejala klinisnya saja, bahkan banyak ditemukan sering terjadinya efek samping dari pengobatan penyakit Parkinson. Dampak penyakit ini apabila tidak diobati dapat mempersingkat harapan hidup, kualitas hidup yang menurun, serta menghabiskan biaya untuk perawatan (Bakrie, M., 2018).

Penyakit Parkinson dapat mengaktifkan beberapa reseptor diantaranya reseptor TLR2 (*Toll Like Receptor 2*) dan reseptor estrogen. Reseptor TLR2 merupakan komponen dari badan Lewy. Reseptor ini dapat meningkat pada otak

penderita Parkinson. TLR2 dapat diaktifkan oleh  $\alpha$ -sinuklein pada mikroglia dan meningkatkan produksi sitokin inflamasi. Penghambatan jalur TLR2 dapat membentuk dasar intervensi terapeutik baru (Dzamko *et al.*, 2017).

Reseptor estrogen merupakan reseptor yang berperan memediasi efek agonis estrogen di striatum dan substansia nigra. Estrogen diperlukan untuk pemeliharaan dan kelangsungan hidup neuron dopaminergik, tetapi tidak dapat menggantikan neuron yang telah hilang. Estrogen mampu melawan perubahan neuropatologis seperti penyakit Parkinson yang disebabkan oleh toksin dengan bekerja pada neuron dopaminergik, baik secara langsung atau melalui modulasi aktivasi astroglial dan mikroglial (Yadav *et al.*, 2014).

Fitoestrogen merupakan suatu senyawa yang bersifat seperti estrogen dan berasal dari tumbuh-tumbuhan. Senyawa ini digolongkan menjadi komestan, lignan dan isoflavonstilbene (Poluzzi *et al.*, 2014). Senyawa fitoestrogen ini dapat ditemukan dengan melakukan penelitian yang dapat menunjukkan keberadaan senyawa fitoestrogen tersebut.

Penelitian yang bertujuan untuk mencari tahu suatu senyawa yang terdapat pada tanaman merupakan salah satu usaha untuk menemukan obat baru. Hal ini termasuk kegiatan untuk menerapkan Al-Qur'an di kehidupan sehari-hari dengan memanfaatkan tanaman dalam bidang kesehatan. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an Surat 'Abasa ayat 24-32 :

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ ٢٤ أَنَا صَبَّبْنَا الْمَاءَ صَبًّا ٢٥ ثُمَّ سَقَفْنَا الْأَرْضَ سَقًّا ٢٦ فَأَنْبَتْنَا فِيهَا حَبًّا ٢٧ وَعِنَبًا وَقَضْبًا ٢٨ وَرَيْثُونًا وَنَخْلًا ٢٩ وَحَدَاقٍ غُلْبًا ٣٠ وَفَاكِهَةً وَأَبًّا ٣١ مَتَاعًا لَكُمْ وَلِأَنْعَامِكُمْ ٣٢

*“Maka, hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya. Sesungguhnya Kami telah mencurahkan air (dari langit) dengan berlimpah. Kemudian, Kami belah bumi dengan sebaik-baiknya. Lalu, Kami tumbuhkan padanya biji-bijian, anggur, sayur-sayuran, zaitun, pohon kurma, kebun-kebun (yang) rindang, buah-buahan, dan rerumputan. (Semua itu disediakan) untuk kesenanganmu dan hewan-hewan ternakmu”.*

Dalam Q.S 'Abasa ayat 24-32 di atas, secara tidak langsung menjelaskan bahwa tumbuhan itu sangat penting dan kaya manfaat bagi manusia, serta keduanya juga saling membutuhkan. Dalam Tafsir Ilmi Kemenag ayat-ayat ini ditafsirkan sebagai berikut "Ayat-ayat ini memberitahukan bahwa Allah menciptakan tumbuhan sebagai sumber makanan bagi manusia dan hewan. Melalui tumbuhan, tubuh manusia dan hewan mendapat semua elemen yang diperlukan bagi eksistensi biologisnya. Selanjutnya, Allah menciptakan beragam rasa pada hasil tumbuhan yang dimakan itu." Dengan memakan buah-buahan dan sayur-sayuran akan bermanfaat bagi tubuh, sedang bagi yang menanamnya dan buahnya menjadi manfaat bagi orang lain yang merupakan amal shadaqah yang dimilikinya. Namun, dari sini perlu kita ketahui bahwa al-Qur'an bukanlah kitab sains. Tetapi ia memberikan pengetahuan tentang prinsip-prinsip sains, yang selalu dikaitkan dengan metafisik dan spiritual (Tim Penyusun Tafsir Ilmi, 2011).

Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti berpendapat bahwa sebagai manusia yang memiliki akal seharusnya mampu memahami kebesaran Allah yang disebutkan pada ayat 24-32 dan senantiasa bersyukur atas pemberian-Nya. Memanfaatkan apa yang telah diberikan Allah dengan sebaik mungkin merupakan salah satu cara mensyukuri nikmat yang diberikan Allah. Sedangkan sebagai tenaga kesehatan, seorang farmasis harus mampu memanfaatkan tanaman untuk dijadikan obat dengan cara meneliti khasiat-khasiatnya.

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai antineuroinflamasi dan dijadikan topik penelitian yaitu tanaman semanggi (Salmasfattah, N. 2019). Tanaman semanggi atau *Marsilea crenata* merupakan salah satu bahan baku yang berpotensi untuk dikembangkan penggunaannya, baik sebagai bahan pangan maupun sebagai bahan baku industri. *Marsilea crenata* telah terbukti efektif dalam pengobatan antineuroinflamasi. Hal ini menjadikan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai prediksi senyawa manakah yang mempunyai aktivitas antineuroinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa yang memiliki aktivitas dapat dilakukan dengan menggunakan studi *in silico*.

Penelitian ini menggunakan senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang didapatkan dengan metode UPLC-QToF-MS/MS. Metode untuk melihat aktivitas dari senyawa hasil *metabolite profiling* yaitu metode *in silico* (Wadood et al., 2013). Metode *in silico* merupakan metode yang berupa kajian penelitian yang berbasis komputasi yang digunakan untuk menganalisis senyawa kimia serta interaksinya. Metode ini juga dapat digunakan untuk informasi awal dari senyawa kimia yang diduga memiliki sifat farmakologis tertentu serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas senyawa. Tahapan analisis ini dimulai dari memprediksi, memberikan hipotesis, memberikan penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan (Bare et al., 2019). Studi *in silico* yang digunakan yaitu *structure base design*. Metode *in silico* yang digunakan pada penelitian ini adalah *molecular docking*.

*Molecular docking* berguna untuk memperkirakan interaksi yang terjadi antar dua molekul yang menghasilkan model yang mengikat. *Docking* dilakukan

antara molekul kecil dan makromolekul seperti *docking* antara protein dan ligan. *Docking* juga diterapkan untuk memperkirakan mode pengikatan antara dua makromolekul contohnya *docking* protein dengan protein (Makatita, 2020).

Penelitian ini dilakukan pada senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* terhadap reseptor TLR2 dan ER $\alpha$ . Dimodelkan reseptor TLR2 dengan 3A7B yang terdapat pada manusia dengan *native ligand N-acetyl-D-glucosamine* dan reseptor ER $\alpha$  dengan 1A52 yang terdapat pada manusia dengan *native ligand 17 $\beta$ -estradiol*. TLR2 dapat membantu peletakan fagosom. Peletakan ini merupakan kontak paling awal dari sistem imun dengan antigen mikroba yang dapat berpotensi merusak dan juga memiliki karakteristik penting untuk terciptanya kondisi proinflamasi yang disajikan oleh kemokin dan sitokin tertentu (Terhorst *et al.*, 2010). ER $\alpha$  bertanggung jawab atas efek estrogenik non-genomik pada aktivitas transporter dopamin (Baraka *et al.*, 2011).

Penyakit Parkinson terjadi dikarenakan  $\alpha$ -sinuklein yang merupakan protein abnormal pada otak membentuk agregat yang disebut dengan badan Lewy. Pembentukan agregat ini menyebabkan reseptor TLR2 sebagai sistem imun dalam tubuh memicu sitokin proinflamasi. Digunakan protein 3A7B yang dapat bertugas untuk menghambat reseptor TLR2 dalam memicu inflamasi sehingga diharapkan neuroinflamasi yang terjadi dapat dicegah. Reseptor ER $\alpha$  berperan untuk menggantikan peran estrogen dalam melawan inflamasi. Digunakan protein 1A52 yang dapat bertugas untuk mengaktifasi reseptor ER $\alpha$  sehingga diharapkan neuroinflamasi yang terjadi dapat dicegah.



Senyawa yang berpotensi untuk dijadikan obat baru harus memiliki toksisitas yang rendah. Toksisitas merupakan efek dari bahan kimia yang merugikan dan memberikan dampak buruk bagi semua atau sebagian makhluk hidup baik sel, jaringan, organ, individu ataupun populasi. Dampak yang ditimbulkan dapat merusak fungsi fisiologis maupun struktur (Megawati, 2015). Parameter yang menyatakan dosis toksisitas adalah *Lethal Dose 50* (LD50). Parameter tersebut dapat dilihat melalui bantuan program *Protox Online Tool* (Ihwan *et al.*, 2018).

Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu dilakukannya penelitian *in silico* dan uji toksisitas pada senyawa *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* untuk mengetahui senyawa yang bersifat antineuroinflamasi dan memiliki toksisitas yang rendah. Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan pendukung dalam pengembangan senyawa antineuroinflamasi sebagai pengobatan alternatif penyakit Parkinson.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* bersifat antagonis terhadap reseptor 3A7B secara *in silico*?
2. Apakah terdapat senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* bersifat agonis terhadap reseptor 1A52 secara *in silico*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang bersifat antagonis terhadap reseptor 3A7B secara *in silico*

2. Mengetahui senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang bersifat agonis terhadap reseptor 1A52 secara *in silico*

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu mampu mengetahui bahwa terdapat senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang bersifat antagonis terhadap reseptor 3A7B dan yang bersifat agonis terhadap reseptor 1A52 dan mampu mengetahui toksisitasnya sehingga dapat mengetahui aktivitasnya terhadap antineuroinflamasi.

#### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa uji yang digunakan adalah senyawa dalam fraksi etil asetat pada daun *Marsilea crenata* hasil *metabolit profiling*.
2. Protein target yang digunakan adalah reseptor TLR2 dan ER $\alpha$  dengan kode protein 3A7B dan 1A52 yang diambil dari PDB.
3. *Software* yang digunakan untuk uji *in silico* yaitu ChemDraw Ultra 12.0, Avogadro 1.2.0, Autodoc Vina, *SwissADME* dan Biovia Discovery Studio Visualizer 2021.
4. *Software* yang digunakan untuk melakukan uji toksisitas adalah *Protox online tool*.
5. Interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor yang diamati bersifat antagonis dan agonis.
6. Parameter untuk uji *in silico* berdasarkan nilai *binding affinity*, jenis asam amino dan jarak farmakofor.

7. Parameter untuk uji toksisitas berdasarkan  $LD_{50}$ .

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Semanggi

##### 2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi Semanggi (Afriastini, 2003) :

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Tracheobionta  
Divisi : Pteridophyta  
Kelas : Filicopsida  
Ordo : Hydropteridales  
Famili : Marsileaceae  
Genus : *Marsilea* L  
Spesies : *Marsilea crenata*  
Nama Lokal : Semanggi



**Gambar 2.1** *Marsilea crenata* (Ma,arif et al., 2016)

##### 2.1.2 Habitus dan Morfologi

Daun dari tanaman *Marsilea crenata* terdiri dari empat helai anak daun yang biasa disebut *clover* dan berbentuk bulat seperti payung. Akar tanaman ini termasuk akar tunggang yang berserabut. *Marsilea crenata* memiliki batang dengan tinggi 2 hingga 18 cm yang tegak dan sangat mudah dipatahkan. Tanaman ini bersifat

heterospore yang berarti spora jantan dan betina terdapat dalam satu tanaman (Saleh, N. J., & Soediro, M., 2017).

*Marsilea crenata* dapat hidup pada tanah yang tergolong liat, memiliki pH yang mendekati netral, memiliki kesuburan yang baik, terdapat pengairan yang cukup. Habitat asli tanaman *Marsilea crenata* berdapa di lahan basah seperti saluran irigasi sawah. Berbeda dengan tanaman air lain yang memiliki akar yang mengapung di air, tanaman *Marsilea crenata* memiliki akar yang melekat pada tanah (Hidayati *et al.*, 2017)

### **2.1.3 Kandungan dan Manfaat**

Menurut Trisunuwati (2017) pada daun dan batang tanaman *Marsilea crenata* memiliki kandungan zat besi, kalium, kalsium, fosfor, natrium, tembaga, dan seng. Tanaman ini juga mengandung *phytochemical* seperti gula pereduksi, steroid, karbohidrat, alkaloid, sama amino, dan flavonoid. Untuk kalium dan flavonoid berfungsi sebagai kalsium kristal oksalat.

*Marsilea crenata* memiliki kandungan flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Tanaman ini juga mengandung isoflavon yang bermanfaat sebagai perlindungan pada gejala klinis menopause serta dapat mencegah osteoporosis. Nutrisi yang terkandung pada *Marsilea crenata* berfungsi untuk mencegah berkembangnya sel kanker payudara, tuberkulosis dan dapat menurunkan resiko kanker getah bening (Afriastini, 2003).

Pada uji aktivitas tanaman *Marsilea crenata* secara *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo* menunjukkan hasil bahwa fraksi n-heksana, ekstrak etanol 96% dan fraksi etil asetat mempunyai keterikatan yang tinggi terhadap *estrogen receptor-β* (ER-β) dan

secara fungsi ditemukan pada pengujian *in vitro* menggunakan sel mikroglia HMC3 yang mampu menurunkan intensitas MHC II akibat dari pemberian ekstrak etanol 96% daun *Marsilea crenata* (Mirza, D, M., 2019).

#### **2.1.4 Fraksi Etil Asetat**

Etil asetat merupakan senyawa organik dengan rumus empiris  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ . Senyawa ini merupakan ester dari ethanol dan asam asetat. Senyawa ini berwujud cairan tak berwarna, memiliki aroma khas. Etil asetat merupakan pelarut yang berifat semi polar sehingga dapat menarik senyawa yang bersifat polar maupun nonpolar, mudah menguap, tidak beracun, dan tidak higroskopis. Etil asetat dibuat melalui reaksi esterifikasi Fischer dari asam asetat dan ethanol. Fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* dibuat dengan cara serbuk kering daun *Marsilea crenata* diekstraksi dengan ethanol 96% menggunakan metode ekstraksi dengan bantuan ultrasonik (Sonica 5300EP S3). Ekstrak dengan ethanol 96% *Marsilea crenata* kemudian disuspensikan dengan akuadestilat dengan perbandingan 1:1. Kemudian suspensi tersebut difraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair pelarut etil asetat menggunakan corong pisah. Fasa etil asetat dipisahkan dan diuapkan menggunakan rotary evaporator (Heidolph Hei-VAP ML/G3) untuk mendapatkan fraksi etil asetat. *Metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* menggunakan UPLC-QToF-MS/MS menghasilkan 84 senyawa (Agil, M. *et al.*, 2020).

#### **2.2 Fitoestrogen**

Fitoestrogen adalah senyawa dalam tanaman yang diketahui mempunyai kandungan non steroid dengan struktur dan fungsinya yang mirip dengan estrogen. Terdapat tiga jenis utama, diantaranya isoflavon, lignin, dan coumestan. Isoflavon

sedniri terbagi atas genistein, daidzein, dan biochain A. Untuk lignan terbagi atas enterodiol dan enterolactone. Coumestan terdiri dari coumesterol (Boué *et al.*, 2003).

Salah satu persyaratan untuk aktivitas estrogenik dari fitoestrogen adalah terdapat gugus hidroksil (OH). Pada inti terdapat dua gugus Hidroksil yang berjarak 11,0-11,5 Å sama persis dengan inti estrogen alami. Peneliti setuju bahwa inilah yang menjadi struktur utama dari suatu substrat memiliki afinitas untuk menduduki reseptor estrogen. Efek estrogenik muncul apabila berikatan dengan reseptor estrogen. Namun diperlukan jumlah besar dari fitoestrogen untuk mendapatkan efek yang sama seperti estrogen endogen dikarenakan afinitas fitoestrogen terhadap reseptor estrogen lebih kecil (0,01 – 0,001) apabila dibandingkan dengan estrogen alami (Amran *et al.*, 2012).

Fitoestrogen dalam tubuh manusai menjalani proses metabolisme diantaranya: pertama, fitoestrogen diserap di usus, dipecah oleh flora normal, kemudian mencapai sistem peredaran darah, di mana mereka digabungkan kembali di hati dan dikeluarkan dari tubuh melalui urin. Jika estrogen endogen dalam tubuh rendah atau berkurang dengan mengikat reseptor estrogen kosong, maka fitoestrogen dapat digunakan untuk mendukung. Di sitoplasma, fitoestrogen bergabung dengan reseptor estrogen untuk menghasilkan kompleks reseptor hormon aktif. Setelah memasuki nukleus, kompleks segera berikatan dengan DNA. Itulah sebabnya transkripsi DNA dimulai (Amran *et al.*, 2012).

### 2.3 Estrogen

Estrogen adalah suatu hormon steroid yang memiliki 10 atom C dan dibentuk dari 17-ketosteroid androstenedion. Estrogen yang paling penting adalah estron, estriol dan estradiol. Estradiol merupakan yang paling aktif dan paling melimpah di dalam tubuh. Perbandingannya berturut-turut dari ketiga hormon (estradiol, estron dan estriol) yaitu 10 : 5 : 1. Estradiol memiliki potensi 12 kali dari estron dan 8 kali dari estriol sehingga estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Speroff *et al.*, 2005). Estradiol mampu mengontrol peran mikroglia dan astrosit yang berkaitan dengan inflamasi dengan cara menghalangi pelepasan sitokin dan mengaktifkan migrasi sel imun (Asl *et al.*, 2013).

Estrogen berperan penting dalam mengatur fungsi modifikasi sistem saraf pusat dengan cara melindungi kerusakan otak dengan mengurangi peradangan. Estrogen mampu mengurangi peradangan, seperti menghambat pembentukan mediator proinflamasi, termasuk ekspresi protein dan jumlah IL-6, IL-1b dan TNF- $\alpha$  (Lewis *et al.*, 2008; Khaksari *et al.*, 2011; Asl *et al.*, 2013). Selain itu, sebagai agen anti-inflamasi, ekspresi MMP9 dan siklooksigenase juga dapat dihambat oleh estrogen (Lewis *et al.*, 2008). Estrogen berperan dalam penyakit neurodegeneratif yaitu penyakit Parkinson dan penyakit Alzheimer (Cersosimo dan Benarroch, 2015).

### 2.4 Toll-Like Receptor 2

*Toll-Like Receptor 2* (TLR2) terletak pada membran dan mampu mengenali virus, bakteri, dan zat endogen lainnya. Reseptor ini diekspresikan pada mikroglia, sel dendritik, monosit, makrofag, sel schwan, leukosit polimorfonuklear (PML), sel



B, dan sel T, termasuk Treg (*sel T regulator CD4+ CD25+*)(Cario, 2008). TLR2 dapat berperan dalam mengenali benda asing atau patogen yang masuk ke dalam tubuh dan aktivasi pada imunitas bawaan (Borello *et al.*, 2011). TLR2 dapat mencegah induksi faktor proinflamasi saat terpapar  $\alpha$ Syn. Reseptor ini dapat mengendalikan peningkatan proliferasi mikroglial dan produksi sitokin yang diinduksi oleh pelepasan neuronal  $\alpha$ Syn (Kim *et al.*, 2014). TLR2 pada neuron dalam jangka pendek mampu berkontribusi pada lingkungan inflamasi yang terdapat pada otak penderita Parkinson dan sangat berkaitan dengan stadium penyakit dan durasi penyakit (Dzamko *et al.*, 2017).

### **2.5 *N-acetyl-D-glucosamine***

N-asetil-D-glukosamin (GlcNAc) atau 2-(asetilamino)-2-deoksi-D-glukopiranoosa merupakan monomer dari kitin yang memiliki rumus molekul  $C_8H_{15}NO_6$  yang berisi campuran murni 6,9% nitrogen dengan struktur kimia yang sama dengan selulosa yang oleh suatu unit asetil amino ( $CH_3COONH_2$ ) dan struktur molekul. N-asetilglukosamin diproduksi dari kitin secara enzimatik dengan memanfaatkan enzim kitinase dan umumnya N-asetilglukosamin juga dapat diproduksi melalui hidrolisis secara kimiawi dengan memanfaatkan asam yaitu HCl. N-asetilglukosamin umumnya berbentuk kristal serbuk putih, memiliki rasa manis sehingga digunakan sebagai pengganti gula dan mendapat perhatian besar dalam *osteoarthritis* (Widhyastuti, 2010).

N-asetil-D-glukosamin banyak digunakan dalam terapi kesehatan, diantaranya pengobatan *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis* dan kerusakan kartilago. N-asetil-D-glukosamin dalam tubuh mampu menginaktivasi reseptor TLR2 untuk tidak

memunculkan sitokin proinflamasi. Pemberian secara oral glukosamin efektif untuk meredakan nyeri karena osteoarthritis yang terakumulasi 30-40 tahun. Peningkatan kebutuhan N-asetil-D-glukosamin mengakibatkan meningkatnya kebutuhan kitinase untuk mendegradasi kitin menjadi N-asetil-D-glukosamin (Widhyastuti, 2010).

## **2.6 Estrogen Receptor Alpha**

Ekspresi Estrogen Reseptor (ER) pada organ tubuh menyebabkan berfungsinya estrogen yang menyeluruh disebagian besar organ-organ penting dalam tubuh. ER yang berikatan dengan estrogen (*ER-dependent pathway*) maupun tidak (*ER-independent pathway*) dapat menjaga homeostasis organ-organ tubuh. Hingga saat ini terdapat dua jenis ER yang diketahui, yaitu ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Kedua jenis ER ini merupakan hasil dari ekspresi dua jenis gen yang berbeda, bukan hasil dari gen yang sama namun berbeda varian (Cui *et al.*, 2013). Pada wanita, Estrogen reseptor memiliki bentuk yang berbeda berdasarkan tempat ditemukannya estrogen reseptor (Villa *et al.*, 2016).

