

**UJI POTENSI EKSTRAK KOMBINASI DRINGO (*Acorus calamus*) DAN
BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI AGEN GALAKTAGOG**

TESIS

Oleh:

**HALIMATUZ ZAHRO
NIM. 240602210002**



**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2026**

**UJI POTENSI EKSTRAK KOMBINASI DRINGO (*Acorus calamus*) DAN
BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI AGEN GALAKTAGOG**

TESIS

Oleh:

**HALIMATUZ ZAHRO
NIM. 240602210002**

**Diajukan kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Magister Sains (M.Si)**

**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2026**

**UJI POTENSI EKSTRAK KOMBINASI DRINGO (*Acorus calamus*) DAN
BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI AGEN GALAKTAGOG**

TESIS

Oleh:
Halimatuz Zahro
NIM. 240602210002

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji
pada tanggal: 04 Juni 2026

Dosen Pembimbing I



Prof. Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001

Dosen Pembimbing II



Dr. Zainabur Rahmah, M.Si
NIP. 19810207 202321 2 019

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Biologi



Dr. Dwi Suheriyanto, M.P.
NIP. 1940325 200312 1 001

**UJI POTENSI EKSTRAK KOMBINASI DRINGO (*Acorus calamus*) DAN
BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI AGEN GALAKTAGOG**

TESIS

Oleh:
Halimatuz Zahro
NIM. 240602210002

Telah Dipertahankan di Depan dewan Penguji Tesis dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk
memperoleh Gelar Magister Sains (M.Si.)
Tanggal: 15 Juni 2026

Penguji Utama : Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
NIP. 19710919 200003 2 001

Ketua Penguji : Dr. Akyunul Jannah, M.P.
NIP. 19750410 200501 2 009

Penguji : Prof. Dr.Hj. Retno Susilowati, M.Si.
NIP. 19671113 199402 2 001

Sekretaris Penguji : Dr. Zainabur Rahmah, M.Si.
NIP. 19810207 202321 2 019



Mengesahkan,
Program Studi Magister Biologi

Dr. Dwi Suheriyanto, M.P.
19740325 200312 1 001

HALAMAN PERSEMBAHAN

Tesis ini penulis persembahkan kepada:

1. Kedua orang tua yang telah memberikan do'a restu, segala usaha dalam bentuk moriil maupun materiil, Ibu **Ruk Mini** dan Bapak **Qadiran** serta segenap keluarga. Semoga Allah membalasnya dengan surge. *Amin...*
2. Almamater tercinta, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang (Kampus impian penulis sejak masih SD). Banyak hal yang penulis dapatkan dari almamater tercinta ini berupa pelajaran ilmu dan pelajaran hidup. Terimakasih yang tidak terhingga...
3. Dosen pembimbing serja dosen penguji penulis. Terimakasih karena membersamai penulis dalam kurun waktu yang tidak singkat dan menjadi tempat berkeluh kesah dan tempat menemukan solusi. Terimakasih yang tiada batasnya...
4. Kota impian para mahasiswa yang telah menemani tumbuh dan tergapainya mimpi dan cita-cita penulis, KOTA MALANG.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Halimatuz Zahro

NIM : 240602210002

Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Magister Biologi

Judul Penelitian : Uji Potensi Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus calamus*)
dan Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Agen
Galaktagog

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

Malang, 04 Juni 2026
Yang membuat pernyataan,



Halimatuz Zahro
NIM. 240602210002

PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS

Tesis ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

UJI POTENSI EKSTRAK KOMBINASI DRINGO (*Acorus calamus*) DAN BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI AGEN GALAKTAGOG

Halimatuz Zahro, Retno Susilowati, Zainabur Rahmah

Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi,
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Proses laktasi air susu ibu (ASI) diawali dengan reflex hisapan bayi yang kemudian menjadi impuls sensorik payudara, lalu mengirim sinyal ke hipotalamus untuk menekan sekresi dopamin. Penurunan kadar dopamin ini menyebabkan prolaktin dan oksitosin meningkat sehingga produksi ASI ikut meningkat. Namun, masalah umum yang sering ditemui dalam proses menyusui adalah hipogalaktia atau rendahnya produksi ASI sehingga membutuhkan agen galaktagog dalam meningkatkan produksinya. Masyarakat Desa Ellak Laok Lenteng Sumenep Jawa Timur memanfaatkan agen galaktagog berupa jamu dari kombinasi dringo dan bawang putih untuk meningkatkan produksi ASI. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih sebagai agen galaktagog. Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang menggunakan uji HPLC, *in silico*, dan *in vivo*. Uji HPLC dilakukan dengan dua sampel yaitu ekstrak bawang putih tunggal dan ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih dengan mencari kandungan quercetin. Uji *in silico* dilakukan dengan metode docking menggunakan reseptor dopamin D2 PDB IB 6CM4 dengan satu ligan pembanding (Risperidone) dan 7 ligan uji (Quercetin, Kaempferol, Eugenol, Alph-asarone, Beta-asarone, Alliin dan Allicin). Sedangkan uji *in vivo* menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap dengan 6 perlakuan (kontrol normal, 100% dringo, 100% bawang putih, 50% dringo + 50% bawang putih, 25% dringo + 75% bawang putih, dan 75% dringo + 25% bawang putih), 4 kali ulangan dengan dosis 0,08 mg/g. Data dianalisis menggunakan uji ANCOVA dan uji lanjut Duncan untuk mengetahui beda antar perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada uji HPLC ekstrak tunggal bawang putih mengandung quercetin nyata besar $\approx 46,82$ mg sedangkan ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih tidak terdeteksi secara langsung. Adapun hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa interaksi terbaik berdasarkan nilai *binding affinity* dari ketujuh ligan dengan reseptor dopamin adalah ligan quercetin dengan nilai -9.8. Hasil uji *in vivo* menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima atau terdapat efek kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih terhadap volume ASI induk mencit dan berat badan neonatal mencit dengan konsentrasi 25% dringo dan 75% bawang putih. Kesimpulan seluruh uji pada penelitian ini menunjukkan bahwa bawang putih dapat menjadi salah satu agen galaktagog dalam meningkatkan produksi ASI.