ER $\alpha$  dan ER $\beta$  tidak diekspresikan dengan jumlah yang sama pada organ tubuh, contohnya pada organ hati hanya terdapat ER $\alpha$  saja, pada saluran pencernaan hanya terdapat ER $\beta$  saja, pada sistem saraf pusat terdapat ER $\alpha$  dan ER $\beta$ , dan pada tulang terdapat ER $\alpha$  dan ER $\beta$  tetapi dengan jumlah yang berbeda yaitu jumlah ER $\beta$  sepuluh kali jumlah ER $\alpha$ . Perbedaan ini lah yang membuat fungsi estrogen dalam menjaga homeostatis tiap organ berbeda, sehingga ikatan dengan estrogen menjadi lebih sensitif dan mengalami penyusutan beriringan dengan bertambahnya umur (Rettberg *et al.*, 2013; Villa *et al.*, 2016). Penelitian lain menggunakan

immunohistochemistry (IHC) dalam osteoblas, osteosit, dan osteoklas menyebutkan bahwa ER $\beta$  diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi di tulang trabekuler daripada di tulang kortikal. Sedangkan untuk ER $\alpha$  dideteksi berlawanan dari ER $\beta$  yaitu lebih tinggi di tulang kortikal daripada di tulang trabekuler (Khalid and Krum, 2016).

## **2.7 *17 $\beta$ -estradiol***

17 $\beta$ -estradiol merupakan kelompok estrogen alami yang terdapat di dalam tubuh selain estron (E1), dan estriol (E3). Estradiol (E2 atau 17 $\beta$ -estradiol, juga estradiol) adalah hormon seks. Estradiol sering kali disingkat dengan E2 karena memiliki dua gugus hidroksil dalam struktur molekul. Estrone memiliki satu gugus hidroksil (E1) dan estriol memiliki tiga gugus hidroksil (E3). Estradiol mempunyai efek estrogenik sekitar 10 kali lebih kuat dibandingkan dengan estrone dan sekitar 80 kali lebih kuat dibandingkan estriol, kecuali selama fase folikular awal siklus menstruasi, kadar serum agak lebih tinggi dari estrone selama tahun-tahun reproduksi laki-laki. Estron dan 17  $\beta$ -estradiol disintesis oleh hormon estrogen yang terjadi di dalam sel-sel theka dan sel-sel granulosa ovarium, dimana kolesterol merupakan zat pembakal dari hormon ini, dan pembentukannya melalui serangkaian reaksi enzimatik (Sudarwati, T. P. L., 2015).

Estradiol berikatan pada kedua reseptor estrogen, ER $\alpha$  dan ER $\beta$  dan mengaktivasi transkripsi intraseluler yang diekspresikan pada sel endotel vaskuler, otot polos vaskuler, dan sel otot jantung, sehingga menghasilkan efek

kardioprotektif pada perempuan premenopause dan juga dapat menurunkan terjadinya inflamasi (Newson, L., 2018).

## **2.8 Menopause**

Menopause mengacu pada tidak adanya menstruasi sepanjang 12 bulan dikarenakan folikel sel telur yang tidak aktif. Periode perpindahan menopause dihitung sejak menstruasi terakhir yang disertai dengan 1 tahun periode amenorea (tidak memperoleh siklus haid). Rata-rata usia saat menopause berada dalam rentang antara 43 hingga 57 tahun (Proverawati, A. & Sulistyawati, E., 2010).

Tidak teraturnya fungsi ovarium dan kadar estrogen yang berfluktuasi daripada berkurangnya estrogen pada menopause mengakibatkan wanita sering mengalami berbagai gejala yang disebut sebagai sindrom klimaterik. Sekitar 70% wanita menopause mengeluhkan vasomotor, depresi, dan penyakit mental dan fisik lainnya. Tingkat keparahan atau beratnya keluhan setiap wanita berbeda-beda. Seiring dengan usia yang bertambah pasca menopause dan respon ovarium yang hilang terhadap gonadotropin menyebabkan gejala klimakterium akan berkurang (Proverawati, A. & Sulistyawati, E., 2010).

## **2.9 Neurodegeneratif**

Neurodegeneratif adalah keadaan patologis sel saraf dimana struktur atau fungsi sel saraf tersebut hilang secara bertahap (Kovacs, 2014). Mekanisme neurodegeneratif dihasilkan oleh pengurangan sel neuron dalam struktur saraf, seperti pada penyakit neurodegeneratif. Gangguan memori dan gerakan dialami oleh pasien dengan penyakit neurodegeneratif (Bertram *et al.*, 2005). Penyakit neurodegeneratif biasanya ditandai dengan akumulasi beta amyloid yang

berlebihan. Beta amyloid memiliki sifat neurotoksik serta dapat menyebabkan kematian sel saraf yang ditandai dengan degenerasi sel saraf. Selain itu, disebutkan juga neurodegeneratif dapat terjadi dikarenakan berbagai sebab, contohnya perubahan biokimia dan genetik serta meningkatnya radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif, yang mengacu pada terbentuknya mekanisme neuroinflamasi pada sistem saraf (Kovacs, 2016).

## **2.10 Neuroinflamasi**

Inflamasi adalah respons tubuh atas rusaknya jaringan yang menyertakan sistem kekebalan seluler dan melepaskan mediator. Respon ini terbagi atas fase proinflamasi yang mengakibatkan terjadinya penghilangan patogen, sel rusak dan debris seluler serta keseimbangan lokal yang akan dikembalikan seperti sebelumnya. Pada fase resolusi, terjadi pembaruan jaringan dan hilangnya efek yang berpotensi merusak dari respon inflamasi yang berkelanjutan (Ellis dan Bennett, 2013). Jika peradangan berlangsung lama akan menimbulkan efek samping (Block *et al.*, 2007).

Respon neuroinflamasi bertujuan untuk menghilangkan agen yang dapat membahayakan jaringan saraf atau sisa debris seluler (Ramesh, 2014). Aktifnya mikroglia merupakan bentuk respon fisiologis yang dapat melawan agen-agen tersebut (Wang *et al.*, 2014). Pada wanita pascamenopause terjadi pengurangan estrogen yang menyebabkan aktifnya NF-KB. Aktifnya NF-KB ini memunculkan peningkatan sel mikroglia secara genetik (Lee *et al.*, 2013). Peningkatan ini meningkatkan ekspresi penunjuk major histocompatibility complex II (MHC II) (Chamniansawat dan Chuntammakun, 2015), dan kemudian mencetuskan

keluarnya mediator inflamasi, contohnya Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Jantarantotai *et al.*, 2013).

Neuroinflamasi kronis disebabkan oleh kadar sitokin yang tinggi dalam jangka panjang di otak (Careaga *et al.*, 2010). Sitokin tersebut mengganggu kerja *Blood-Brain Barrier* (BBB) yang memiliki fungsi untuk menjaga keseimbangan normal dari sistem saraf pusat dan menyebabkan menurunnya jumlah dendrit primer dalam otak serta mempengaruhi kelangsungan hidup dan aktivitas neuron (Gilmore *et al.*, 2004), yang mengarah ke penyakit neurodegeneratif (Wang *et al.*, 2014).

### **2.11 Neuroprotektif**

Neuroprotektif merupakan suatu mekanisme untuk mengurangi kerusakan dan melindungi sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh penyakit neurodegeneratif, stroke iskemik, ataupun trauma. Mekanisme ini bertujuan untuk menghambat daerah yang rusak atau terluka. Penelitian terus dilakukan terhadap beberapa produk karena dikhawatirkan dapat memperparah kerusakan sel saraf (Katzung, 2002).

### **2.12 Neuroglia dan Mikroglia**

Neuroglia adalah kumpulan dari sel yang mempunyai tugas yaitu memberikan nutrisi, melindungi, mengatur keseimbangan serta penyangga kehidupan sel neuron (Slone, 1994; Verkhratsky dan Parpura, 2014). Neuroglia terbagi menjadi dua yaitu makroglia dan mikroglia. Makroglia dipisahkan menjadi astrosit dan oligodendrosit (Slone, 1994; Kettenmann dan Verkhratsky, 2013; Verkhratsky dan Parpura, 2014).

Pada sekitar tahun 1920 Pio del Rio-Hortega pertama kali mengkarakterisasi sel mikroglia dengan menentukan gambaran yang jelas tentang phenotype morfologinya (Kettenmann dan Verkhratsky, 2013). Jumlah dari sel mikroglia sebesar 12% yang berasal dari sel myeloid di perifer. Sel ini berperan sebagai sistem imun utama pada Sistem Saraf Pusat (Block *et al.*, 2007; Filiano *et al.*, 2015). Adanya gangguan neurodegeneratif Parkinson disease mengakibatkan sel ini terkumpul pada daerah cedera (D. Farfara *et al.*, 2008). Aktifnya sel ini mampu memberikan peran sebagai neurotoksik dengan mengeluarkan kemokin, sitokin dan interleukin. Aktifnya sel ini juga mampu memberikan peran sebagai neuroprotektif yaitu fagositosis dan perbaikan sel (Eyo dan Long-JunWu, 2013; Suzumura, 2013; Morales *et al.*, 2014).

### **2.13 Penyakit Parkinson**

James Parkinson merupakan orang yang pertama kali mengemukakan penyakit Parkinson sebagai *shaking palsy* pada tahun 1817 kemudian Marshal Hall menamai paralysis agitans pada tahun 1841. Penyakit Parkinson merupakan penyakit dengan gangguan neurodegeneratif yang memiliki sifat progresif mengenai kontrol pada gerakan dan juga bicara. Penyakit ini mempunyai onset yang bersifat insidious (tidak diketahui kapan mulai sakit) dan merupakan penyakit neurodegeneratif terbanyak kedua setelah Alzheimer. Penyakit ini dicirikan dengan indikasi motorik klasik seperti rigiditas, bradikinesia dan tremor (Tysnes & Storstein, 2017; Lewis & Spillane, 2018)

Penyakit Parkinson jarang ditemui pada usia dibawah 30 tahun dan paling banyak ditemukan pada usia lanjut. Prevalensinya sekitar 160 per 100.000 populasi.

Gejala Parkinson bisa muncul dari usia 40 tahun dan gejala tertinggi pada usia 60 tahun.

Perbandingan penyakit ini untuk laki laki dan perempuan 3:2 yang berarti banyak dijumpai pada laki laki dibanding pada perempuan. Sejalan dengan meningginya harapan hidup, maka insiden dari penyakit neurodegeneratif juga akan meningkat (Husni *et al.*, 2013).

Penyakit Parkinson dapat terjadi dikarenakan menurunnya kadar dopamin yang masif yang diakibatkan oleh matinya sel neuron di substansia nigra pars kompakta. Penurunan yang sifatnya progresif dari neuritransmitter dopamin menyebabkan respon motorik yang abnormal. Faktor dasar dari kemunculan penyakit Parkinson yaitu kerusakan bertahap yang lebih dari 60% pada neuron dopaminergik substansia nigra. Seiring dengan proses rusaknya sel, dopamin menurun hingga di bawah batas fisiologis. Apabila jumlah neuron dopaminergik menurun hingga lebih dari 70% akan mengakibatkan gejala penyakit ini mulai terlihat. Nukleus subthalmikus akan meningkatkan rangsangan kepada globus palidus internus (Gpi) untuk mengkompensasi berkurangnya kadar dopamin. Inhibisi yang terlalu banyak kepada thalamus disebabkan oleh Gpi. Kedua hal tersebut mengakibatkan rendahnya rangsangan korteks motorik (Lewis & Spillane, 2018)

Pengobatan penyakit Parkinson hanya mengurangi gejala klinisnya, bahkan ditemukan bahwa lebih sering terjadinya efek samping dari pengobatan penyakit Parkinson. Beberapa terapi untuk penyakit Parkinson diantaranya levodopa, MAO (Monoamine Oxidase)-B inhibitor, agonis dopamin, antikolinergik dan amantidine



yang memiliki beberapa efek samping yaitu hipotensi, diskinesia, edema, gangguan kontrol impuls dan insomnia (John & Brust, 2007)

#### 2.14 *In silico*

*In silico* merupakan suatu istilah percobaan atau uji yang dilakukan dengan metode yang berbasis komputasi. Uji ini dijadikan suatu metode untuk mengawali penemuan senyawa obat baru serta digunakan untuk menaikkan efisiensi pada optimasi aktivitas senyawa induk. Tahapan analisis ini dimulai dari memprediksi, memberikan hipotesis, memberikan penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan (Hardjono, 2013). Prinsip dari metode ini yaitu melakukan penambatan ligan atau senyawa obat terhadap target yang berupa makromolekul untuk didapatkan sifat fisika maupun kimia obat atau senyawa obat dari yang paling optimal hingga yang paling terburuk (Wadood *et al.*, 2013).

Salah satu contoh uji *in silico* yaitu melakukan *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. *Docking* merupakan suatu upaya untuk menyesuaikan antara ligan dengan reseptor dengan memperhatikan sifat keduanya (Jensen, 2007).

Menurut Suharna (2012) secara garis besar berdasarkan pengenalan molekuler dan jenis algoritma yang digunakan studi *in silico* dibagi menjadi 2 bentuk diantaranya adalah

- *Structure based design*, permodelan yang menitik beratkan prinsip saling melengkapi antara ligan dan makromolekul layaknya gembok dan kunci. Permodelan ini berupaya untuk memberikan gambaran kalkulasi energi interaksi antara ligan pada target yang telah diketahui strukturnya.

Penggunaan metode ini umumnya digunakan pada protein target dengan data cukup lengkap dan resolusi tinggi (Sliwoski *et al.*, 2014).

- *Ligand based design*, permodelan dengan mengasumsikan bahwa ligan yang ditambahkan memiliki aktivitas yang mirip dengan senyawa yang telah dilakukan pengujian secara *in vivo* maupun *in vitro*. Permodelan ini juga dikenal dengan istilah homologi struktur ligan serta *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) (Sliwoski *et al.*, 2014).

### **2.15 Molecular Docking**

*Molecular Docking* merupakan suatu teknik menggunakan komputer yang berfungsi untuk memperkirakan energi yang terbentuk dari interaksi antar dua molekul. Dilakukan *Molecular Docking* yang bertujuan memprediksi dua molekul saat berinteraksi untuk menghasilkan kompleks yang stabil. (Trott dan Olson, 2010). Pada interaksi yang terjadi, dicari hasil interaksi reseptor dan ligan yang paling stabil dengan cara menganalisis hasil interaksi yang memberikan *Gibbs energy of binding* terendah. Interaksi yang terjadi antar dua molekul dapat mempengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Hasil interaksi yang didapatkan kemudian diselidiki dengan menggunakan perhitungan *Scoring Function* yang dapat mengkalkulasi energi dari interaksi dan mengubahnya menjadi nilai numerik yang disebut dengan *docking score*. Bentuk 3D dari ligan dapat ditampilkan menggunakan PyMol yang mampu membantu mendapatkan ligan yang paling sesuai (IIT Bombay, 2015).

## 2.16 Hukum 5 Lipinski

Hukum lima Lipinski atau dikenal sebagai “*Rule of 5*” merupakan hukum yang digunakan sebagai perbandingan kemiripan suatu obat atau senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis yang memungkinkan sebagai kandidat obat aktif. Hasil dari analisis hukum ini dapat disimpulkan senyawa akan sulit diserap (absorpsi) dan memiliki permeabilitas yang rendah jika memiliki: berat molekulnya lebih besar dari 500 Da, nilai log lebih besar dari 5, Ikatan Hidrogen Donor (HBD) lebih besar dari 5, dan Ikatan Hidrogen Aseptor (HBA) lebih besar dari 10. Dikarenakan semua nilai merupakan kelipatan angka lima menjadikan analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski (Lipinski *et al.*, 2001). Berdasarkan lanjutan penelitian yang telah dilakukan terdapat penambahan kriteria untuk membuat bioavailabilitas obat semakin baik. Kriteria tersebut antara lain: Topological Polar Surface Area (TPSA). TPSA merupakan parameter fisiokimia yang dapat berguna untuk memberikan informasi tentang polaritas suatu senyawa. Parameter ini dilakukan untuk menganalisis sifat penghantaran obat dengan nilai < 140 Å (Chagas *et al.*, 2018).

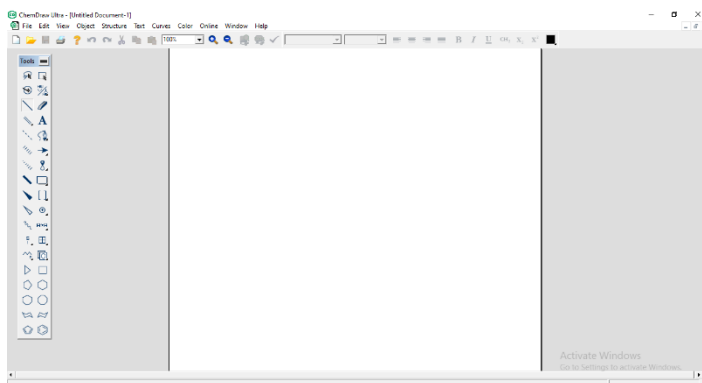
## 2.17 Toksisitas

Toksisitas merupakan kekuatan bahan atau zat kimia untuk mengeluarkan efek racun (toksik) dalam jangka waktu tertentu. Hal disebabkan terdapatnya interaksi kimia dalam tubuh secara fisiologis. Pengujian toksisitas penting untuk dilakukan terhadap bahan obat baik spesifik maupun alternatif. Pengujian toksisitas dalam uji pra-klinis yaitu pada pengujian suatu bahan makanan untuk mendapatkan faktor resiko dan batas aman konsumsi untuk dijadikan dasar saat dilakukan uji

pada manusia (uji klinis). Penentuan batas toksisitas ini sangat perlu dilaksanakan untuk menjadi dasar dalam menetapkan dosis bahan makanan atau obat tertentu (Wirasuta & Niruri, 2006).

Jika suatu zat kimia ditetapkan beracun (toksik), dapat diartikan sebagai zat yang berpotensi memiliki efek yang berbahaya pada proses biologis tertentu. Toksisitas dari suatu senyawa dapat ditetapkan oleh beberapa faktor diantaranya dosis, banyaknya racun di reseptor tempat kerja, karakteristik zat, kondisi atau sistem bioorganisme, paparan kepada organisme dan bentuk efek yang muncul. Sehingga penting untuk dilakukan identifikasi proses biologi mana yang menimbulkan efek berbahaya apabila menggunakan istilah toksik atau toksisitas (Wirasuta & Niruri, 2006).

## 2.18 ChemDraw 12.0

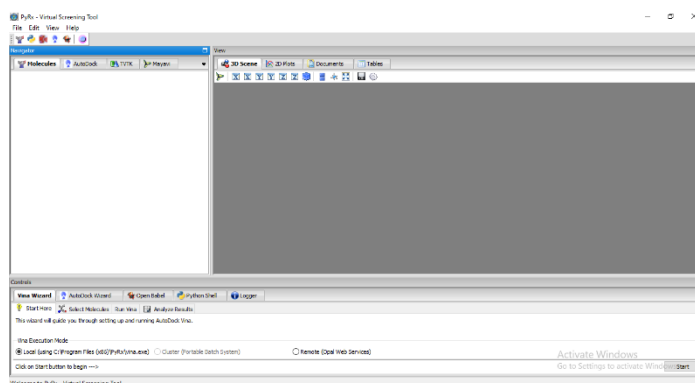


**Gambar 2.2** Tampilan aplikasi ChemDraw (Dokumentasi Pribadi)

ChemDraw merupakan salah satu produk dari CambridgeSoft.com. ChemDraw sebagai software kimia mempunyai berbagai fungsi, contohnya membuat struktur dan nama dari suatu senyawa, membuat struktur stereokimia, menghitung berat dan rumus molekul, serta memperoleh nama IUPAC dengan

akurat. Apabila terdapat kekeliruan saat proses pembuatan struktur, aplikasi ini akan memunculkan peringatan berupa warna merah yang mengelilingi dari bagian struktur yang salah (Agustina *et al.*, 2018).

## 2.19 Autodock Vina



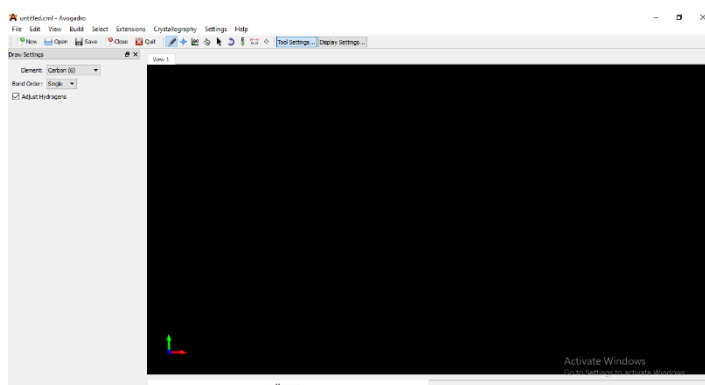
**Gambar 2.3** Tampilan aplikasi PyRx 0.8 (Dokumentasi Pribadi)

Autodock Vina (Vina) merupakan perangkat lunak yang dibuat untuk penapisan dan penambatan virtual. Perangkat lunak ini dikembangkan oleh *Molecular Graphics Lab*. Aplikasi ini memiliki keunggulan yaitu lebih cepat dua kali lipat dibandingkan dengan Autodock. Aplikasi ini dapat menghitung pemetaan grid secara otomatis. Perhitungan dilakukan secara *multithreading* yang memungkinkan penghubungan perangkat keras dengan pembagian memori bersama (*shared memory*) seperti CPU *multi-core*. Perhitungan optimasi akan mempertahankan set dari berbagai perjalanan kalkulasi (*run*), kemudian dilakukan kombinasi dan mengelompokkannya (Trott & Olson, 2010).

## 2.20 Avogadro 1.2.0

Avogadro digunakan sebagai aplikasi pembuatan struktur tiga dimensi suatu senyawa. Aplikasi ini diminati oleh pelajar, praktisi, maupun pengajar ketika menerangkan mekanisme dari suatu *molecular docking* dikarenakan aplikasi ini

mudah dipahami. Aplikasi ini dapat memilih bentuk yang paling stabil dari suatu struktur sehingga mudah untuk memperoleh data yang valid apabila menambatkan suatu senyawa uji dengan reseptor target. Aplikasi ini dapat mendukung aplikasi Autodock dalam menentukan struktur geometri yang paling stabil dari suatu senyawa sebelum dilakukan pengikatan terhadap targetnya (Hanwell *et al.*, 2012).



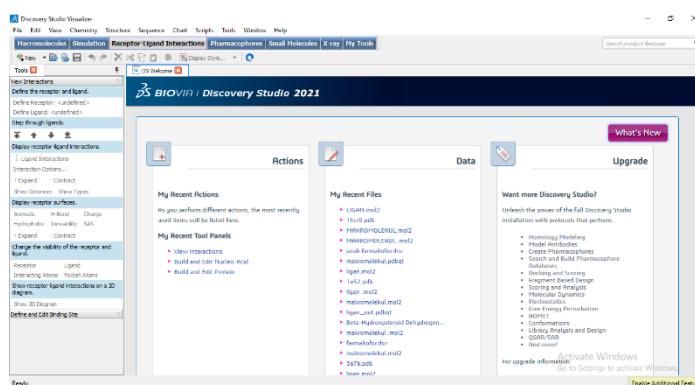
**Gambar 2.4** Tampilan aplikasi Avogadro 1.2.0 (Dokumentasi Pribadi)

## 2.21 Webtool SwissADME

*SwissADME* dikenal dengan *physicochemical descriptor* yang berguna untuk mengetahui aktivitas suatu senyawa dilihat dari strukturnya. *SwissADME* merupakan suatu aplikasi gratis yang dapat diakses secara *online*. Aplikasi ini memiliki keunggulan dapat membantu memprediksi aktivitas suatu senyawa berdasarkan sifat fisikokimia dan dapat memprediksi sifat senyawa dari aspek farmakokinetik dan farmakodinamik dimana keuntungan ini sangat berpengaruh dalam hal pengembangan obat baru. Mode Boiled EGG pada aplikasi ini dapat menjelaskan hasil prediksi dari banyak senyawa sehingga mudah untuk dianalisis. Mode Boiled EGG ini dapat menggambarkan kekuatan suatu senyawa terserap hingga menembus BBB (Daina *et al.*, 2017).

## 2.22 Biovia Discovery Studio Visualizer 2021

*Discovery Studio Visualizer* merupakan suatu perangkat lunak yang berguna untuk menampilkan struktur molekul untuk melihat suatu visual yang interaktif dari struktur tersebut. Perangkat ini memiliki kemampuan untuk mepresentasikan gambar dengan kualitas tinggi dari hasil visualisasi struktur senyawa. Perangkat ini bisa digunakan pada Windows dan Linux yang terhubung dengan dekstop sehingga dapat mengakses sistem berkas dan *clipboard* (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

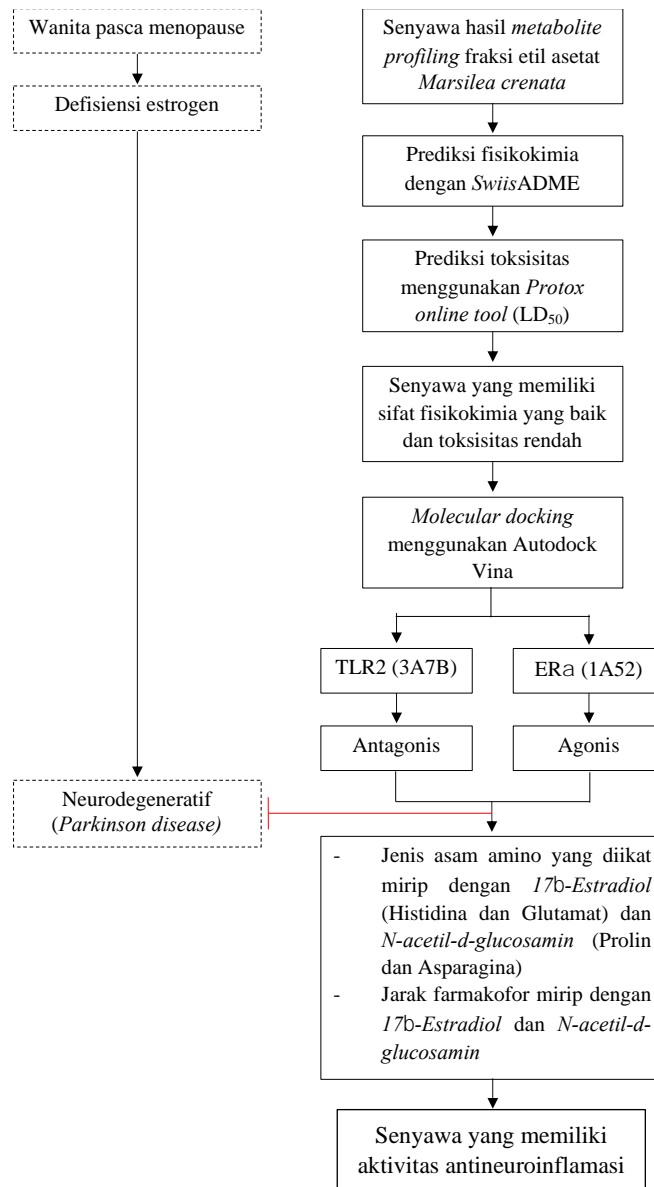


**Gambar 2.5** Tampilan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2021 (Dokumentasi Pribadi)

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Keterangan :

= Fokus penelitian

→ = Alur berpikir

= Pendukung penelitian

= Menghambat



### 3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Defisiensi estrogen mengakibatkan keadaan patologis dalam sel saraf pusat dan mengakibatkan hilangnya struktur atau fungsi. Keadaan ini akan mengaktifkan sistem imun pada saraf pusat yang berupa aktifnya mikroglia. Munculnya mikroglia dalam sistem saraf pusat akan mengakibatkan inflamasi, dimana kondisi ini disebut dengan neuroinflamasi. Neuroinflamasi merupakan salah satu penyebab neurodegeneratif. Pencegahan neurodegeneratif dapat menggunakan bahan alami yaitu farksi etil asetat daun *Marsilea crenata*.

Terdapat banyak inovasi metode penelitian seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan. Salah satunya penelitian *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Memprediksikan aktivitas fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* melalui *docking* dengan reseptor yang digunakan yaitu 3A7B dan 1A52. Selanjutnya dilakukan *docking* dengan menggunakan Autodock Vina. Terbentuknya interaksi dan afinitas yang dihasilkan pada saat *docking* dapat dilihat dari *binding affinity*. Prediksi uji toksisitas dilakukan berdasarkan kelas toksisitas yaitu LD50 dengan menggunakan *Protox online tool*. Metode *in silico* ini ditujukan untuk memprediksi senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang diprediksi memiliki aktivitas antineuroinflamasi.

### 3.3 Hipotesis

1. Terdapat senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang bersifat antagonis terhadap reseptor 3A7B secara *in silico*
2. Terdapat senyawa antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang bersifat agonis terhadap reseptor 1A52 secara *in silico*

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *pre experimental one shot case study* secara *in silico* dari senyawa farksil etil asetat daun *Marsilea crenata* terhadap reseptor 3A7B dan 1A52. Untuk uji *in silico* digunakan aplikasi ChemDraw Ultra 12.0, Avogadro 1.2.0, Autodoc Vina, SwissADME, dan *Biovia Discover Studio Visualizer* 2021. Untuk uji toksisitas digunakan aplikasi *Protox online tool*.

#### **4.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Pelaksanaan penelitian ini pada bulan Januari hingga Maret 2022. Studi *in silico* dilakukan di Gedung farmasi, Jurusan Farmasi, FKIK, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang.

#### **4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **4.3.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu senyawa hasil *metabolit profiling* dari fraksi etil asetat dengan pelarut metanol daun *Marsilea crenata*.

##### **4.3.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu interaksi yang terjadi antara senyawa hasil *metabolit profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* dengan reseptor 3A7B dan 1A52 yang memiliki aktivitas antineuroinflamasi dan *binding affinity* pada studi *in silico* dan nilai LD<sub>50</sub>

### 4.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini yaitu komputer personal Lenovo AIAQH4R, ChemDraw Ultra 12.0, Avogadro 1.2.0, Autodoc Vina, *SwissADME* dan Biovia Discover Studio yang digunakan untuk uji *in silico*, *Prottox online tool* untuk uji toksisitas.

### 4.3.4 Definisi Operasional

1. Fraksi etil asetat daun semanggi berasal dari ekstrak etanol 96% daun *Marsilea crenata*
2. *Metabolite profiling* merupakan suatu metode analisis untuk mengidentifikasi metabolit sekunder pada tumbuhan.
3. Neuroprotektif merupakan suatu mekanisme dalam melindungi kerusakan sistem saraf pusat.
4. *In silico* merupakan metode penelitian yang memanfaatkan teknologi komputasi dan database yang dikembangkan dalam penelitian.
5. Reseptor merupakan makromolekul protein yang ditemukan pada jaringan sel hidup atau pada enzim yang berinteraksi dengan gugus farmakofor yang terdapat pada molekul obat.
6. Protein merupakan molekul organik yang dibentuk dari kumpulan asam amino dan dihubungkan dengan ikatan peptida.
7. Toksisitas merupakan kondisi yang menjadi indikator terdapat efek toksik (racun) yang berada disuatu bahan.
8. Gugus farmakofor merupakan unsur yang terdapat pada struktur senyawa yang berfungsi memberikan aksi penyembuhan pada suatu senyawa obat.

9. Ligan merupakan senyawa hasil *metabolit profiling* yang digunakan sebagai sampel dalam *in silico*.
10. *Binding affinity* merupakan suatu kemampuan senyawa untuk berikatan dengan protein target dan memberikan energi bebas paling stabil.
11. Interaksi agonis adalah interaksi yang terjadi antara ligan dan target yang memberikan efek mirip dengan kerja reseptor yang bisa diamati dari asam amino yang diikat.
12. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis.
13. LD50 (*Lethal Dose 50*) adalah pemberian suatu senyawa atau bahan yang dapat menyebabkan kematian 50% pada kelompok hewan coba
14. Hukum 5 Lipinski adalah suatu aturan yang digunakan untuk mengevaluasi kesamaan senyawa kimia dengan aktivitas farmakologi tertentu memiliki sifat fisikokimia yang dapat menjadikannya obat baru.

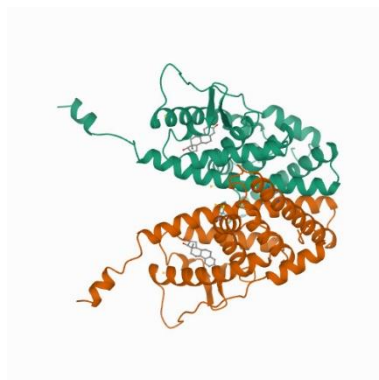
#### **4.4 Alat dan Bahan Penelitian**

##### **4.4.1 Alat**

Alat yang digunakan yaitu komputer Lenovo AIAQH4R serta perangkat lunak yang digunakan yaitu Microsoft Office Excel 2019, ChemDraw Ultra 12.0, Avogadro 1.2.0, Autodock Vina, *Biovia Discover Studio Visualizer* 2021, *SwissADME*, *Protox online tool*.

#### 4.4.2 Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan yaitu struktur 3D TLR2 dengan kode protein 3A7B dan ER $\alpha$  dengan kode protein 1A52 yang diunduh dari [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) dan senyawa hasil *metabolit profiling* fraksi etil asetat dari daun semanggi (Agil, M. *et al.*, 2020).



**Gambar 4.2** Protein 1A52



**Gambar 4.1** Protein 3A7B

#### 4.5 Prosedur Penelitian

##### 4.5.1 Preparasi Sampel *In silico*

1. Diunduh Protein X Ray dengan ID 3A7B dan 1A52 pada *Protein Data Bank* [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org).
2. Dilakukan preparasi awal yang bertujuan untuk memecahkan ligan dengan protein menggunakan aplikasi *Biovia Discover Studio Visualizer* 2021.
3. Senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang sesuai dengan kriteria dilakukan optimasi geometri struktur menggunakan Avogadro yang berguna untuk mencari energi minimal dengan metode MMFF94.

#### 4.5.2 Penambatan Ligan dan Protein

1. Ditambahkan ulang ligan dengan protein 3A7B dan 1A52 untuk melakukan validasi internal supaya didapatkan metode yang tepat dalam melakukan penambatan senyawa inklusi hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata*.
2. Senyawa inklusi hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* dilakukan penambatan dengan aplikasi PyRx 0.8 metode Autodock Vina.
3. Hasilnya kemudian dianalisis menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021* untuk mengetahui interaksi senyawa yang terjadi, jenis ikatan dan jarak farmakofor.

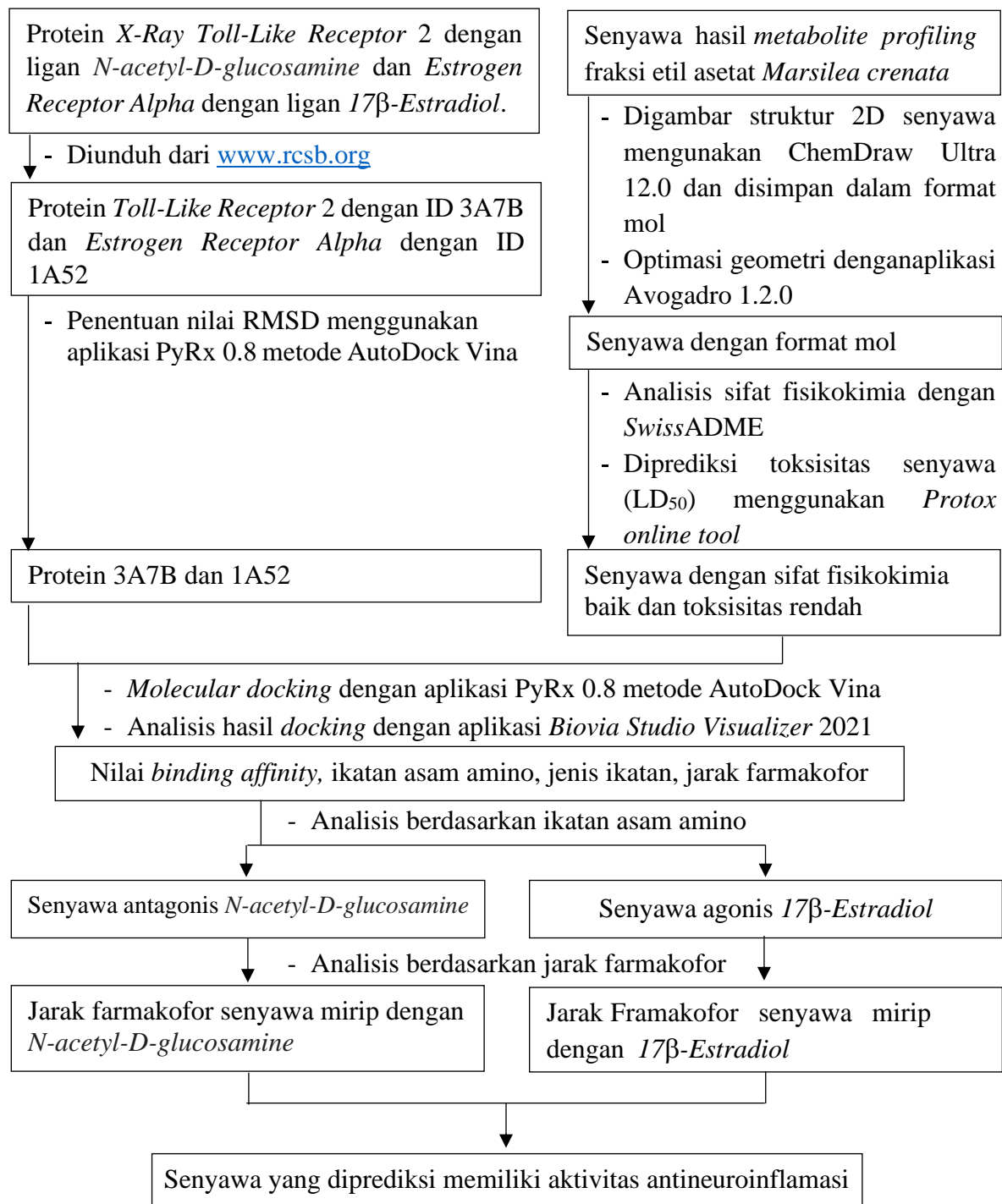
#### 4.5.3 Prediksi Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2D dengan program ChemDraw Ultra 12.0. Kemudian senyawa yang terbentuk diubah dalam bentuk format SMILES. Dalam bentuk format SMILES inilah senyawa diproses untuk memprediksi nilai LD50 berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) menggunakan *Protox online tool* ([http://tox.charite.de/protox\\_II/](http://tox.charite.de/protox_II/))

#### 4.5.4 Prediksi Sifat Fisikokimia

1. Diubah senyawa dalam bentuk kode canonical SMILES menggunakan software ChemDraw Ultra 12.0., kemudian di-input dalam web tools SwissADME
2. Dilakukan analisis sifat fisikokimia senyawa hasil *metabolite profiling* dengan parameter TPSA dan hukum 5 *Lipinski*.

#### 4.6 Skema Penelitian



Gambar 4.3 Skema Penelitian

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Preparasi Senyawa

Senyawa yang digunakan pada penelitian ini didapatkan dari penelitian Agil, M. *et al.*, 2020 yang melakukan *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* menggunakan UPLC-QToF-MS/MS dan menghasilkan 84 senyawa. Senyawa tersebut harus dibuat menjadi kode *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) untuk melakukan uji sifat fisikokimia dan uji toksisitas. Kode *SMILES* merupakan notasi kimia yang dirancang khusus untuk ahli kimia dalam penggunaan komputer. Hal ini cukup fleksibel untuk menginterpretasi notasi kimia independen dan spesifik. Kode *SMILES* mengkonversi senyawa dalam bentuk notasi baris untuk menggambarkan senyawa kimia. Klasifikasi atau pengelompokan notasi *SMILES* dilakukan dengan mengambil nilai 11 fitur atom B,S,N,O,I,F,C,P,Cl,Br dan OH yang ada pada senyawa tersebut (Weininger, 1987). Senyawa tersebut di gambar struktur 2D menggunakan aplikasi Chemdraw. Selanjutnya, pada menu edit terdapat *repeat SMILES*. Lalu kode *SMILES* di salin pada *Microsoft Word* dan disimpan.

#### 5.2 Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia dilakukan terhadap *native ligand* dan senyawa hasil *metabolite profiling*. *Native ligand N-acetyl-D-glucosamine* dan *native ligand 17 $\beta$ -Estradiol* memenuhi hukum lima Lipinski. Hasil prediksi sifat fisikokimia dari *native ligand* dapat dilihat pada lampiran 2.



Senyawa hasil *metabolite profiling* perlu dilakukan pengecekan terhadap sifat fisikokimianya. Pengecekan tersebut bertujuan untuk menentukan karakter senyawa dalam melewati membran sel secara difusi pasif dengan menggunakan dasar hukum lima Lipinski. Pengecekan sifat fisikokimia senyawa menggunakan *webtools* SwissADME. Keunggulan dari *webtools* SwissADME yaitu metode input berbeda, bisa digunakan untuk banyak molekul, mampu untuk menampilkan, menyimpan dan membagikan hasil per molekul melalui grafik yang mudah dipahami, selain itu tidak berbayar (Daina *et al.*, 2017). Hasil prediksi sifat fisikokimia senyawa dapat dilihat pada lampiran 2.

Pada lampiran 2 terdapat sepuluh senyawa yang tidak memenuhi hukum lima Lipinski yaitu senyawa dengan kode A12, A14, A24, A53, A55, A58, A70, A79, A80, dan A82. Berdasarkan hasil tersebut, sepuluh senyawa diputuskan untuk tidak diambil pada tahap selanjutnya dari penelitian ini. Hal ini dikarenakan senyawa-senyawa tersebut tidak memenuhi hukum lima Lipinski yaitu memiliki berat molekul kurang dari 500, nilai Log P kurang dari 5, jumlah ikatan H aseptor (HBA) kurang dari 10, dan jumlah ikatan H donor (HBD) kurang dari 5.

Senyawa yang memenuhi hukum lima Lipinski memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, yang menandakan senyawa tersebut dapat berdifusi dalam menembus membran sel. Namun, terdapat lima senyawa yaitu senyawa dengan kode A71, A74, A81, A83, dan A84, memiliki berat molekul lebih dari 500 g/mol. Beberapa penelitian mengatakan sebanyak 95% obat yang telah disetujui secara klinis memiliki rentang berat molekul antara 130 – 725 g/mol. Hal ini menandakan bahwa senyawa yang didapatkan mampu menembus membran sel (Chander *et al.*,

2017). Sehingga 5 senyawa tersebut masih mampu menembus membran sel. Selain itu, parameter lain yang digunakan yaitu nilai TPSA dengan syarat  $\leq 140 \text{ \AA}$  (Chagas *et al.*, 2018).

Pengecekan terhadap ikatan-H donor (HBD) dan ikatan-H aseptor (HBA) perlu dilakukan. Ikatan-H donor (HBD) ditunjukkan dengan jumlah gugus O-H dan N-H dengan persyaratan lebih kecil dari 5. Ikatan-H aseptor (HBA) ditunjukkan dengan jumlah atom O dan N dengan persyaratan lebih kecil dari 10. Hasil yang didapatkan terdapat enam senyawa yaitu senyawa dengan kode A44, A47, A48, A63, A68, dan A69 yang tidak memenuhi HBA dan HBD, dimana hasil yang didapatkan lebih besar dari pada persyaratan. Hal tersebut menjelaskan bahwa semakin tinggi jumlah ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang diperlukan agar absorpsi dapat terjadi (Lipinski *et al.*, 1997). Sehingga enam senyawa tersebut memerlukan energi lebih besar agar absorpsi dapat terjadi.

Nilai log P merupakan gambaran koefisiensi kelarutan dalam lemak atau air dengan persyaratan kurang dari 5. Hasil yang didapatkan terdapat sebelas senyawa yang tidak memenuhi persyaratan nilai log P yaitu senyawa dengan kode A38, A39, A40, A41, A42 A52, A66, A72, A73, A76, dan A78. Nilai log P yang terlalu rendah dikatakan kurang baik dikarenakan senyawa tersebut sulit untuk menembus membran *lipid bilayer*. Semakin besar nilai log P maka senyawa tersebut semakin hidrofobik. Semakin hidrofobik suatu senyawa maka tingkat toksisitasnya cenderung tinggi dikarenakan senyawa tersebut akan tertahan lebih lama pada membran *lipid bilayer*. Senyawa yang tertahan tersebut akan terdistribusi lebih luas dalam tubuh yang mengakibatkan berkurangnya selektivitas ikatan terhadap enzim

target (Lipinski *et al.*, 1997). Penelitian lain menyatakan bahwa nilai log P berada dalam rentang -2 hingga 5 (Dinata, 2014). Sehingga sebelas senyawa tersebut akan tertahan lebih lama pada membran *lipid bilayer* dikarenakan nilai Log P lebih dari 5.

Pada lampiran hasil analisis sifat fisikokimia, hasil senyawa yang telah memenuhi hukum lima Lipinski dan akan dipakai untuk tahap selanjutnya berjumlah 74 senyawa. Senyawa tersebut diprediksi mudah diabsorpsi, memiliki permeabilitas yang baik serta memiliki bioavailabilitas oral yang baik.

### **5.3 Prediksi Toksisitas Senyawa**

Prediksi toksisitas senyawa dan *native ligand* dilakukan dengan memasukkan senyawa dalam format *SMILES* ke dalam web *Protox Online Tool*. Keunggulan web *Protox Online Tool* yaitu tidak berbayar, lebih baik dari perangkat lunak komersial seperti Discovery Studios TOPKAT, prediksi diklasifikasikan ke dalam berbagai tingkat toksisitas seperti toksisitas oral, toksisitas organ, titik akhir toksikologi, jalur toksikologi dan target toksisitas (Banerjee, P. *et al.*, 2018). Uji toksisitas digunakan untuk menilai kemungkinan adanya toksisitas dan resiko-resiko yang dapat muncul dari senyawa uji yang dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan pada manusia (Kesuma dkk., 2018). Uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui nilai LD<sub>50</sub> dan memprediksi kelas toksisitasnya. Tujuan pencarian nilai LD<sub>50</sub> adalah untuk mencari dosis tunggal yang mampu membunuh 50% hewan coba dalam satu kali pemberian sehingga dapat melihat potensi toksisitas senyawa tersebut (Nurmianti dkk., 2020). Terdapat kelemahan dari nilai LD<sub>50</sub> yaitu tidak dapat menilai toksisitas jangka panjang dan mekanismenya (Pandia dkk, 2011).

Tingkat kelas toksisitas berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) dibagi menjadi 6 kelas. Kelas I ( $LD_{50} \leq 5$  mg/kg) yaitu fatal jika tertelan, kelas II ( $5 < LD_{50} \leq 50$  mg/kg) yaitu fatal jika tertelan, kelas III ( $50 < LD_{50} \leq 300$  mg/kg) yaitu beracun jika tertelan, kelas IV ( $300 < LD_{50} \leq 2000$  mg/kg) yaitu berbahaya jika tertelan, kelas V ( $2000 < LD_{50} \leq 5000$  mg/kg) yaitu bisa berbahaya jika tertelan dan kelas VI ( $LD_{50} > 5000$  mg/kg) yaitu tidak beracun. Nilai yang semakin besar menunjukkan senyawa semakin tidak beracun begitu juga sebaliknya (El-Din *et al.*, 2016). Hasil uji toksisitas *native ligand* dan senyawa dapat dilihat pada lampiran 3.

Pada lampiran 3, *native ligand N-acetyl-D-glucosamine* diprediksi tidak toksik dikarenakan memiliki kelas toksisitas pada kelas 5, *native ligand 17 $\beta$ -Estradiol* juga diprediksi tidak toksik dikarenakan memiliki kelas toksisitas pada kelas 4. Terdapat 10 senyawa dengan kode A4, A83, A16, A17, A27, A28, A38, A57, A60, dan A67 memiliki kelas toksisitas pada kelas 2 dan 3. Senyawa tersebut tidak diambil untuk tahap selanjutnya dikarenakan pada kelas tersebut toksisitas senyawa tergolong tinggi. Hasil yang didapatkan sebanyak 64 senyawa berada dalam rentang toksisitas yang rendah. Senyawa-senyawa tersebut tergolong kedalam kelas 4,5 dan 6. Semakin besar nilai yang ditunjukkan oleh  $LD_{50}$  maka senyawa tersebut semakin aman bagi tubuh (El-Din *et al.*, 2016). Senyawa dikatakan toksik apabila berada dalam kelas toksisitas I, II, dan III (Drwal *et al.*, 2014). Sehingga 64 senyawa tersebut aman untuk digunakan sebagai terapi.

#### **5.4 Preparasi Sampel *In Silico***

Penelitian *in silico* ini menggunakan metode *molecular docking*, dimana metode tersebut mensimulasikan interaksi molekuler, memprediksi jenis ikatan dan

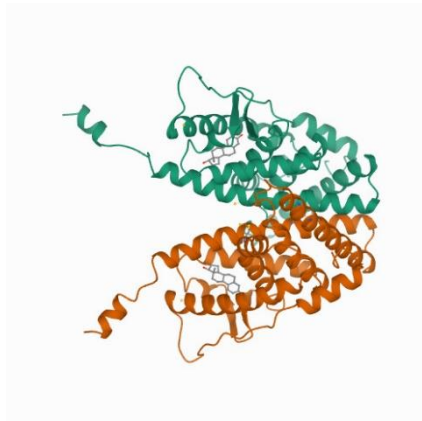
afinitas yang terjadi antar reseptor dan ligan (Fan, J. *et al.*, 2019). Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari *protein data bank* ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan ID 3A7B dan 1A52. *Protein data bank* merupakan suatu situs yang menyimpan lebih dari 130.000 data struktural makromolekul biologis yang terdiri atas struktur, nama protein, status produksi (klon, kristalisasi, ekspresi), organisme sumber, link proyek dan referensi terkait. Dilakukan pengunduhan protein ID dengan menggunakan format pdb (Burley *et al.*, S.2017)

Pemilihan reseptor 3A7B dikarenakan reseptor tersebut mengandung makromolekul TLR2 yang menjadi target penelitian dengan *native ligand N-acetyl-D-glucosamine* (NAG). TLR2 pada neuron dalam jangka pendek mampu berkontribusi pada lingkungan inflamasi yang terdapat pada otak penderita Parkinson dan sangat berkaitan dengan stadium penyakit dan durasi penyakit (Dzamko *et al.*, 2017). Ligan mampu menginaktivasi TLR2 untuk tidak memunculkan sitokin proinflamasi sehingga dipilih menjadi pembanding dalam penelitian ini (Widhyastuti, 2010).

Pemilihan reseptor 1A52 dikarenakan reseptor tersebut mengandung makromolekul ER $\alpha$  yang menjadi target penelitian dengan *native ligand 17  $\beta$  Estradiol*. Estradiol merupakan hormon yang paling aktif dan melimpah di dalam tubuh dengan perbandingan untuk estradiol, estron dan estriol yaitu 10 : 5 : 1. Estradiol dianggap sebagai estrogen utama dikarenakan hormon tersebut memiliki potensi yang lebih besar dibanding estron dan estriol (Speroff *et al.*, 2005).



**Gambar 5.1** Hasil Pengunduhan reseptor target ID 3A7B



**Gambar 5. 2** Hasil Pengunduhan reseptor target ID 1A52

Preparasi reseptor target selanjutnya dilakukan dengan cara memisahkan reseptor dan *native ligand* dari 3A7B dan 1A52 menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio 2021. Pemisahan dilakukan pada reseptor yang terdiri dari makromolekul protein dan ligan serta molekul lainnya yang tidak digunakan. *Native ligand* tersebut kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan aplikasi Avogadro yang berguna untuk mencari energi minimal dengan metode MMFF94 (Meily, A., dan Purwanto, A., 2021). Hasil yang didapatkan berupa reseptor dan *native ligand* dari masing masing protein ID telah terpisah dan dapat dilanjutkan dengan pendocking.

Preparasi senyawa hasil *metabolite profiling* yang berperan sebagai ligan dilakukan dengan cara menggambar struktur 2D menggunakan aplikasi Chemdraw dan disimpan dalam format MOL file. Kemudian hasilnya dimasukkan pada aplikasi Avogadro untuk dilakukan optimasi geometri menggunakan metode MMFF94 agar didapatkan struktur yang stabil. Selanjutnya disimpan dengan format SYBYL mol2. Hasil energi yang semakin rendah menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki interaksi yang berupa gaya tarik antar atom semakin besar dan gaya tolak antar atom semakin kecil sehingga menyebabkan konformasi senyawa yang diperoleh menjadi semakin stabil (Widyastuti *et al.*, 2020). Hasil yang didapatkan senyawa *metabolite profiling* berjumlah 64 senyawa berbetuk format SYBYL mol2 dan dapat dilanjutkan dengan pendockingan .

### **5.5 Penambatan Ligan dan Protein**

Penambatan ligan *N-acetil-D-glucosamine* dengan reseptor ID 3A7B dan ligan 17  $\beta$  Estradiol dengan reseptor 1A52 dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyRx metode Autodock Vina. Metode Autodock Vina dipilih karena tidak berbayar (gratis), mudah dioperasikan, akurat, memiliki tingkat eror yang rendah dan hasilnya dapat dipercaya. Jika dibandingkan dengan program gratis lainnya, Autodock Vina memiliki keunggulan dalam melakukan *docking* yang akurat dan lebih cepat dua kali lipat (Saputri, K. E., dkk., 2016). Penambatan ligan dan reseptor dilakukan terlebih dahulu sebagai langkah validasi internal. Validasi internal berfungsi untuk memperoleh aplikasi yang sesuai untuk digunakan pada *molecular docking* (Shofi, 2021). Validasi internal digunakan untuk mengetahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara ligan dengan protein. Nilai RMSD

merupakan suatu parameter yang digunakan untuk mengevaluasi apakah aplikasi *docking* yang digunakan sudah sesuai atau tidak berdasarkan seberapa besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah *docking* (Muttaqin, F.Z. dkk., 2019). Selain nilai RMSD, parameter lain yang dilihat yaitu *binding affinity* yang berguna untuk melihat ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor (Saputri, K. E., dkk., 2016).

**Tabel 5.1** Hasil Validasi Internal Autodock Vina ID 3A7B

Binding affinity	RMSD/ Upper (Å)	RMSD/ Lower (Å)	Rata-Rata RMSD (Å)	Asam Amino (Jenis Ikatan)	Jarak Farmakofor
-1.8	1.831	1.633	1.732	Pro387 (Hidrogen) Asn414 (Hidrogen)	3.437
-2.4	1.961	1.795	1.878		
-1.8	1.775	1.568	1.672		
Rata-Rata RMSD Autodock Vina			1.761		

**Tabel 5.2** Hasil Validasi Internal Autodock Vina ID 1A52

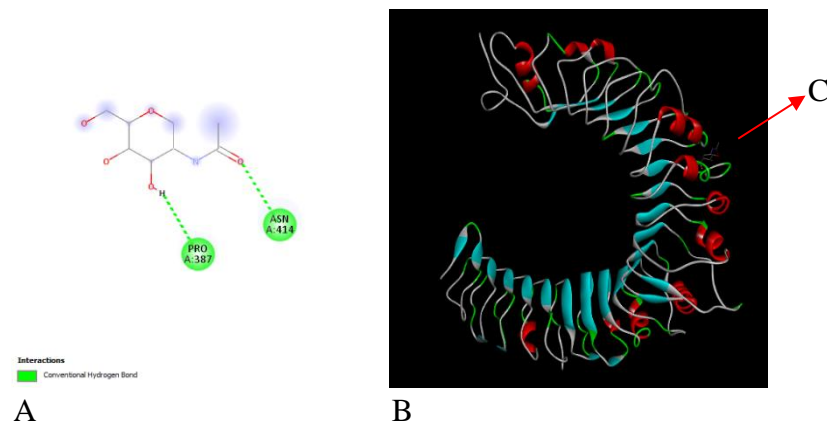
Binding affinity	RMSD/ Upper (Å)	RMSD/ Lower (Å)	Rata-Rata RMSD (Å)	Asam Amino (Jenis Ikatan)	Jarak Farmakofor
-7.8	0.849	0.835	0.842	Glu353 (Hidrogen) His524 (Hidrogen)	11.119
-10.6	0.12	0.12	0.12		
-8.1	0.73	0.686	0.708		
Rata-Rata RMSD Autodock Vina			0.557		

Berdasarkan hasil validasi internal, didapatkan hasil rata rata nilai RMSD pada 3A7B diperoleh 1.761 Å dan untuk 1A52 diperoleh 0.557 Å. Hasil ini membuktikan bahwa aplikasi Autodock Vina dapat digunakan untuk proses *molecular docking*. Suatu metode *docking* dikatakan valid apabila nilai  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$  artinya posisi ligan *copy* setelah dilakukan validasi semakin dekat posisinya dengan menduduki *native ligand* sehingga metode yang digunakan akan lebih tepat, yang berarti parameter *docking* yang digunakan telah valid sehingga dapat digunakan selanjutnya untuk *docking* senyawa uji (Muttaqin, F.Z. dkk., 2019).

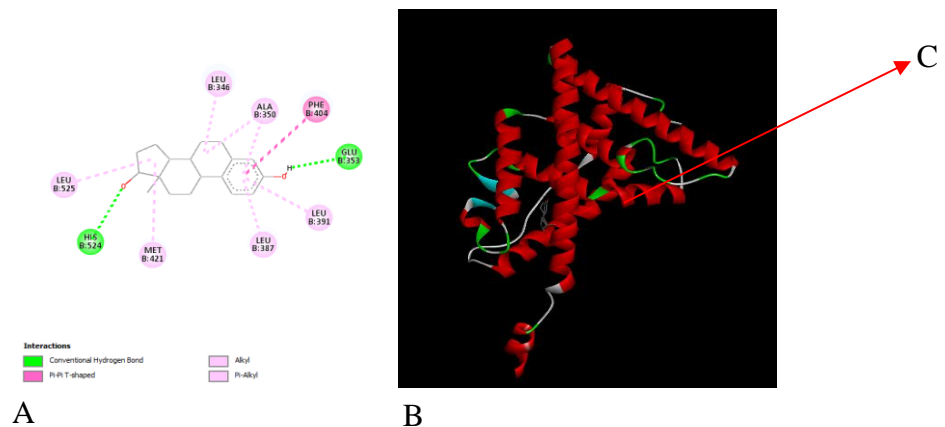


Hasil *binding affinity* pada reseptor 3A7B sebesar -2.4 dan reseptor 1A52 sebesar -10.6. Nilai yang dihasilkan menunjukkan reseptor menjadi senyawa yang efektif untuk digunakan dalam proses *docking* dengan menunjukkan nilai *binding affinity* yang paling rendah diantara yang lain. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu juga sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri, K. E., dkk., 2016).

Asam amino yang terbentuk pada reseptor 3A7B yaitu Pro (387) dan Asn (414) serta untuk reseptor 1A52 yaitu Glu (353) dan His (524), dengan ikatan yang terjadi dalam hasil validasi internal yaitu jenis ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terbentuk antara atom hidrogen dengan atom lain yang memiliki nilai keelektronegatifan tinggi. Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan berikatan dengan reseptor dan bisa melepaskan ikatannya setelah terjadi ikatan dan adanya reaksi (Syahputra *et al.*, 2014). Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat dengan atom elektronegatif seperti flour(F), nitrogen(N), oksigen(O). Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berkaitan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen bisa mempengaruhi sifat-sifat fisika kimia senyawa, seperti titik lebur, titik didih, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat mempengaruhi aktivitas biologis senyawa (Glowacki *et al.*, 2013).



**Gambar 5.3** Hasil visualisasi *native ligand* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



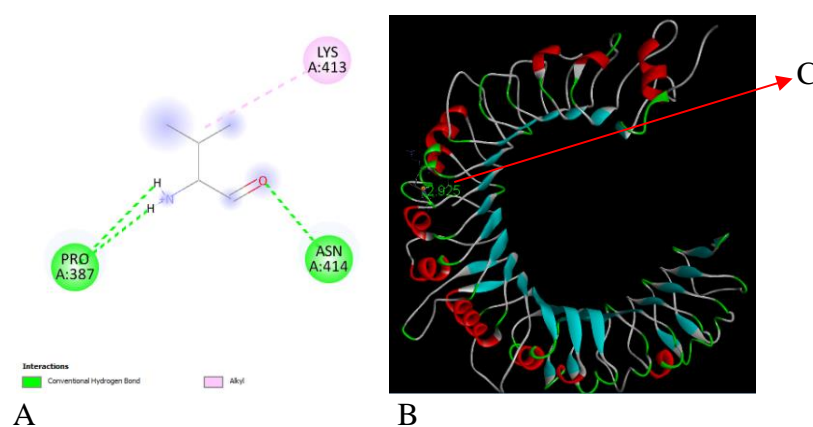
**Gambar 5.4** Hasil visualisasi *native ligand* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor

Proses *molecular docking* dilakukan dengan mengamati kesesuaian antara reseptor dan ligan seperti teori “*lock and key*”. Suatu ligan (*key*) hanya akan memberikan efek yang diinginkan apabila berikatan dengan reseptor (*lock*) tertentu (Hairunisa, I., dkk., 2019). Proses *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyRx 0.8 dengan metode Autodock Vina. Parameter yang digunakan untuk menentukan senyawa yang berpotensi sebagai antineuroinflamasi pada *molecular docking* senyawa *metabolite profiling* dengan reseptor target 3A7B

yaitu senyawa mengikat dua asam amino yang sama dengan *native ligand* yaitu Pro (387) dan Asn (414). Parameter selanjutnya yang diamati yaitu jarak farmakofor, yang berfungsi untuk mengetahui jarak antar gugus farmakofor dan jarak tersebut yang bertanggung jawab terhadap efek farmakologi (Riaz *et al.*, 2018). Parameter yang diamati selanjutnya yaitu *binding affinity*, yang berguna untuk mengamati kemampuan obat dalam mengikat reseptor (Saputri, K. E., dkk., 2016). Parameter selanjutnya yaitu mengamati % area yang dihasilkan dari *metabolite profiling*. Hasil *molecular docking* dari reseptor dapat dilihat pada tabel dibawah ini

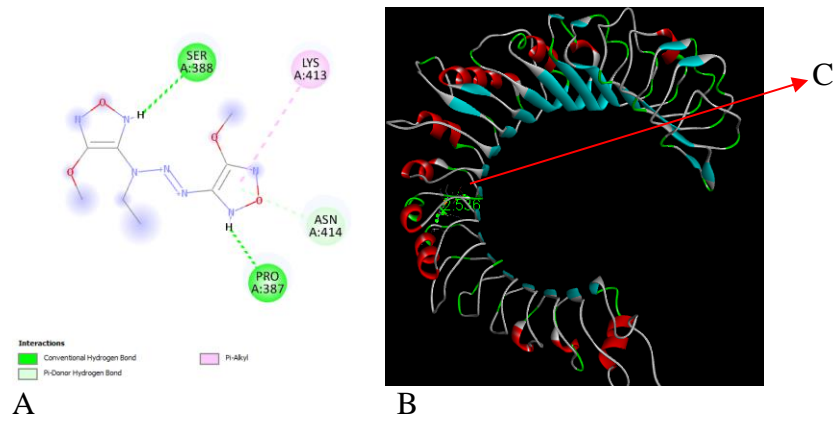
**Tabel 5.3** Hasil *molecular docking* senyawa antagonis dengan reseptor 3A7B

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity	RMSD Average	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor	% Area
1.	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO	Valinol	-2	1.3322	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.925	0.0818
2.	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)	-2.27	1.2522	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.536	0.1952
3.	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Phenprobamate	-2.37	1.7402	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.575	0.0847
4.	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	Propazone	-2.3	1.4835	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.640	0.5662
5.	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	Tetradecasphinganine	-1.33	1.3558	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.781	0.1194
6.	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose	-1.8	1.5297	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.597	0.2261

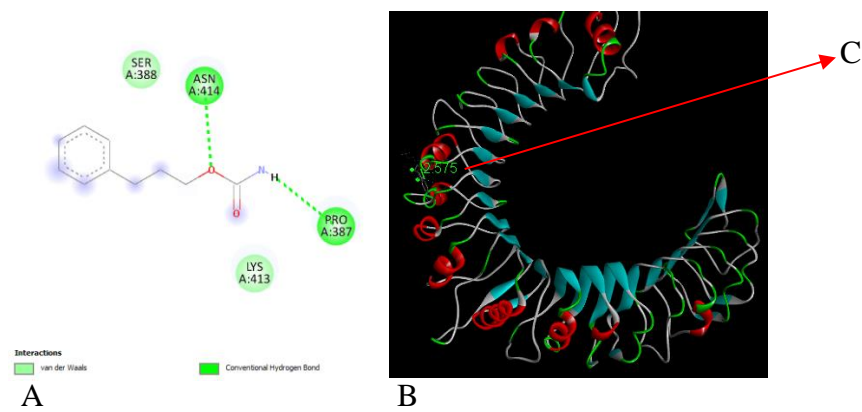


**Gambar 5.5** Hasil visualisasi senyawa Valinol dengan reseptor 3A7B.

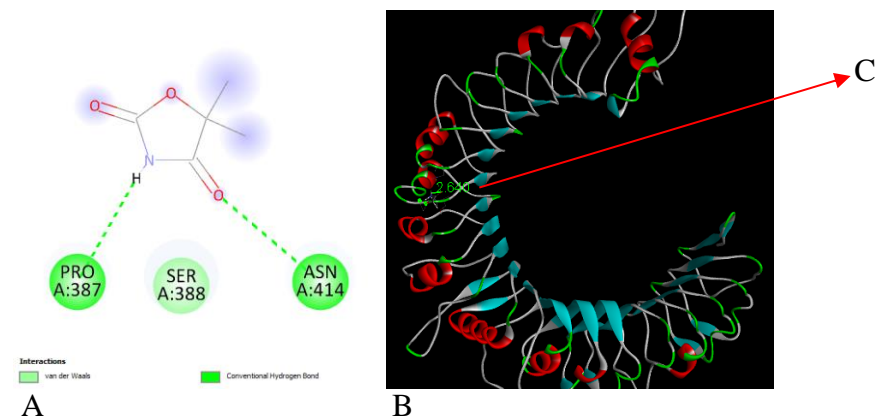
A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



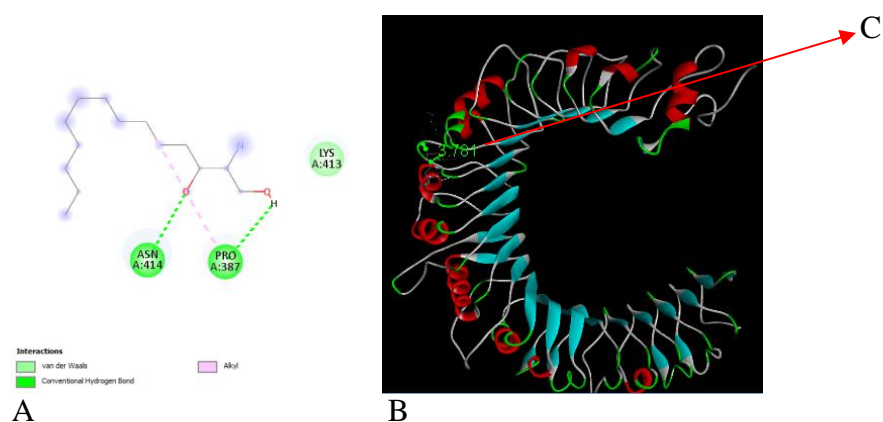
**Gambar 5.6** Hasil visualisasi *3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



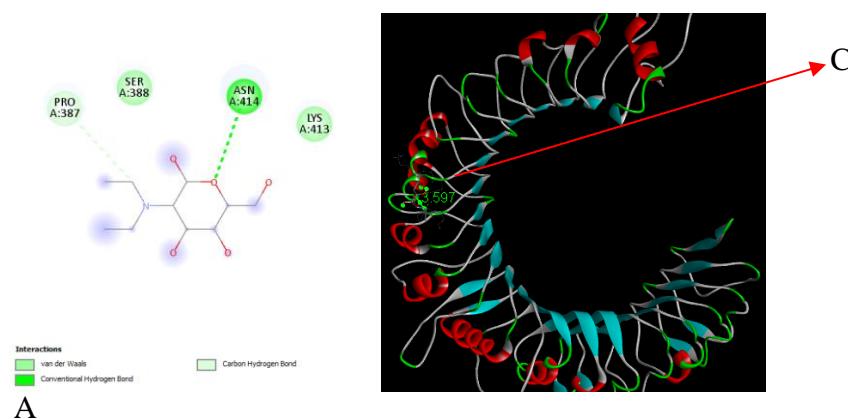
**Gambar 5.7** Hasil visualisasi *Phenprobamate* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.8** Hasil visualisasi *Propazone* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.9** Hasil visualisasi *Tetradasphinganine* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.10** Hasil visualisasi *2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose* dengan reseptor 3A7B. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor

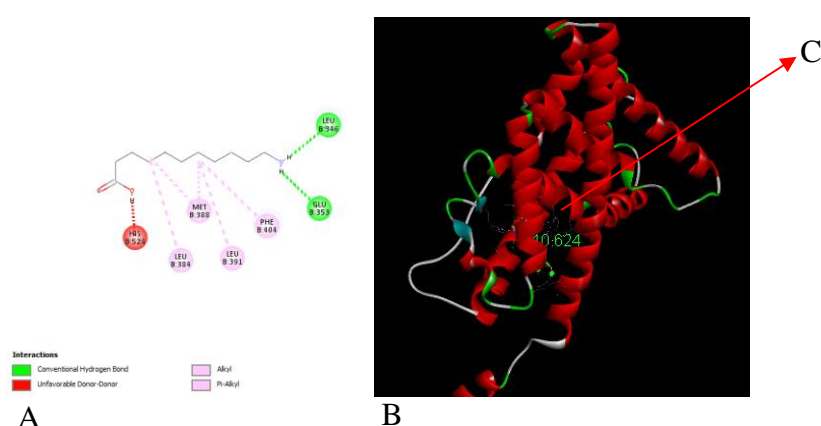
Hasil *molecular docking* yang diperoleh yaitu terdapat enam senyawa diprediksi agonis terhadap reseptor 3A7B yaitu valinol, *3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)*, *phenprobamate*, *propazone*, *tetradasphinganine* dan *2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose*. Senyawa tersebut bersifat antagonis yang berarti ligan berikatan dengan reseptor tanpa mengaktifkan reseptor tersebut (Pramita, R. D., 2017). Senyawa tersebut diprediksi

memiliki aktivitas antineuroinflamasi dengan mekanisme menghambat reseptor TLR2 dalam memproduksi sitokin proinflamasi (Dzamko *et al*, 2017).

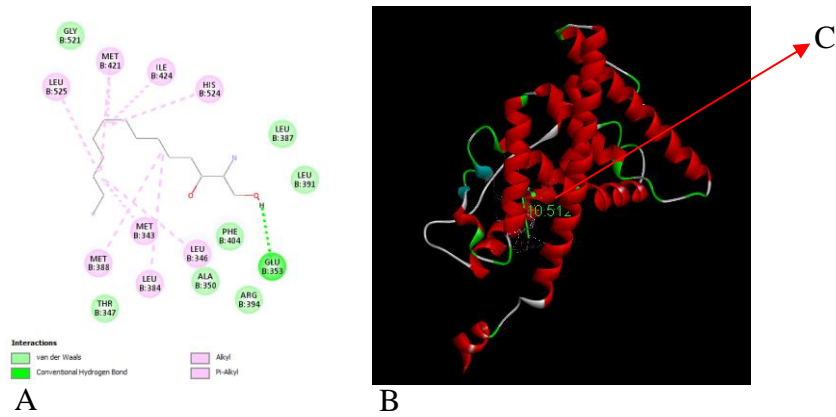
Proses *molecular docking* senyawa *metabolite profiling* dengan reseptor target 1A52 dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyRx 0.8 dengan metode Autodock Vina. Parameter yang diamati yaitu senyawa mengikat dua asam amino yang sama dengan *native ligand* berupa Glu (353) dan His (524). Parameter lain yang diamati yaitu jarak farmakofor, nilai *binding affinity* dan % area. Hasil *molecular docking* dapat dilihat pada tabel dibawah ini

**Tabel 5.4** Hasil *molecular docking* senyawa agonis dengan reseptor 1A52

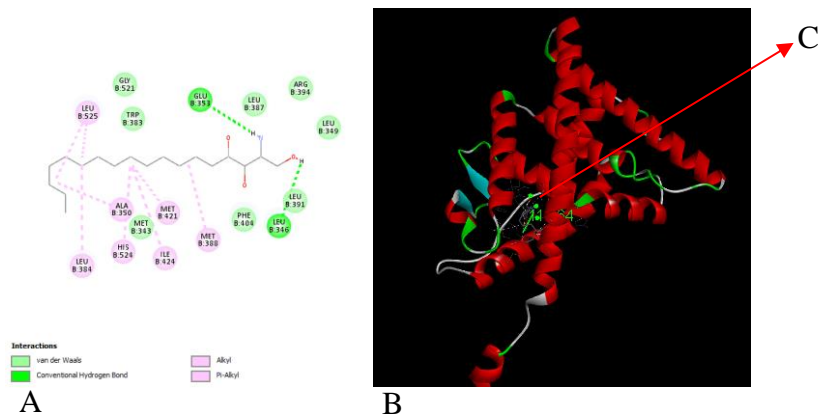
No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity	RMSD Average	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor	% Area
1.	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	11-Aminoundecanoic acid	-5.3	1.3332	Agonis	Glu (353) His (524)	10.624	1.1187
3.	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	Tetradecasphinganine	-5.5	1.3565	Agonis	Glu (353) His (524)	10.512	0.1194
5.	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	Phytosphingosine	-4.9	1.4517	Agonis	Glu (353) His (524)	11.364	2.4905
6.	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol	-5.57	1.2525	Agonis	Glu (353) His (524)	11.438	37.9856
8.	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol	-4.63	1.6915	Agonis	Glu (353) His (524)	10.618	22.7268
9.	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Kaempferol	-6.43	1.5458	Agonis	Glu (353) His (524)	11.645	0.9307



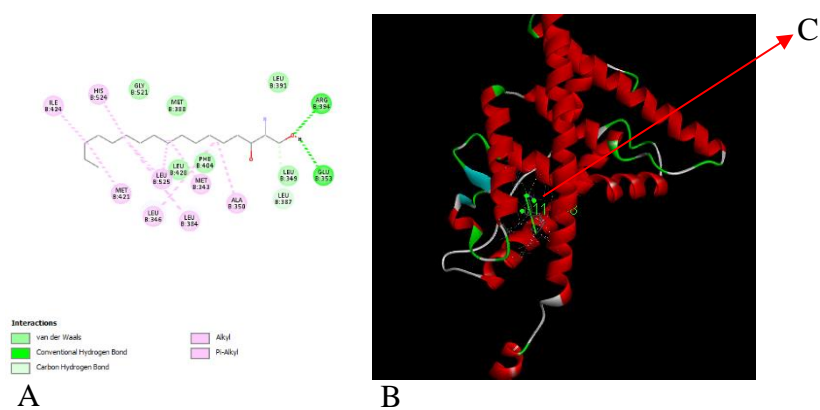
**Gambar 5.11** Hasil visualisasi *11-Aminoundecanoic acid* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



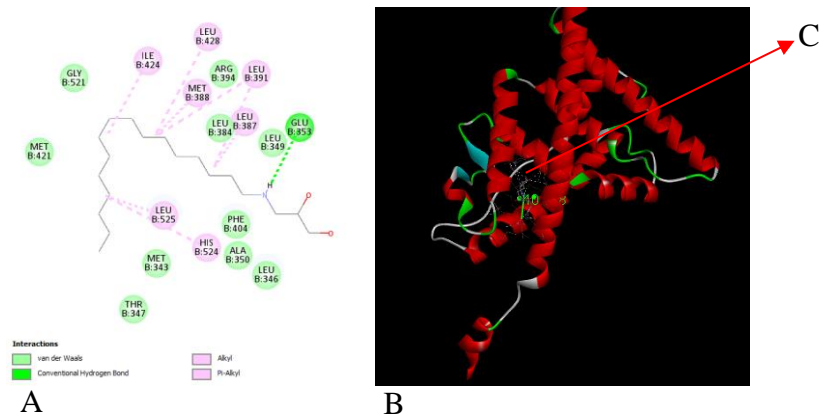
**Gambar 5.12** Hasil visualisasi *Tetradecasphinganine* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



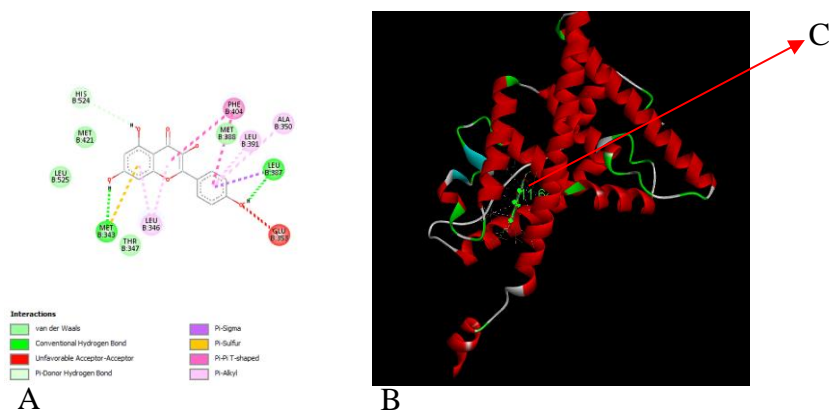
**Gambar 5.13** Hasil visualisasi *Phytosphingosine* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.14** Hasil visualisasi *(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.15** Hasil visualisasi *3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol* dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor



**Gambar 5.16** Hasil visualisasi Kaempferol dengan reseptor 1A52. A: 2D; B: 3D; C: Tempat pengikatan ligan dan reseptor

Hasil *molecular docking* yang diperoleh yaitu terdapat enam senyawa diprediksi agonis terhadap reseptor 1A52 yaitu *11-aminoundecanoic acid*, *Tetradecasphinganine*, *phytosphingosine*, *(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol*, *3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol* dan kaempferol. Senyawa tersebut bersifat agonis yang berarti ligan mengaktifkan reseptor dengan berikatan pada reseptor tersebut (Pramita, R. D., 2017). Senyawa tersebut diprediksi memiliki aktivitas



antineuroinflamasi dengan mekanisme mengaktifkan ER $\alpha$  dalam memediasi efek agonis estrogen (Yadav *et al.*, 2014).

Penelitian secara *in silico* dilakukan terhadap masing masing senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata*. Untuk beberapa senyawa, efek farmakologi tidak dihasilkan oleh senyawa tunggal. Melainkan melalui sinergisme dari beberapa senyawa yang membentuk suatu efek farmakologi.

#### **5.4 Potensi Fraksi Etil Asetat Daun *Marsilea crenata* Sebagai Agen Antineuroinflamasi**

*Marsilea crenata* memiliki banyak potensi untuk dikembangkan menjadi obat herbal yang berguna bagi masyarakat. Hal ini dibuktikan melalui pengamatan *molecular docking*. Hasil yang didapatkan berupa senyawa yang terkandung dalam *Marsilea crenata* mempunyai aktivitas sebagai antineuroinflamasi yang aman bagi tubuh yang dibuktikan dengan senyawa tersebut memenuhi hukum lima Lipinski dan memiliki toksistas yang rendah. Hasil penelitian terdapat 6 senyawa yang bersifat antagonis terhadap *N-acetil-D-glucosamine* dan terdapat 10 senyawa yang bersifat agonis terhadap 17  $\beta$  Estradiol. Estradiol bisa mengatur peran mikroglia dan astrosit yang berkaitan dengan inflamasi dengan cara menghalangi pelepasan sitokin dan mengaktifkan migrasi sel imun (Asl *et al.*, 2013). Selain itu, glukosamin memiliki peran untuk menekan aktivasi mikroglia pada inflamasi dan mampu menghambat aktivasi Nf-kB (Hwang *et al.*, 2010).

Penderita Parkinson akan menunjukkan respon inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa estrogen mampu menjadi agen antiinflamasi untuk

mengurangi keparahan Parkinson. Estrogen dapat melindungi memori dengan cara menghambat aktivitas NF-kB serta mampu menahan terjadinya stress oksidatif (Cherry *et al.*, 2014). Senyawa antineuroinflamasi dapat menghambat aktivitas dari TLR dan juga dapat menjadi agen neuroprotektor dalam menghambat NF-kB (Villa *et al.*, 2016). Hal tersebut dapat memberikan perlindungan saraf dalam menghambat terbentuknya agregasi  $\alpha$ -synuclein. Kemiripan aktivitas inilah yang dihasilkan oleh senyawa dari fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* (Marotta *et al.*, 2015).

*Marsilea crenata* memiliki potensi dalam melawan neurodegeneratif yang disebabkan oleh neuroinflamasi (Alldredge *et al.*, 2013). Hal ini dapat terjadi dikarenakan terdapat kandungan metabolit sekunder pada *Marsilea crenata* seperti flavonoid, steroid dan alkaloid (Agil *et al.*, 2017). Senyawa tersebut menjadi pilihan terbaik dalam menangani inflamasi pada sistem saraf pusat, dengan menghambat aktivitas mikroglia saat M1 *polarity* sehingga menjadi M2 *polarity* agar menjadi agen neuroinflamasi. Senyawa pada *Marsilea crenata* menunjukkan kemampuan yang dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan antineuroinflamasi yang merupakan salah satu penyebab penyakit Parkinson (Cui *et al.*, 2013). Potensi yang terdapat pada *Marsilea crenata* perlu dilakukan penelitian lanjutan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, agar didapatkan suatu produk obat herbal yang praktis yang dapat digunakan oleh masyarakat.

### **5.5 Integrasi Islam dan Sains**

Tumbuhan merupakan salah satu ciptaan Allah SWT yang sangat bermanfaat bagi hewan maupun manusia. Tumbuhan banyak digunakan manusia sebagai pakan hewan dan tidak sedikit pula yang menggunakan tumbuhan sebagai obat. Hal

tersebut menjadi bukti bahwa segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah SWT tidak ada yang sia-sia. Terdapat banyak manfaat pada setiap ciptaan Allah SWT termasuk tumbuhan. Beragam manfaat tumbuhan yang telah diciptakan Allah SWT perlu dikembangkan lebih lanjut yang bersesuaian dengan Q.S Asy Syuara ayat 7 :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ - ٧

Artinya : “ dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh tumbuhan yang baik?”

Pada ayat diatas, dalam kalimat مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ memiliki arti yang menekankan pada tumbuh tumbuhan yang baik. Kalimat tersebut menjelaskan bahwa tumbuhan yang baik adalah tumbuhan yang bisa memberikan manfaat kepada manusia salah satunya yaitu berkhasiat sebagai obat. Penjelasan tambahan terkait ayat diatas pada tafsir as Showi yaitu pada kalimat مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ yang menerangkan bahwa Allah SWT menciptakan berbagai macam tumbuhan yang bermanfaat yang dapat mendatangkan suatu kebaikan (Lajnah, 2009).

Tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat dapat dibuktikan dengan adanya penelitian yang dapat dijadikan referensi. Kekuasaan Allah SWT termasuk segala sesuatu yang ada di langit dan di bumi. Hal tersebut menjadikan manusia wajib memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah SWT karena telah diberikan anugrah akal. Bentuk memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah SWT yang ada di bumi salah satunya adalah dengan melakukan penelitian untuk memanfaatkan dan mengembangkan tanaman sebagai obat. Hal tersebut dijelaskan dalam Al-Qur'an surah Yunus ayat 101 :

قُلْ انظُرُوا مَاذَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا تُعْنِي الْآيَاتِ وَالنُّذُرِ عَنْ قَوْمٍ لَا يُؤْمِنُونَ - ١٠١

Artinya : *Katakanlah, “Perhatikanlah apa yang ada di langit dan di bumi!” Tidaklah bermanfaat tanda-tanda (kebesaran Allah) dan rasul-rasul yang memberi peringatan bagi orang yang tidak beriman.*

Ayat diatas menjelaskan tentang perintah Allah untuk memperhatikan segala kejadian di langit dan di bumi dengan mata kepala dan akal. Manusia diperintah untuk merenungkan kebesaran Allah seperti menghidupkan bumi yang mati, air hujan yang turun ke bumi dan menumbuhkan tanaman dan pepohonan dengan buah-buahan yang beraneka ragam warna rasanya, itu semua memberi manfaat yang tidak sedikit bagi manusia. Hal tersebut merupakan tanda tanda kekuasaan Allah bagi orang yang mau berfikir (Kemenag, 2021). Salah satu yang dapat dilakukan untuk memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah yaitu dengan melakukan penelitian yang hasilnya dapat bermanfaat bagi manusia. Penelitian yang dapat dilakukan salah satunya uji *in silico* untuk mengetahui khasiat obat pada suatu tumbuhan. Kita sebagai manusia harus memaksimalkan apa yang telah dimiliki untuk mengembangkan pengetahuan sehingga didapatkan obat untuk suatu penyakit.

## BAB VI

### PENUTUP

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang berpotensi sebagai antineuroinflamasi untuk mengatasi penyakit Parkinson terhadap TLR2 (3A7B) dan ER $\alpha$  (1A52) secara *in silico* dengan *molecular docking* sebagai berikut:

1. Terdapat enam senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang diprediksi bersifat antagonis terhadap TLR2 yaitu valinol, 3,3'-[(1E)-3- Ethyl-1- triazene -1,3 -diyl] bis (4- methoxy- 1,2,5-oxadiazole), phenprobamate, propazone, tetradecasphinganine dan 2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose.
2. Terdapat enam senyawa hasil *metabolite profiling* fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* yang diprediksi bersifat agonis terhadap ER $\alpha$  yaitu 11-aminoundecanoic acid, tetradecasphinganine, 1,1'-(Decylimino)di(2-propanol), phytosphingosine, (2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol, 3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol dan kaempferol.

#### 6.2 Saran

Berdasarkan penelitian prediksi aktivitas antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun *Marsilea crenata* secara *in silico* peneliti memberikan saran yaitu penelitian

ini dilakukan secara *in silico* yang bertujuan sebagai prediksi awal, sangat perlu dilakukan penelitian *in vitro* dan *in vivo* dalam skala laboratorium agar dapat dikembangkan menjadi sebuah produk herbal yang bermanfaat bagi masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Accelrys Enterprise Platform. 2005. *Introduction to the Discovery Studio Visualizer*. San Diego, California, U. S. A: Accelrys Software Inc.
- Afriastini, J.J., 2003. *Marsilea crenata C. Presl*. In: de Winter, W.P. & Amaroso, V.B. (Editors). *Plant Resources of South-East Asia No 15(2). Cryptogams: ferns and fern allies*. Bogor: LIPI.
- Agil, M., Kusumawati, I., dan Purwitasari, N. 2017. Phenotypic Variation Profile of *Marsilea crenata* Presl. Cultivated in Water and in the Soil. *Journal of Botany*. 7232171: 1-6.
- Agil, M., Laswati, H., Kuncoro, H., & Ma'arif, B. 2020. In silico analysis of phytochemical compounds in ethyl acetate fraction of semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) leaves as neuroprotective agent. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(8), 3745-3752.
- Agustina. W., Susanti, E., Yunita, P. N., Yamtinah, S. 2018. *Modul Chemoffice*. Surakarta : Program Studi Pendidikan Kimia Fakultas Kegutruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Sebelas Maret.
- Allredge, B.K., Corelli, R.L., Ernst, M.E., Guglielmo, B.J., Jacobson, P.A., Williams, B.R. 2013. *Applied Therapeutics*. PA: Lippincot Williams dan Wilkins.
- Amran, R., Abadi, A., Theodorus, T., & Widiastuti, E. 2012. Phytoestrogen genistein and black cohosh and marker of bmd in menopausal women. *Media Medika Indonesiana*, 46(2), 132-137.
- Asl, S. Z., Khaksari, M., Khachki, A. S., Shahrokhi, N and Nourizade, S. 2013. Contribution of estrogen receptors alpha and beta in the brain response to traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 119:353-361.
- Bakrie, M. 2018. Terapi Nikotin pada Rokok terhadap Penyakit Parkinson. *Jurnal Redoks*, 1(1).
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 46(W1), W257-W263.
- Baraka, A. M., Korish, A. A., Soliman, G. A., & Kamal, H. 2011. The possible role of estrogen and selective estrogen receptor modulators in a rat model of Parkinson's disease. *Life sciences*, 88(19-20), 879-885.
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. 2019. Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197.  
<https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>

- Bertram, L dan Rudolph, E. T. 2005. The Genetic Epidemiology of Neurodegenerative Disease. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Block, M. L., Zecca, L dan Hong, Jau-Shyong. 2007. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews. Neuroscience*. Vol 8.
- Borrello, S., Nicolò, C., Delogu, G., Pandolfi, F., & Ria, F. 2011. TLR2: A Crossroads between Infections and Autoimmunity?. *International journal of immunopathology and pharmacology*. Vol 24(3): 549–556.
- Boué, S. M., Wiese, T. E., Nehls, S., Burow, M. E., Elliott, S., Carter-Wientjes, C. H., Shih, B. Y., McLachlan, J. A. & Cleveland, T. E. 2003. Evaluation of the estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(8), 2193-2199.
- Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive. *Protein Crystallography*, 627-641.
- Careaga, M., Water, J. V. D., dan Ashwood, P. 2010. Immune Dysfunction in Autism: A Pathway to Treatment. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. Vol. 7, hal 283-292.
- Cario, E. 2008. Barrier-Protective Function of Intestinal Epithelial Toll-Like Receptor 2. *Mucosal Immunology*. Vol 1(1).
- Cersosimo, G., Eduardo, M., Benarroch, E. 2015. Estrogen Actions In The Nervous System. *Neurology*. Vol 85.
- Chagas, C.M., Moss, S. and Alisaraiea, L., 2018. Drug Metabolites and Their Effects on The Development of Adverse Reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 549: pp.133–149
- Chamniansawat A,S., Chongthammakun, S. 2015. Inhibition of Hippocampal Estrogen Synthesis By Reactive Microglia Leads to Downregulation of Synaptic Protein Expression. *Neurotoxicology*. 46. 25—34.
- Chander S, Tang C-R, Al-Maqtari HM, Jamalis J,Penta A, Ben Hadda T, et al. 2017. Synthesis and study of antiHIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorganic Chemistry*. Vol 72: 74-9.
- Chen, S.L., Yu, H., Luo, H.M., Wu, Q., Li, C.F., Steinmetz, A., 2016, Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chin Med*, 11 (37).
- Cherry, J., Olschowka, J., and O'banion, K. 2014. Neuroinflammation and M2 Microglia: The Good, The Bad. And The Inflamed. *J Neuroinflamm*. Vol 11(98). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-98>



- Cui, J., Shen, Y, Li, R. 2013. Estrogen Synthesis and Signaling Pathways during Ageing: From Periphery to Brain. *Trends Mol Med.* 19(3).
- D, Farfara., V. Lifshitz., D, Frenkel. 2008. Neuroprotective and neurotoxic properties of glial cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J.Cell Mol. Med.* 12(3), 762-780.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2017 SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports.* Vol 7 (42717).
- Dinata, D. I. (2014). Pengaruh Aktivitas Senyawa Flavonoid Yangterdapat Dalam Madu Terhadap Reseptor H4R Sebagai Antiinflamasi. *JURNAL FARMASI GALENIKA*, 1(02).
- Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R., & Preissner, R. (2014). ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic acids research*, 42(W1), W53-W58.
- Dzamko, N., Gysbers, A., Perera, G., Bahar, A., Shankar, A., Gao, J., Fu, Y. H., & Halliday, G. M. 2017. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta neuropathologica*, 133(2), 303-319.
- El-Din, H. M. A., Loutfy, S. A., Fathy, N., Elberry, M.H, Mayla, A.M., Kassem, S. dan Naqvi, A. 2016. Molecular docking based screening of compounds against VP40 from Ebola virus. *Bioinformation.* Volume 12, Nomor 3: 192-196.
- Ellis D, dan Bennett, D., L., H. 2013. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia*, 111 (1): 26—37.
- Eyo, U. B dan Long-JunWu. 2013. Bidirectional Microglia-Neuron Communication in the Healthy Brain. *Neural plasticity.*
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. 2019. Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83-89
- Filiano, A. J., Gadani, S. P., dan Kipnis, J. 2015. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res.* 1617. 18-27
- Gilmore, J. H., Fredrik, J. L., Vadlamudi S, Lauder, J. M. 2004. Prematal Infection and Risk for Schizophrenia: IL-1 beta, IL-6, and TNFalpha Inhibit Cortical Neuron Dendrite Development. *Neuropsychopharmacology*, 29; 1221-1229.
- Glowacki, E. D., Vladu, M. I., Bauer, S. 2013. Hydrogen Bonds in Molecular Solids from Biological Systems to Organic Electronics. *Journal Mater. Chem. B.* 1,31,3742-3753.
- Hairunisa, I., Normaidah, N., Ressaydy, S. S., & Azhari, F. 2019. Identifikasi Dan Molecular Docking Komponen Utama Minyak Kulit Buah Jeruk Nipis Sebagai Agen Antikanker. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(2), 314-322.

- Hanwel, M. D., Donald E Curtis, D. E., David C Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Eva Zurek, E and Hutchison, G. R. 2012. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*. Vol 4 (7).
- Hardjono, S. 2013. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. 2(1). 1.
- Hidayati, R. K., Fida, R., dan Yuni, S. R. 2017. Profil Protein Semanggi Air (*Marsilea crenata*) yang ditanam pada Kombinasi Media Tanam Lumpur Lapindo dan Tanah Alfisol. *LenteraBio*. Vol 6(1).
- Husni A, Suryamiharja A, Ahmad B, dan Purwasamatra D. 2013. *Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya*. Depok: PERDOSSI.
- Hwang, S. Y., Shin, J. H., Hwang, J. S., Kim, S. Y., Shin, J. A., Oh, E. S., et al. 2010. Glucosamine Exerts A Neuroprotective Effect Via Suppression of Inflammation in Rat Brain Ischemia/Reperfusion Injury. *Glia*. Vol 58(15), 1881–1892. <https://doi.org/10.1002/glia.21058>
- Ihwan, Asabri, M.Y. dan Khumaidi, A. 2018. Uji Toksisitas Akut dan Letal Dose (LD50) Ekstrak Etanol Daun Pepolo (*Bischofia javanica* Blume) Pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *Journal of Science and Technology*. Volume 7(1): 110- 116.
- Indian Institute on Technology Bombay. 2015. *Experiment-12 : Molecular Docking*. Mumbay : IIT Bombay.
- Jantarantnotai A,N., Utaisincharoen B,P., Sanvarinda A,P., Thampithak C,A., Sanvarinda, Y. 2013. Phytoestrogens Mediated Anti-Inflammatory Effect Through Suppression Of IRF-I and PSTAT 1 Expressions in Lipopolysaccharide-Activated Microglia. *International Immunopharmacology*. 17 : 483—488.
- Jensen, F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry, 2nd Ed*. Denmark : Odense. 415-416.
- John, C. M. & Brust, M. D. 2007. *Current Diagnosis & Treatment in Neurology*. McGraw-Hill Professional.
- Katzung, Bertram G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*. Jakarta : EGC
- Kementrian Agama Republik Indonesia. 2021. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Jakarta: Adhi Aksara Abadi Indonesia.
- Kesuma, D., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. 2018. uji in silico aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa turunan N-(Benzoil)-N'Feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, Vol. 3 No. 1.

- Kettenmann dan Verkhratsky. 2013. *Neurosciences in The 21st Century*. Singapore : Springer Science+Business Media
- Khaksari, M., Soltani, Z., Shahrokhi, N., Moshtaghi, G., Asadikaram, G. 2011. The role of estrogen and progesterone, administered alone and in combination, in modulating cytokine concentration following traumatic brain injury. *Can J Physiol Pharmacol*. 89:31—40.
- Khalid, A. B., and Krum, S. A. 2016. *Estrogen Receptors Alpha and Beta In Bone*. Volume 87: 130-135.
- Kim, C., Cho, E. D., Kim, H. K., You, S., Lee, H. J., Hwang, D., & Lee, S. J. 2014.  $\beta$ 1-integrin-dependent migration of microglia in response to neuron-released  $\alpha$ -synuclein. *Experimental & molecular medicine*, 46(4), e91-e91.
- Kovacs, G. G. 2014. Current Concepts of Neurodegenerative Diseases. *Emj Neurol*. 1:78-86.
- Kovacs, G. G. 2016. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning Towards Precision Medicine. *Int. J Mol. Sci*. 17, 189.
- Lajnah Pentashih al Qur'an. 2009. *Tafsir al Qur'an tematik: kesehatan dalam perspektif Al-Quran*. Jakarta: Lajnah pentashihan Al-Qur'an
- Lee, W.L., Tsui, K.H., Seow, K.M., Cheng, M.H., Su, W.H., Chen, C.P., Wang, P.H., 2013, Hormone therapy for postmenopausal women-An unanswered issue. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2: 13– 17.
- Lewis, D. K., Johnson, A. B., Stohlgren, S., Harms, A., Sohrabji, F. 2008. Effects of estrogen receptor agonists on regulation of the inflammatory response in astrocytes from young adult and middle-aged female rats. *J Neuroimmunol*. 195:47—59.
- Lewis, P. A., & Spillane, J. E. 2018. *Neurodegenerative disease 1st edition*. Cambridge: Academic Press; p. 83-121.
- Lipinski, Franco L., Beryl W. D., Paul J. F. 1997. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility And Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol 23, Issues 1– 3.
- Lipinski, CA., Lombardo, F., Dominy, BW., Feeney, PJ. 2001, Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* Volume 46, Nomor 1–3: 3–26
- Ma'arif, B., Agil, M., and Laswati, H. 2016. Phytochemical Assessment on N-Hexane Extract and Fractions of *Marsilea crenata* Presl. Leaves Through GC-MS. *Traditional Medicine Journal*. Vol 21(2): 77-85.

- Makatita, F. A. 2020. Riset In Silico Dalam Pengembangan Sains Di Bidang Pendidikan, Studi Kasus: Analisis Potensi Cendana Sebagai Agen Anti-Aging. *Jurnal ABDI (Sosial, Budaya Dan Sains)*, 2(1).
- Marotta, N. P., Lin, Y. H., Lewis, Y. E., Ambroso, M. R., Zaro, B. W., Roth, M. T., Arnold, D. B., Langen, R. & Pratt, M. R. 2015. O-GlcNAc modification blocks the aggregation and toxicity of the Parkinson's disease associated protein  $\alpha$ -synuclein. *Nature chemistry*, 7(11), 913.
- Megawati, I. A. 2015. Uji Toksisitas Deterjen Terhadap Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*). *Skripsi*. Tanjungpinang : FKIP UMRAH. 1-10.
- Meily, A., & Purwanto, A. 2021. Studi Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Daun Tabat Barito (*Ficus deltoidea Jack*) Dalam Menghambat Enzim Tirosinase: Molecular Docking Study Of Flavonoid Compounds In Tabat Barito Leaves (*Ficus deltoidea Jack*) For Inhibiting Tyrosinase Enzyme. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(1), 25-34.
- Miller, L.R dan Salil, K.D. 2007. *Review Article : Cigarette Smoking and Parkinson's Disease*. USA : EXCLI Journal.
- Mirza, D, M. 2019. Studi In Silico dan In Vitro Aktivitas Antineuroinflamasi Ekstrak Etanol 96% Daun Marsilea crenata C. Presl. *Skripsi*. Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Morales, I., Guzman-Martinez, L., Cerda-Troncoso, C., Farias, G. A., and Maccioni, R.B. 2014. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front. Cell. Neurosci.* 8:112.
- Mukesh, B., dan Rakesh, K., 2011. Molecular Docking: A Review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy.* 2, 1746–1751.
- Muttaqin, F. Z., Ismail, H., & Hubbi, N. M. 2019. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *J of Pharmacoscript*, 2(1).
- Newson, L. 2018. Menopause and cardiovascular disease. *Post reproductive health* ;24:44-9.
- Nurmianti, L dan Gusmarwani, S. R. 2020. Penentuan *Lethal Dose* 50% (LD<sub>50</sub>) Pestisida Nabati dari Campuran Buah Bintaro, Sereh, Bawang Putih, Lengkuas. *Jurnal Inovasi Proses*. Vol 5(1).
- Pandia, Dhayu Mart Hindrasyah, Wibriansyah, Akbar, Widya Pratiwi, Akhmad Fajrin Priadinata, dan Wening Sari. 2011. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*) Kalimantan pada Mencit (*Mus musculus*) Swiss. *Majalah Kesehatan PharmaMedika*. Vol 3(1).

- Poluzzi, E., C. Piccinni, E. Raschi, et al. 2014, Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current medicinal chemistry*. 21(4), 417-436.
- Pramita, R. D. 2017. *Prinsip dasar farmakologi*. Bali : Bagian/Smf Anestesiologi Dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Proverawati, A. & Sulistyawati, E. 2010. *Menopause dan sindrom premenopause*. Yogyakarta: Muha Medika.
- Putri, C. F., & Bachtiar, E. W. 2020. Porphyromonas Gingivalis Dan Patogenesis Disfungsi Kognitif: Analisis Peran Sitokin Neuroinflamasi. *Cakradonya Dental Journal*. 12(1), 15–23.  
<https://doi.org/10.24815/cdj.v12i1.17068>
- Ramesh, G. 2014. Novel Therapeutic Targets in Neuroinflammation and Neuropathic Pain. *Inflammation & Cell Signaling*;1: e111.
- Rettberg, J. R., Yao, J., Brinton, R. D. 2013. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 35: 8-30.
- Riaz, N., Shahbaz, A.Kalssom, S. 2018. Ligand Based Pharmacophore Model Development for the Identification of Novel Anti-Psychotic Drugs. *International Journal of Applied Science - Research and Review*. Volume 5, Nomor 2: 1-10.
- Rizal, Syaiful. 2020. Manfaat Alam dan Tumbuhan “Sumber Belajar Anak” dalam Perspektif Islam. *Jurnal Pendidikan Anak Usia Dini*, Vol. 1 No. 2.
- Saleh, N. J., & Soediro, M. 2017. Serbuk Semanggi Sebagai Minuman Herbal. *Teknobuga. Jurnal Teknologi Busana dan Boga*, 4(1), 24-29.
- Salmasfattah, N. 2019. Aktivitas antineuroinflamasi fraksi etil asetat daun Semanggi (*Marsilea crenata* C. Presl) secara In Vitro pada sel mikroglia HMC3. *Skripsi*. Malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16-20.
- Setiyani, H., & Ayu, S. M. 2019. Hubungan Tingkat Pendidikan, Pendapatan Dan Dukungan Keluarga Dengan Kecemasan Pada Wanita Menopause Di Desa Jobohan, Bokoharjo, Sleman 2016. *Medika Respati: Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 14(2), 105–116. <https://doi.org/10.35842/mr.v14i2.179>.
- Shofi, Muh. 2021. Studi *In Silico* Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *Jurnal Sintesis*. Vol 2(1)
- Slone, E. 1994. *Anatomy and Physiology*. Jakarta : EGC

- Speroff, L., Fritz, M. A. 2005. *Menopause and the Perimenopausal Transition*. New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Sudarwati, T. P. L. (2015). Uji Biodegradasi 17 $\beta$ -Estradiol Oleh Bakteri Hasil Isolasi Dari Kali Surabaya. *Tesis*. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Sugiritama, I. W., & Adiputra, I. N. 2019. Potensi Antosianin Dalam Manajemen Menopause. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 8(1), 158–166.
- Suharna. 2012. Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase. *Skripsi*. Makassar: UIN Alauddin.
- Sliwoski, G. , Kothiwale, S. , Meiler, J. , Lowe, E. W. Jr. 2014. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacol Rev*. 66:334-395.
- Suzumura, A. 2013. Neuron-Microglia Interaction in Neuroinflammation. *Current Protein and Peptide Science*. Vol. 14. 16-20.
- Syahputra, G., Ambarsari, Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 1,2-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*,10,55-56.
- Terhorst, D., Kalali, B. N., Ollert, M., Ring, J., & Mempel, M. 2010. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *American journal of clinical dermatology*. 11(1), 1-10.
- Tim Penyusun Tafsir Ilmi. 2011. *Tafsir Ilmi : Tumbuhan dalam Perspektif Al-Qur'an dan Sains Jilid 4*. Jakarta : Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Trisunuwati, P. 2017. Efficacy of Water Clover (*Marsilea crenata*) Extract Against Blood Estrogen Progesterone Balance, Blood Calcium Levels and Impact on Dense of Bone Tissue of Rat (*Rattus novergicus*). *Research Journal Of Life Science*. Vol. 04 (1).
- Trott, O. & Olson, A. 2010. AutoDock vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem*. 31: 455-461.
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 124(8), 901-905.
- Verkhatsky dan Parpura. 2014. Neurological and Psychiatric Disorder as a Neuroglial Failure. *National Institutes of Health*. No. 116 (2).
- Villa, A., Vegeto, E., Poletti, A., Maggi, A. 2016. Esterogens, Neuroinflammation and Neurogeneration. *Endocrine Society*.
- Wadood, A., Ahmed, N., Shah, L., Ahmad, A., Hassan, H., Shams, S. 2013. In Silico Drug Design: An Approach Which Revolutionarised the Drug Discovery Process. *OA Drug Design and Delivery*. 1 (1).

- Wang, J., Hou, Y., Zhang, L., Liu, M., Zhao, J., Zhang, Z., Ma, Y., & Hou, W. 2021. Estrogen Attenuates Traumatic Brain Injury by Inhibiting the Activation of Microglia and Astrocyte-Mediated Neuroinflammatory Responses. *Molecular Neurobiology*. 58(3), 1052–1061. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02171-2>
- Wang, Q. M. , Luo, A. Z. dan Kong, X. 2014. Neuroinflammation and Autism. *N A J Med Sci*, 7(3):118-112.
- Warren.C.O, et al. 2011. *Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features*. UK: Blackwell Publishing Ltd. p:1
- Weininger, D. 1988. SMILES, a Chemical Language and Information System. 1. Introduction to Methodology and Encoding Rules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, pp. 31-36.
- WHO. 2004. *Low birthweight: country, regional and global estimates*. Geneva: World Health Organization
- Widhyastuti N., 2010. *Purifikasi N-asetil-D-glukosamina hasil sintesa secara enzimatis untuk bahan obat dan pangan fungsional*. Laporan Riset Dasar. Pusat Penelitian Biologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia.
- Widyastuti, M. D., Noviyanti, N. K. M., Sanjaya, I. K. N. S., & Susanti, N. M. P. 2020. Aktivitas Antihiperpigmentasi Likopen Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 14(2), 107. <https://doi.org/10.24843/jchem.2020.v14.i02.p01>
- Wirasuta dan Niruri. 2006. *Toksikologi Umum*. Bandung: Universitas Udayana.
- Yadav, S. K., Prakash, J., Chouhan, S., Westfall, S., Verma, M., Singh, T. D., & Singh, S. P. 2014. Comparison of the neuroprotective potential of *Mucuna pruriens* seed extract with estrogen in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced PD mice model. *Neurochemistry international*, 65, 1-13.

## LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1 Senyawa Hasil *metabolite profiling* UPLC-QTOF-MS/MS Fraksi Etil Asetat Daun *Marsilea crenata*

No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
1	1.192	0.0818	103.099	103.1	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO	Valinol
2	1.371	0.1952	269.087	269.087	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)
3	1.729	1.1187	201.173	201.173	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	11-Aminoundecanoic acid
4	1.95	0.2406	301.189	301.189	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>	Megalanthoine
5	3.204	0.0911	267.147	267.147	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	Diethofencarb
6	3.278	0.045	192.09	192.09	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	N,N'-1,4-Phenylenediacetamide
7	3.795	0.0499	258.108	258.108	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	2,2'-[(6-Amino-5-nitro-2,4-pyrimidinediyl)diimino]diethanol
8	3.879	0.0847	179.094	179.095	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Phenprobamate
9	3.995	0.7645	315.204	215.205	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine
10	4.3	0.0459	266.105	266.105	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	3-(4-Carbamimidoyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid
11	4.437	0.142	266.106	266.106	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> S	N,N,N'-Trimethyl-6-[3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine
12	4.69	0.0553	410.191	410.19	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	1,4-Dihexopyranosylpiperazine
13	4.869	0.0417	315.183	315.184	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	Dopamantine
14	5.016	0.1147	598.384	598.383	C <sub>31</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	2-Methyl-2-propanyl 5-hydroxy-4-({N-[(7-hydroxy-2,2-dipentyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl]threonyl} amino)pentanoate
15	5.111	0.1061	314.127	314.127	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	DMCM



No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
16	5.248	0.133	247.157	247.157	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	Naxagolide
17	5.332	0.4522	219.162	219.162	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO	2-(Cyclohexylamino)-1-phenylethanol
18	5.469	0.4767	261.173	261.173	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	Serratidine
19	5.607	0.5662	185.105	185.105	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	PROPAZONE
20	5.911	0.3008	308.078	308.078	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> Cl	N-Ethyl-N-(2-thienylmethyl)-L-methioninamide hydrochloride
21	6.028	0.0215	199.12	199.121	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	2-Methyl-2-propanyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate
22	6.123	0.0347	383.194	383.194	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub>	1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol (2E)-2-butenedioate (1:1)
23	7.123	7.6852	264.09	264.09	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Perlolirine
24	7.819	0.022	712.414	712.415	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>	N,N'-[1,2-Ethanedylbis(oxy-2,1-ethanedyl)]di(1-octanaminium) bis(3,4,5-trihydroxybenzoate)
25	8.272	0.1194	245.235	245.236	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	Tetradecasphinganine
26	8.419	0.0359	289.262	289.262	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	C16 phytosphingosine
27	8.914	0.9054	352.179	352.179	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Akuammigine
28	9.114	0.7101	354.194	354.194	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Yohimbine
29	9.61	0.113	280.085	280.085	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(1-Oxo-4-phenyl-2(1H)-phthalazinyl)acetic acid
30	9.884	5.5465	273.267	273.267	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub>	1,1'-(Decylimino)di(2-propanol)
31	9.968	2.4905	317.293	317.293	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	Phytosphingosine
32	10.642	37.9856	287.282	287.283	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol
33	11.222	0.8767	227.261	227.261	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N	Pentadecylamine

No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
34	11.401	0.751	301.298	301.298	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>	Safingol
35	12.18	22.7268	315.314	315.314	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol
36	12.771	0.0677	436.254	436.255	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	N'-[4,6-Di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-methyl-2-(4-morpholinyl)propanehydrazide
37	13.929	0.2462	292.204	292.204	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Gloeolactone
38	15.162	0.0819	457.371	457.371	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N	3a,5b-Dimethyl-3-(6-methyl-2-heptanyl)-1,2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,14,14a,14b-tetradecahydrocyclopenta[5,6]naphtho[1,2-c]carbazole
39	15.499	0.8777	390.277	390.278	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	Diocetyl phthalate
40	15.741	1.6538	337.334	337.335	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> NO	Erucamide
41	16.478	0.2158	363.35	363.35	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> NO	(2E,4E)-N-Isobutyl-2,4-icosadienamide
42	16.816	0.7541	439.402	439.403	C <sub>27</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>3</sub>	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny] stearate
43	1.171	0.2261	235.142	235.142	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose
44	1.255	0.7089	359.099	359.099	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>11</sub> O	3,4,5-Tri(1,2,4-triazin-3-yl)-2-pyridinecarboxamide
45	1.592	0.0023	78.0138	78.014	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	Dimethylsulfoxide (DMSO)
46	1.75	0.2097	122.048	122.048	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	Picolinamide
47	1.929	0.221	354.095	354.095	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	Chlorogenic acid
48	3.225	0.8642	359.1	359.101	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>	Clovamide
49	3.837	0.4041	343.106	343.106	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	Deoxyclovamide
50	4.058	0.0192	302.127	302.127	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-pyridinylmethyl)benzamide

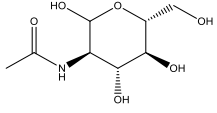
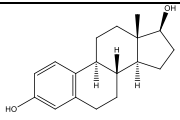
No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
51	4.332	1.9637	205.074	205.074	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	7-methoxy-4-(aminomethyl)coumarin
52	4.616	1.3487	464.095	464.095	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	6-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-phenylbutyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one
53	4.753	0.1631	534.101	534.101	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>14</sub>	luteolin 7-O-(6-O-malonyl-β-D-glucoside)
54	4.953	0.9307	286.048	286.048	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Kaempferol
55	5.069	0.456	506.107	506.107	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,5-bis(4-nitrophenyl)dihydro-2H-pyrrolo[3,4-d][1,2]oxazole-4,6(3H,5H)-dione
56	5.944	0.1838	387.128	387.128	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	1,3,5-Trinitro-2,4,6-tripropoxybenzene
57	6.986	1.8477	308.077	308.077	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	1-[1-(4-Nitrophenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-1H-benzotriazole
58	7.198	0.0587	594.139	594.139	C <sub>31</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>	4,18-Dimethoxy-24,25-dinitro-1,21-diazahexacyclo[19.6.1.13,7.19,13.115,19.022,27]hentriacont-3(31),4,6,9(30),10,12,15(29),16,18,22,24,26-dodecaene-8,14,28-trione
59	7.344	4.7173	264.089	264.089	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> Cl	2-Chloro-4-(1H-imidazol-1-yl)-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazine
60	7.702	0.2084	345.255	245.255	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> OCl	2-Ethyl-N-{[1-(4-methyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]methyl}butanamide hydrochloride
61	7.882	0.0839	289.205	289.204	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	Alfedrine
62	8.177	0.144	323.189	323.189	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	Piperidolate
63	8.598	0.0522	354.154	354.154	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	ASPIRIN ARGININE

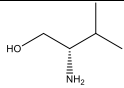
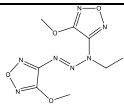
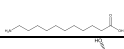
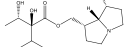
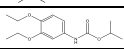
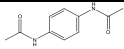
No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
64	8.956	0.175	408.211	408.211	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	2,2-Dimethyl-4,13-dioxo-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oic acid
65	9.114	0.0498	180.115	180.115	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Jasmolone
66	9.493	0.0766	368.178	368.178	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	CB-13
67	9.631	0.0882	294.185	294.185	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>	4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinecarboximidamide
68	9.831	0.5039	336.11	336.11	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	Asparaginylcysteinylthreonine
69	10.347	0.1653	306.1	306.1	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	L-γ-Glutamyl-L-cysteinylglycinamide
70	10.568	0.0232	595.304	595.304	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	(3S,6S,9S,21aS)-16-Allyl-3-[(2S)-2-butanyl]-8,9-dimethyl-6-[2-(methylsulfanyl)ethyl]dodecahydropyrrolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]oxapentaazacyclononadecine-1,4,7,10,14,17(11H,16H)-hexone
71	10.663	0.0546	508.259	508.259	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	8-[(4-Benzyl-1-piperazinyl)methyl]-1,3-dimethyl-7-(1-naphthylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione
72	11.559	0.0564	335.282	335.283	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	4-(Dodecylamino)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
73	12.054	3.5471	495.356	495.356	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>6</sub>	(4E)-2-[2-(1H-[1,3]Oxazolo[3,4-c][1,3]oxazol-7a(7H)-ylmethoxy)-2-oxoethyl]-4-icosenoic acid
74	12.212	0.9536	531.341	531.341	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>	(3R,4S,6S,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[[2S,3R,4S,6S)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-

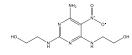
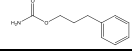
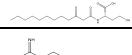
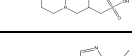
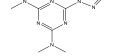
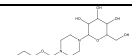
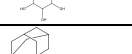
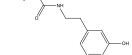
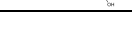
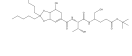
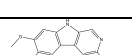
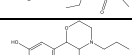
No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
						yl]oxy}-14-ethyl-4,12,13-trihydroxy-3,9,11,13-tetramethyloxacyclotetradecane-2,10-dione
75	12.538	1.2755	495.333	495.332	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	8-Methyl-3-[(2-methyl-1-[1-(2-methyl-2-butanyl)-1H-tetrazol-5-yl]propyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)methyl]-2(1H)-quinolinone
76	12.929	4.6336	497.372	497.372	C <sub>28</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>	(2R)-2-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-[(1E)-1-tetradecen-1-yl]-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[(2-methyl-2-propanyl)oxy]carbonyl]amino)ethyl acetate
77	13.613	13.4488	473.372	473.372	C <sub>26</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>	Octadecyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside
78	14.045	5.7859	499.388	499.387	C <sub>28</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>6</sub>	Ethyl (3R)-3-(6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(pentadecylamino)propanoate
79	14.645	1.6707	833.534	833.534	C <sub>52</sub> H <sub>71</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	Methyl N-[[4'-(4-[(dioctylamino)methyl]-6-[4-hydroxymethyl]phenyl)-1,3-dioxan-2-yl]-2-biphenyl]methyl]carbamoyl]phenylalaninate
80	14.92	0.7849	550.418	550.418	C <sub>40</sub> H <sub>54</sub> O	Echinenone
81	15.162	1.2703	606.247	606.247	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>	Trigonosin B
82	16.036	2.1341	620.303	620.303	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>8</sub>	N <sup>2</sup> -(2-Aminoethyl)-N-(2-[(2-amino-2-oxoethyl][(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)acetyl]amino)ethyl)-N <sup>2</sup> -

No	Rt	% Area	Measured Mass	Calculated Mass	Molecular Formula	Proposed Metabolite
						[(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)acetyl]-D-lysineamide
83	16.974	9.6813	592.267	592.267	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	Scortechinone F
84	17.406	4.7187	592.269	592.269	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Pheophorbide A

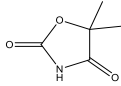
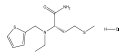
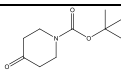
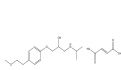
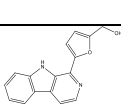

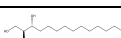
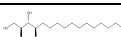
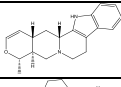
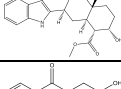
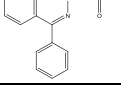
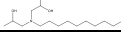
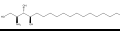
**Lampiran 2** Hasil prediksi sifat fisikokimia *native ligand* dan senyawa hasil *metabolite profiling* dengan SwissADME


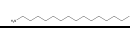


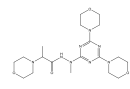
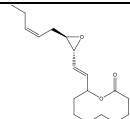
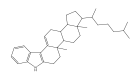
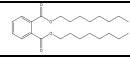
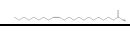
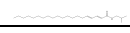

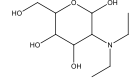
<i>Native Ligand</i>	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
<i>N-acetyl-D-glucosamine</i>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>		221.21	6	5	119.25	-1.69	Low	Yes
17β-Estradiol	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>		271.38	2	2	40.46	3.40	High	Yes

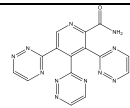
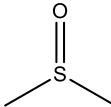
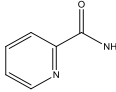
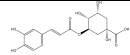
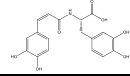
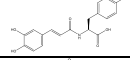
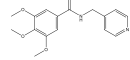
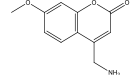
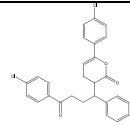

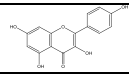
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
1	A1	Valinol	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO		103.16	2	2	46.25	0.28	High	Yes
2	A2	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diy]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>		269.22	10	0	124.26	1.38	High	Yes
3	A3	11-Aminoundecanoic acid	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>		201.31	3	2	63.32	1.62	High	Yes
4	A4	Megalanthonine	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>		301.38	6	3	90.23	0.55	High	Yes
5	A5	Diethofencarb	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>		267.32	4	1	56.79	2.75	High	Yes
6	A6	N,N'-1,4-Phenylenediacetamide	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		192.21	2	2	58.20	0.91	High	Yes

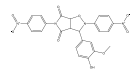
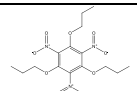
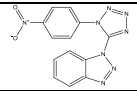
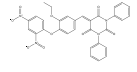
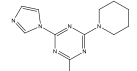
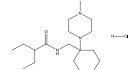
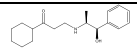
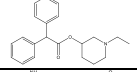
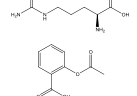
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
7	A7	2,2'-[(6-Amino-5-nitro-2,4-pyrimidinediyl)diimino]diethanol	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>		258.23	6	5	162.14	-1.04	Low	Yes
8	A8	Phenprobamate	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>		179.22	2	1	52.32	1.80	High	Yes
9	A9	N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>		315.41	5	3	103.70	2.19	High	Yes
10	A10	3-(4-Carbamimidoyl-1-piperaziny)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S		266.32	6	4	139.33	-2.17	Low	Yes
11	A11	N,N,N'-Trimethyl-6-[3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> S		266.33	5	1	109.95	0.75	High	Yes
12	A12	1,4-Dihexopyranosylpiperazine	C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>		410.42	12	8	186.78	-3.73	Low	No
13	A13	Dopamantine	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>		315.41	3	3	69.56	3.03	High	Yes
14	A14	2-Methyl-2-propanyl 5-hydroxy-4-({N-[(7-hydroxy-2,2-dipentyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl]threonyl}amino)pentanoate	C <sub>31</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>		598.77	9	5	163.65	3.10	Low	No
15	A15	DMCM	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		314.34	5	1	73.44	2.82	High	Yes
16	A16	Naxagolide	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>		247.33	3	1	32.70	2.26	High	Yes
17	A17	2-(Cyclohexylamino)-1-phenylethanol	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO		219.32	2	2	32.26	2.56	High	Yes
18	A18	Serratidine	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>		261.36	3	1	40.54	1.72	High	Yes


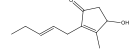
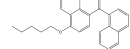
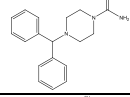
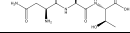
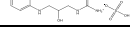
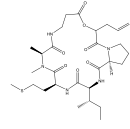
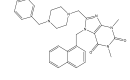




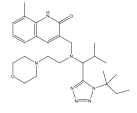
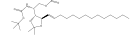
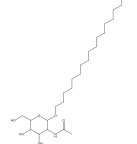

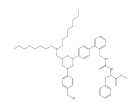
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
19	A19	Propazone	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>		129.11	3	1	55.40	0.22	High	Yes
20	A20	N-Ethyl-N-(2-thienylmethyl)-L-methioninamide hydrochloride	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> C 1		308.89	2	1	99.87	1.96	High	Yes
21	A21	2-Methyl-2-propanyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>		199.25	3	0	46.61	1.19	High	Yes
22	A22	1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol (2E)-2-butenedioate (1:1)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub>		383.44	8	4	125.32	1.49	High	Yes
23	A23	Perlolryrine	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		264.28	3	2	62.05	2.55	High	Yes
24	A24	N,N'-[1,2-Ethanediy]bis(oxy-2,1-ethanediy)]di(1-octanaminium) bis(3,4,5-trihydroxybenzoate)	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>		712.87	12	8	253.32	1.89	Low	No
25	A25	Tetradecasphinganine	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>		245.40	3	3	66.48	2.92	High	Yes
26	A26	C16 phytosphingosine	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>		289.45	4	4	86.71	2.87	High	Yes
27	A27	Akuammigine	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		352.43	4	1	54.56	2.66	High	Yes
28	A28	Yohimbine	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		354.44	4	2	65.56	2.51	High	Yes
29	A29	(1-Oxo-4-phenyl-2(1H)-phthalazinyl)aceticacid	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		280.28	4	1	72.19	2.19	High	Yes
30	A30	1,1'-(Decylimino)di(2-propanol)	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub>		273.45	3	2	43.70	3.58	High	Yes
31	A31	Phytosphingosine	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>		317.51	4	4	86.71	3.60	High	Yes

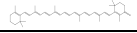
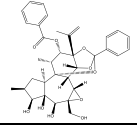
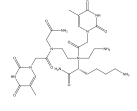
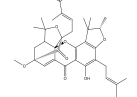
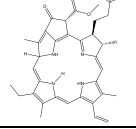
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
32	A32	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>		287.48	3	3	66.48	4.08	High	Yes
33	A33	Pentadecylamine	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N		227.43	1	1	26.02	4.21	High	Yes
34	A34	Safingol	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>		301.51	3	3	66.48	4.43	High	Yes
35	A35	3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>		315.53	3	3	52.49	4.81	High	Yes
36	A36	N'-[4,6-Di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-methyl-2-(4-morpholinyl)propanehydrazide	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>		436.51	8	1	108.42	-0.13	Low	Yes
37	A37	Gloeolactone	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>		292.41	3	0	38.83	4.09	High	Yes
38	A38	3a,5b-Dimethyl-3-(6-methyl-2-heptyl)-1,2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,14,14a,14b-tetradecahydrocyclopenta[5,6]naphtho[1,2-c]carbazole	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N		457.73	0	1	15.79	8.25	Low	Yes
39	A39	Diocetyl phthalate	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>		390.56	4	0	52.60	6.30	High	Yes
40	A40	Erucamide	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> NO		337.58	1	1	43.09	6.76	Low	Yes
41	A41	(2E,4E)-N-Isobutyl-2,4-icosadienamide	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> NO		363.62	1	1	29.10	7.27	Low	Yes
42	A42	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl stearate	C <sub>27</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>3</sub>		439.71	4	1	49.77	7.37	Low	Yes
43	A43	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>		235.28	6	4	93.39	-0.94	High	Yes

No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
44	A44	3,4,5-Tri(1,2,4-triazin-3-yl)-2-pyridinecarboxamide	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>11</sub> O		359.31	11	1	171.99	-0.67	Low	Yes
45	A45	Dimethylsulfoxide (DMSO)	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS		78.13	1	0	36.28	0.05	High	Yes
46	A46	Picolinamide	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O		122.12	2	1	55.98	0.31	High	Yes
47	A47	Chlorogenic acid	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>		354.31	9	6	164.75	-0.39	Low	Yes
48	A48	Clovamide	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>		359.33	7	6	147.32	1.10	Low	Yes
49	A49	Deoxyclovamide	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>		343.33	6	5	127.09	1.59	High	Yes
50	A50	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-pyridinylmethyl)benzamide	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		302.33	5	1	69.68	1.79	High	Yes
51	A51	7-methoxy-4-(aminomethyl)coumarin	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>		205.21	4	1	65.46	1.31	High	Yes
52	A52	6-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-phenylbutyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>		465.37	3	0	43.47	6.24	Low	Yes
53	A53	luteolin 7-O-(6-O-malonyl-β-D-glucoside)	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>14</sub>		516.41	13	7	224.42	-0.48	Low	No
54	A54	Kaempferol	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>		286.24	6	4	111.13	1.58	High	Yes

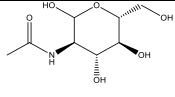
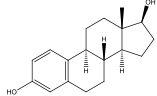
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
55	A55	3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,5-bis(4-nitrophenyl)dihydro-2H-pyrrolo[3,4-d][1,2]oxazole-4,6(3H,5H)-dione	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>		506.42	9	1	170.95	1.40	Low	No
56	A56	1,3,5-Trinitro-2,4,6-tripropoxybenzene	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>		387.34	9	0	165.15	1.41	Low	Yes
57	A57	1-[1-(4-Nitrophenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-1H-benzotriazole	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>		308.26	7	0	120.13	1.45	High	Yes
58	A58	4,18-Dimethoxy-24,25-dinitro-1,21-diazahehexacyclo[19.6.1.1.13,7.19,13.115,19.022,27]hentriaconta-3(31),4,6,9(30),10,12,15(29),16,18,22,24,26-dodecaene-8,14,28-trione	C <sub>31</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub>		594.53	9	060	167.79	3.49	Low	No
59	A59	2-Chloro-4-(1H-imidazol-1-yl)-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazine	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> Cl		264.71	4	0	59.73	1.67	High	Yes
60	A60	2-Ethyl-N-[[1-(4-methyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]methyl]butanamid ehydrochloride	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> OCl		345.95	3	1	35.58	2.27	High	Yes
61	A61	Alifedrine	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>		289.41	3	2	49.33	2.98	High	Yes
62	A62	Piperidolate	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>		323.43	3	0	29.54	3.75	High	Yes
63	A63	Aspirin Arginine	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>		354.36	8	6	188.82	-1.03	Low	Yes

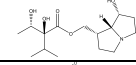
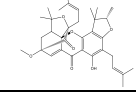
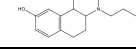
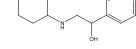
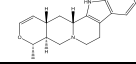
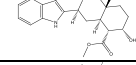

No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
64	A64	2,2-Dimethyl-4,13-dioxo-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oic acid	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>		408.44	9	3	141.65	0.37	Low	Yes
65	A65	Jasmolone	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>		180.24	2	1	37.30	1.89	High	Yes
66	A66	CB-13	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>		368.47	2	0	26.30	6.08	Low	Yes
67	A67	4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinecarboximidamide	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>		294.39	2	2	56.35	2.01	High	Yes
68	A68	Asparaginylcysteinylthreonine	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S		336.36	7	6	223.64	-2.78	Low	Yes
69	A69	L-γ-Glutamyl-L-cysteinylglycinamide	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S		306.34	7	6	181.59	-1.38	Low	Yes
70	A70	(3S,6S,9S,21aS)-16-Allyl-3-[(2S)-2-butanyl]-8,9-dimethyl-6-[2-(methylsulfanyl)ethyl]dodecahydropyridolo[1,2-d][1,4,7,10,13,16]oxapentaazacyclononadecine-1,4,7,10,14,17(11H,16H)-hexone	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S		595.75	7	3	179.52	1.18	Low	No
71	A71	8-[(4-Benzyl-1-piperazinyl)methyl]-1,3-dimethyl-7-(1-naphthylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>		508.61	5	0	68.30	3.14	High	Yes
72	A72	4-(Dodecylamino)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>		335.52	2	1	38.33	5.48	High	Yes
73	A73	(4E)-2-[2-(1H-[1,3]Oxazolo[3,4-c][1,3]oxazol-7a(7H)-ylmethoxy)-2-oxoethyl]-4-icosenoic acid	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>6</sub>		495.69	7	1	85.30	5.45	High	Yes
74	A74	(3R,4S,6S,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[[[(2S,3R,4S,6S)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>								

No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
		pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl-4,12,13-trihydroxy-3,9,11,13-tetramethyloxacyclotetradecane-2,10-dione									
75	A75	8-Methyl-3-[[{(2-methyl-1-[1-(2-methyl-2-butanyl)-1H-tetrazol-5-yl]propyl)}[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)methyl]-2(1H)-quinolinone	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>		495.66	7	1	92.17	3.41	High	Yes
76	A76	(2R)-2-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-[(1E)-1-tetradecen-1-yl]-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[[{(2-methyl-2-propanyl)oxy]carbonyl]amino]ethyl acetate	C <sub>28</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>		497.71	6	1	83.09	6.29	Low	Yes
77	A77	Octadecyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside	C <sub>26</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>		473.69	6	4	108.25	4.70	High	Yes
78	A78	Ethyl (3R)-3-(6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(pentadecylamino)propanoate	C <sub>28</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>6</sub>		499.72	7	1	72.25	5.91	High	Yes
79	A79	Methyl N-[[{(4'-{4-[(dioctylamino)methyl]-6-[4-hydroxymethyl]phenyl]-1,3-dioxan-2-yl)}-2-biphenyl)methyl]carbonyl]phenylalanin	C <sub>52</sub> H <sub>71</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>		834.14	7	3	109.36	9.24	Low	No

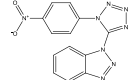
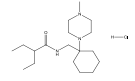
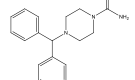
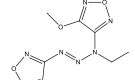
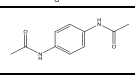
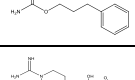
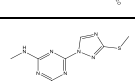
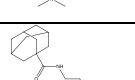
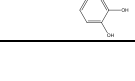
No.	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Berat Molekul (g/mol)	HBA	HBD	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log P	GI Absorbtion	Hukum Lima Lipinski
		ate									
80	A80	Echinenone	C <sub>40</sub> H <sub>54</sub> O		550.86	1	0	17.07	9.24	Low	No
81	A81	Trigonosin B	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>		606.66	10	4	147.44	2.53	Low	Yes
82	A82	N2-(2-Aminoethyl)-N-(2-((2-amino-2-oxoethyl)[(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)acetyl]amino)ethyl)-N2-[(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)acetyl]-D-lysineamide	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>8</sub>		621.67	11	6	288.56	-3.43	Low	No
83	A83	Scortechinone F	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>		592.68	9	2	128.59	4.61	Low	Yes
84	A84	Pheophorbide A	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>		594.70	6	4	136.64	4.61	Low	Yes

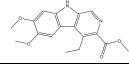
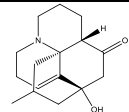
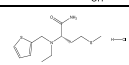
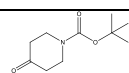
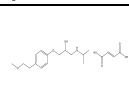
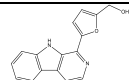
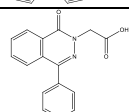
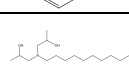
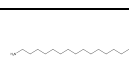
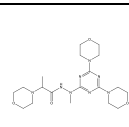
**Lampiran 3** Hasil prediksi toksisitas *native ligand* dan senyawa hasil *metabolite profiling* dengan Prottox II *online tools*

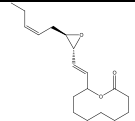
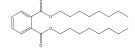


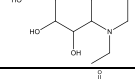
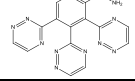
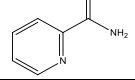
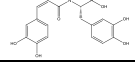
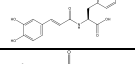
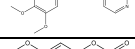
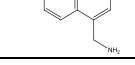
Native Ligand	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
			LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
<i>N-acetyl-D-glucosamine</i>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
17β-Estradiol	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>		2000	4	Berbahaya jika tertelan

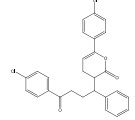
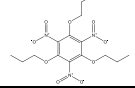
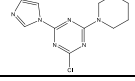
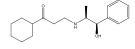
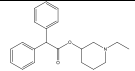
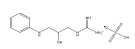
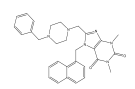
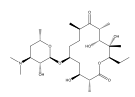
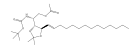
No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
1	A4	Megalanthonine	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub>		30	2	Fatal jika tertelan
2	A83	Scortechinone F	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>		22	2	Fatal jika tertelan
3	A16	Naxagolide	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>		250	3	Beracun jika tertelan
4	A17	2-(Cyclohexylamino)-1-phenylethanol	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO		235	3	Beracun jika tertelan
5	A27	Akuammigine	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		300	3	Beracun jika tertelan
6	A28	Yohimbine	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		300	3	Beracun jika tertelan
7	A38	3a,5b-Dimethyl-3-(6-methyl-2-heptyl)-	C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N		229	3	Beracun jika tertelan


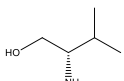
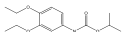
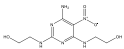
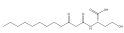
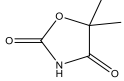









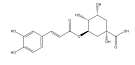
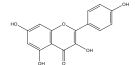

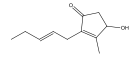
No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksisitas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
		1,2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,14,14a,14b-tetradecahydrocyclopenta[5,6]naphtho[1,2-c]carbazole					
8	A57	1-[1-(4-Nitrophenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-1H-benzotriazole	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>		300	3	Beracun jika tertelan
9	A60	2-Ethyl-N-[[1-(4-methyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]methyl]butanamidehydrochloride	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> OCl		250	3	Beracun jika tertelan
10	A67	4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinecarboximidamide	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>		200	3	Beracun jika tertelan
11	A2	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>		462	4	Berbahaya jika tertelan
12	A6	N,N'-1,4-Phenylenediacetamide	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		633	4	Berbahaya jika tertelan
13	A8	obamate	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>		840	4	Berbahaya jika tertelan
14	A10	3-(4-Carbamimidoyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S		750	4	Berbahaya jika tertelan
15	A11	N,N,N'-Trimethyl-6-[3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> S		1186	4	Berbahaya jika tertelan
16	A13	Dopamantine	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>		1000	4	Berbahaya jika tertelan

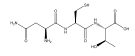

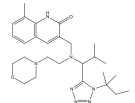
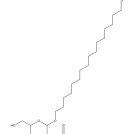
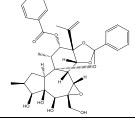
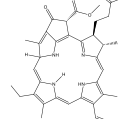

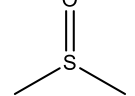
No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksitas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
17	A15	DMCM	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		700	4	Berbahaya jika tertelan
18	A18	Serratidine	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>		418	4	Berbahaya jika tertelan
19	A20	N-Ethyl-N-(2-thienylmethyl)-L-methioninamide hydrochloride	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> Cl		850	4	Berbahaya jika tertelan
20	A21	2-Methyl-2-propanyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>		1080	4	Berbahaya jika tertelan
21	A22	1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol (2E)-2-butenedioate (1:1)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub>		1500	4	Berbahaya jika tertelan
22	A23	Perlolyrine	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		600	4	Berbahaya jika tertelan
23	A29	(1-Oxo-4-phenyl-2(1H)-phthalazinyl)aceticacid	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		1260	4	Berbahaya jika tertelan
24	A30	1,1'-(Decylimino)di(2-propanol)	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub>		1800	4	Berbahaya jika tertelan
25	A33	Pentadecylamine	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N		450	4	Berbahaya jika tertelan
26	A36	N'-[4,6-Di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-methyl-2-(4-morpholinyl)propanehydrazide	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>		1000	4	Berbahaya jika tertelan

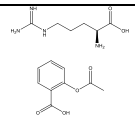
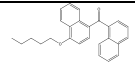

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
27	A37	Gloeolactone	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>		2000	4	Berbahaya jika tertelan
28	A39	Dioctyl phthalate	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>		1340	4	Berbahaya jika tertelan
29	A40	Erucamide	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> NO		750	4	Berbahaya jika tertelan
30	A42	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny l stearate	C <sub>27</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>3</sub>		450	4	Berbahaya jika tertelan
31	A43	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>		1136	4	Berbahaya jika tertelan
32	A44	3,4,5-Tri(1,2,4-triazin-3-yl)-2-pyridinecarboxamide	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>11</sub> O		830	4	Berbahaya jika tertelan
33	A46	Picolinamide	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O		410	4	Berbahaya jika tertelan
34	A48	Clovamide	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>		500	4	Berbahaya jika tertelan
35	A49	Deoxyclovamide	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>		500	4	Berbahaya jika tertelan
36	A50	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-pyridinylmethyl)benzamide	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		2000	4	Berbahaya jika tertelan
37	A51	7-methoxy-4-(aminomethyl)coumarin	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>		1500	4	Berbahaya jika tertelan

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
38	A52	6-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-phenylbutyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>		1500	4	Berbahaya jika tertelan
39	A56	1,3,5-Trinitro-2,4,6-tripropoxybenzene	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>		1500	4	Berbahaya jika tertelan
40	A59	2-Chloro-4-(1H-imidazol-1-yl)-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazine	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> Cl		1190	4	Berbahaya jika tertelan
41	A61	Alifedrine	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>		480	4	Berbahaya jika tertelan
42	A62	Piperidolate	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>		1040	4	Berbahaya jika tertelan
43	A69	L-γ-Glutamyl-L-cysteinylglycinamide	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S		900	4	Berbahaya jika tertelan
44	A71	8-[(4-Benzyl-1-piperazinyl)methyl]-1,3-dimethyl-7-(1-naphthylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>		1600	4	Berbahaya jika tertelan
45	A74	(3R,4S,6S,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[[{(2S,3R,4S,6S)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl-4,12,13-trihydroxy-3,9,11,13-tetramethyloxacyclotetradecane-2,10-dione	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>		2650	4	Berbahaya jika tertelan
46	A76	(2R)-2-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-[(1E)-1-tetradecen-1-yl]-1,3-dioxolan-4-yl]-	C <sub>28</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>		2000	4	Berbahaya jika tertelan

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
		2-({[(2-methyl-2-propanyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl acetate					
47	A78	Ethyl (3R)-3-(6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(pentadecylamino)propanoate	C <sub>28</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>6</sub>		2000	4	Berbahaya jika tertelan
48	A1	Valinol	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO		2300	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
49	A5	Diethofencarb	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
50	A7	2,2'-[(6-Amino-5-nitro-2,4-pyrimidinediyl)diimino]diethanol	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>		3000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
51	A9	N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
52	A19	Propazone	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>		2100	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
53	A25	Tetradecasphinganine	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
54	A26	C16 phytosphingosine	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
55	A31	Phytosphingosine	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
56	A32	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
57	A34	Safingol	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
58	A35	3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>		3500	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
59	A41	(2E,4E)-N-Isobutyl-2,4-icosadienamida	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> NO		4378	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
60	A47	Chlorogenic acid	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
61	A54	Kaempferol	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>		3919	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
62	A64	2,2-Dimethyl-4,13-dioxo-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosa-22-oic acid	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>		3000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
63	A65	Jasmolone	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
64	A68	Asparaginylcysteinylthreonine	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
65	A72	4-(Dodecylamino)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>		3300	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
66	A75	8-Methyl-3-[(2-methyl-1-[1-(2-methyl-2-butanyl)-1H-tetrazol-5-yl]propyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino)methyl]-2(1H)-quinolinone	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
67	A77	Octadecyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside	C <sub>26</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>		5000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
68	A81	Trigonosin B	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>		4000	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
69	A84	Pheophorbide A	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>		3066	5	Bisa jadi berbahaya jika tertelan
70	A3	11-Aminoundecanoic acid	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>		9000	6	Tidak beracun
71	A45	Dimethylsulfoxide (DMSO)	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS		7920	6	Tidak beracun

No	Kode Senyawa	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bentuk Molekul	Toksistas		
					LD50 (mg/kg)	Kelas	Kategori
72	A63	Aspirin Arginine	$C_{15}H_{22}N_4O_6$		6480	6	Tidak beracun
73	A66	CB-13	$C_{26}H_{24}O_2$		10200	6	Tidak beracun
74	A73	(4E)-2-[2-(1H-[1,3]Oxazolo[3,4-c][1,3]oxazol-7a(7H)-ylmethoxy)-2-oxoethyl]-4-icosenoic acid	$C_{28}H_{49}NO_6$		69400	6	Tidak beracun



**Lampiran 4.** Tabel Hasil *Molecular Docking* Senyawa Hasil *metabolite profiling* Fraksi Etil Asetat Daun *Marsilea crenata* dengan Reseptor 3A7B

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
1.	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO	Valinol	-2	1.3322	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.925	0.0818
2.	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)	-2.27	1.2522	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.536	0.1952
3.	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	11-Aminoundecanoic acid	-1.73	1.2465	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	5.446	1.1187
4.	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	Diethofencarb	-1.67	1.5935	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	4.992	0.0911
5.	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	N,N'-1,4-Phenylenediacetamide	-2.37	1.2773	-	Pro (387)	-	0.0450
6.	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	2,2'-[(6-Amino-5-nitro-2,4-pyrimidinediyl)diimino]diethanol	-1.17	1.9078	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	4.631	0.0499
7.	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Phenprobamate	-2.37	1.7402	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.575	0.0847
8.	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine	-0.67	1.8785	-	Pro (387)	-	0.7645
9.	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	3-(4-Carbamimidoyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid	-2.37	1.6097	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.519	0.0459
10.	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> S	N,N,N'-Trimethyl-6-[3-(methylsulfanyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine	-1.87	0.9325	-	Asn (414)	-	0.1420
11.	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	Dopamantine	-0.8	1.868	-	-	-	0.0417
12.	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	DMCM	-1.8	0	-	Pro (387)	-	0.1061
13.	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	Propazone	-2.3	1.4835	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.640	0.5662
14.	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> Cl	N-Ethyl-N-(2-thienylmethyl)-L-methioninamide hydrochloride	-1.1	1.8208	-	-	-	0.3008
15.	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	2-Methyl-2-propanyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate	-2.4	1.0265	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.725	0.0215
16.	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub>	1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol (2E)-2-butenedioate (1:1)	-2.5	1.4387	-	-	-	0.0347
17.	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	Tetradecasphinganine	-1.33	1.3558	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.781	0.1194
18.	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	C16 phytosphingosine	-0.6	1.4372	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.800	0.0359
19.	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(1-Oxo-4-phenyl-2(1H)-phthalazinyl)acetic acid	3.5	0	-	Asn (414)	-	0.1130
20.	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol	-0.27	1.4798	-	Pro (387)	-	37.9856
21.	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N	Pentadecylamine	-1.23	1.5317	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	4.834	0.8767
22.	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>	Safingol	-1	1.7153	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	0.972	0.7510

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
23.	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	N'-[4,6-Di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-methyl-2-(4-morpholinyl)propanehydr azide	-	-	-	-	-	0.0677
24.	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Gloeolactone	0.3	1.3903	-	Asn (414)	-	0.2462
25.	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	Diocetyl phthalate	0.65	1.007	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	1.441	0.8777
26.	C <sub>27</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>3</sub>	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl stearate	3.85	1.1688	-	Asn (414)	-	0.7541
27.	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyran ose	-1.8	1.5297	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.597	0.2261
28.	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	Dimethylsulfoxide (DMSO)	-1.33	0.9875	-	Asn (414)	-	0.0023
29.	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	Picolinamide	-2.27	1.3138	-	Pro (387) Asn (414)	-	0.2097
30.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	Chlorogenic acid	24.8	0	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	2.795	0.2210
31.	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>	Clovamide	0.43	1.7985	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	4.822	0.8642
32.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-pyridinylmethyl)benzami de	0.77	1.9823	-	Asn (414)	-	0.0192
33.	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	7-methoxy-4-(aminomethyl)coumarin	-1.6	1.1277	-	Asn (414)	-	1.9637
34.	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	6-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-phenylbutyl]-3,4-dihydro-2H- pyran-2-one	-	-	-	-	-	1.3487
35.	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Kaempferol	-	-	-	-	-	0.9307
36.	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	1,3,5-Trinitro-2,4,6-tripropoxybenzene	2.85	1.6885	-	Asn (414)	-	0.1838
37.	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> Cl	2-Chloro-4-(1H-imidazol-1-yl)-6-(1-piperidinyl)-1,3,5-triazine	1.2	1.4228	-	Asn (414)	-	4.7173
38.	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	Piperidolate	-1	0.8558	-	Asn (414)	-	0.1440
39.	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	Aspirin Arginine	-2.7	1.8463	-	-	-	0.0522
40.	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	CB-13	4.4	0	-	Asn (414)	-	0.0766
41.	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	Asparaginylcysteinylthre onine	-1.1	1.353	-	-	-	0.5039
42.	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	L-γ-Glutamyl-L-cysteinylglycinamide	-2.13	0.6048	-	-	-	0.1653
43.	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	8-[(4-Benzyl-1-piperazinyl)methyl]-1,3-dimethyl-7-(1-naphthylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione	-	-	-	-	-	0.0546
44.	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>6</sub>	(4E)-2-[2-(1H-[1,3]Oxazolo[3,4-c][1,3]oxazol-7a(7H)-ylmethoxy)-2-oxoethyl]-4-icosenoic acid	7.6	0	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.476	3.5471

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
45.	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>	(3R,4S,6S,9R,11R,12R,13S,14R)-6-{{[(2S,3R,4S,6S)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl-4,12,13-trihydroxy-3,9,11,13-tetramethyloxacyclotetradecane-2,10-dione	-	-	-	-	-	0.9536
46.	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	8-Methyl-3-[[[2-methyl-1-[1-(2-methyl-2-butanyl)-1H-tetrazol-5-yl]propyl][2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]methyl]-2(1H)-quinolinone	9	0	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	6.616	1.2755
47.	C <sub>28</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>	(2R)-2-[(4R,5R)-2,2-Dimethyl-5-[(1E)-1-tetradecen-1-yl]-1,3-dioxolan-4-yl]-2-[[[2-methyl-2-propanyl]oxy]carbonyl]aminoethyl acetate	7.1	0	Antagonis	Pro (387) Asn (414)	3.655	4.6336
48.	C <sub>28</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>6</sub>	Ethyl (3R)-3-(6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(pentadecylamino)propanoate	6	0	-	Asn (414)	-	5.7859
49.	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>	Trigonosin B	-	-	-	-	-	1.2703
50.	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Pheophorbide A	-	-	-	-	-	4.7187

**Lampiran 5.** Tabel Hasil *Molecular Docking* Senyawa Hasil *metabolite profiling* Fraksi Etil Asetat Daun *Marsilea crenata* dengan Reseptor 1A52

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
1.	C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO	Valinol	-3.83	1.0602	-	Glu (353)	-	0.0818
2.	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	3,3'-[(1E)-3-Ethyl-1-triazene-1,3-diyl]bis(4-methoxy-1,2,5-oxadiazole)	-5.83	1.091	-	His (524)	-	0.1952
3.	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	11-Aminoundecanoic acid	-5.3	1.3332	Agonis	Glu (353) His (524)	10.624	1.1187
4.	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	Diethofencarb	-6.4	1.3127	-	His (524)	-	0.0911
5.	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	N,N'-1,4-Phenylenediacetamide	-6.13	1.0803	-	His (524)	-	0.0450
6.	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	2,2'-[(6-Amino-5-nitro-2,4-pyrimidinediyl)diimino]diethanol	-5.33	1.3093	-	His (524)	-	0.0499
7.	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Phenprobamate	-5.73	1.2445	-	Glu (353)	-	0.0847
8.	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine	-5.73	1.5797	-	His (524)	-	0.7645
9.	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	3-(4-Carbamimidoyl-1-piperaziny)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid	-6.17	1.103	Agonis	Glu (353) His (524)	9.623	0.0459
10.	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	Dopamantine	-6.83	1.011	Agonis	Glu (353) His (524)	10.611	0.0417
11.	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	Serratidine	-6.53	1.3158	-	-	-	0.4767
12.	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	Propazone	-4.4	1.6285	-	His (524)	-	0.5662
13.	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> Cl	N-Ethyl-N-(2-thienylmethyl)-L-methioninamide hydrochloride	-5.93	1.1968	-	-	-	0.3008
14.	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	2-Methyl-2-propanyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate	-5.93	1.1715	-	His (524)	-	0.0215
15.	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>7</sub>	1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol (2E)-2-butenedioate (1:1)	-4.23	1.4393	-	-	-	0.0347
16.	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Perlolyrine	-7.03	1.3678	-	Glu (353)	-	7.6852
17.	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	Tetradecasphinganine	-5.5	1.3565	Agonis	Glu (353) His (524)	10.512	0.1194
18.	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	C16 phytosphingosine	-5.37	1.1819	Agonis	Glu (353) His (524)	10.831	0.0359
19.	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	Phytosphingosine	-4.9	1.4517	Agonis	Glu (353) His (524)	11.364	2.4905
20.	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	(2S,3R)-2-Amino-1,3-heptadecanediol	-5.57	1.2525	Agonis	Glu (353) His (524)	11.438	37.9856
21.	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N	Pentadecylamine	-5.27	1.9345	Agonis	Glu (353) His (524)	12.363	0.8767
22.	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>2</sub>	3-(Hexadecylamino)-1,2-propanediol	-4.63	1.6915	Agonis	Glu (353) His (524)	10.618	22.7268
23.	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	N'-[4,6-Di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-methyl-2-(4-morpholinyl)propanehydr azide	2.7	1.4315	-	His (524)	-	0.0677

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
24.	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Gloeolactone	-6	1.3167	-	His (524)	-	0.2462
25.	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	Diocetyl phthalate	-2.9	1.5483	-	His (524)	-	0.8777
26.	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> NO	(2E,4E)-N-Isobutyl-2,4-icosadienamide	-3.1	1.7728	-	His (524)	-	0.2158
27.	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	2-Deoxy-2-(diethylamino)hexopyranose	-5.13	1.2513	-	His (524)	-	0.2261
28.	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS	Dimethylsulfoxide (DMSO)	-2.17	1.475	-	His (524)	-	0.0023
29.	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	Picolinamide	-4.6	1.7175	-	Glu (353)	-	0.2097
30.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	Chlorogenic acid	-6.75	0.8045	-	His (524)	-	0.2210
31.	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>	Clovamide	-6.3	1.4607	-	His (524)	-	0.8642
32.	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	Deoxyclovamide	-5.95	1.442	-	-	-	0.4041
33.	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,4,5-Trimethoxy-N-(4-pyridinylmethyl)benzamide	-5.1	1.7315	Agonis	Glu (353) His (524)	9.501	0.0192
34.	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	7-methoxy-4-(aminomethyl)coumarin	-6.27	1.8285	Agonis	Glu (353) His (524)	9.012	1.9637
35.	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	6-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-phenylbutyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one	-2.3	0	-	His (524)	-	1.3487
36.	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Kaempferol	-6.43	1.5458	Agonis	Glu (353) His (524)	11.645	0.9307
37.	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	1,3,5-Trinitro-2,4,6-tripropoxybenzene	-4.13	1.5725	-	His (524)	-	0.1838
38.	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	Alifedrine	-7	1.4087	-	His (524)	-	0.0839
39.	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	Piperidolate	-7.35	1.4155	-	-	-	0.1440
40.	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	Aspirin Arginine	-5.73	1.537	-	-	-	0.0522
41.	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	2,2-Dimethyl-4,13-dioxo-3,8,11,17,20-pentaoxa-5,14-diazadocosan-22-oic acid	-2.63	1.641	Agonis	Glu (353) His (524)	9.601	0.1750
42.	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	Jasmolone	-5.93	1.2932	-	Glu (353)	-	0.0498
43.	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	CB-13	-5.83	1.991	-	His (524)	-	0.0766
44.	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	Asparaginylcysteinylthreonine	-4.73	1.6273	-	-	-	0.5039
45.	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	L-γ-Glutamyl-L-cysteinylglycinamide	-2.93	0.9155	-	-	-	0.1653
46.	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	4-(Dodecylamino)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	-4.63	1.3015	-	His (524)	-	0.0564
47.	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>	(3R,4S,6S,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[[{(2S,3R,4S,6S)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}-14-ethyl-4,12,13-trihydroxy-3,9,11,13-tetramethyloxacyclotetradecane-2,10-dione	22	0	Agonis	Glu (353) His (524)	8.946	0.9536
48.	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	8-Methyl-3-[(2-methyl-1-[1-(2-methyl-2-butanyl)-1H-tetrazol-5-yl]propyl][2-(4-	10.33	1.553	Agonis	Glu (353) His (524)	10.331	1.2755

No	Rumus Molekul	Nama Senyawa	Binding Affinity (Joule)	RMSD Average (Å)	Interaksi	Asam Amino	Jarak Farmakofor (Å)	% Area
		morpholinyl)ethyl]amino methyl]-2(1H)-quinolinone						
49.	C <sub>28</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>6</sub>	(2R)-2-((4R,5R)-2,2-dimethyl-5-[(1E)-1-tetradecen-1-yl]-1,3-dioxolan-4-yl)-2-((2-methyl-2-propanyl)oxy)carbonyl)amino)ethyl acetate	4.9	1.4548	-	His (524)	-	4.6336
50.	C <sub>28</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>6</sub>	Ethyl (3R)-3-(6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(pentadecylamino)propanoate	5.9	0	-	His (524)	-	5.7859
51.	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>	Trigonosin B	-	-	-	-	-	1.2703
52.	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Pheophorbide A	-	-	-	-	-	4.7187