Kata kunci: Galaktagog, Dringo, Bawang Putih, Volume ASI.

POTENTIAL TEST OF COMBINATION EXTRACT OF DRINGO (*Acorus calamus*) AND GARLIC (*Allium sativum*) AS A GALACTAGOGENIC AGENT

Halimatuz Zahro, Retno Susilowati, Zainabur Rahmah

Master of Biology Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang

ABSTRACT

The process of breast milk (ASI) lactation begins with the baby's sucking reflex which then becomes a breast sensory impulse, then sends a signal to the hypothalamus to suppress dopamine secretion. This decrease in dopamine levels causes prolactin and oxytocin to increase, thus increasing breast milk production. However, a common problem often encountered in the breastfeeding process is hypogalactia or low breast milk production, so that galactagogue agents are needed to increase production. The people of Ellak Laok Lenteng Village, Sumenep, East Java, utilize galactagogue agents in the form of herbal medicine from a combination of dringo and garlic to increase breast milk production. This study aims to determine the potential of the combination extract of dringo and garlic as a galactagogue agent. This study design is an experimental study using HPLC, in silico, and in vivo tests. The HPLC test was carried out with two samples: a single garlic extract and a combination extract of dringo and garlic to look for quercetin content. In silico test was conducted by docking method using dopamine D2 receptor PDB IB 6CM4 with one reference ligand (Risperidone) and 7 test ligands (Quercetin, Kaempferol, Eugenol, Alph-asarone, Beta-asarone, Alliin and Allicin). While in vivo test used Completely Randomized Design design with 6 treatments (normal control, 100% dringo, 100% garlic, 50% dringo + 50% garlic, 25% dringo + 75% garlic, and 75% dringo + 25% garlic), 4 replications with a dose of 0.08 mg/g. Data were analyzed using ANCOVA test and Duncan's advanced test to determine the difference between treatments. The results showed that in the HPLC test, the single garlic extract contained a significant amount of quercetin ≈ 46.82 mg while the combination extract of dringo and garlic was not detected directly. The results of the in silico test showed that the best interaction based on the binding affinity value of the seven ligands with the dopamine receptor was the quercetin ligand with a value of -9.8. The results of the in vivo test showed that H_0 was rejected and H_1 was accepted or there was an effect of the combination of dringo and garlic extracts on the volume of maternal mouse milk and neonatal body weight of mice with a concentration of 25% dringo and 75% garlic. The conclusion of all tests in this study showed that garlic can be a galactagogue agent in increasing breast milk production.

Keywords: Galactagogue, Dringo, Garlic, Amount of breast milk (grams).

اختبار محتمل لمستخلص مركب من نبات الدرينجو (*Acorus calamus*) والثوم (*Allium sativum*) كعامل مدر للحليب

حليمة الزهرة، ريتنو سوسيلواتي، زينب الرحمة

برنامج ماجستير علم الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية
الحكومية في مالانج

خلاصة

تبدأ عملية إدرار حليب الثدي (ASI) برد فعل المص لدى الرضيع، والذي يتحول بدوره إلى نبضة حسية من الثدي، ثم يرسل إشارة إلى منطقة ما تحت المهاد لكبح إفراز الدوبامين. يؤدي انخفاض مستويات الدوبامين إلى زيادة مستويات البرولاكتين والأوكسيتوسين، مما يزيد من إنتاج حليب الثدي. مع ذلك، تُعد قلة إدرار الحليب مشكلة شائعة في الرضاعة الطبيعية، مما يستدعي استخدام مدرات الحليب. يستخدم سكان قرية إيلاك لاوك لينتينغ، سومينيب، جاوة الشرقية، مدرات الحليب على شكل أدوية عشبية مُستخلصة من مزيج من نبات الدرينجو والثوم لزيادة إنتاج حليب الثدي. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد إمكانية استخدام مستخلص الدرينجو والثوم كمدرّ للحليب. صُممت هذه الدراسة كدراسة تجريبية باستخدام تقنيات HPLC، والمحاكاة الحاسوبية، والاختبارات الحيوية. أُجري اختبار HPLC على عبتين: مستخلص الثوم فقط، ومستخلص الدرينجو والثوم معًا، وذلك لتحديد محتوى الكيرسيتين. أُجري اختبار محاكاة حاسوبية باستخدام طريقة الإرساء الجزيئي لمستقبل الدوبامين (D2 (PDB IB 6CM4 مع ربيطة مرجعية واحدة (ريسبيريدون) وسبع ربيطات اختبارية (كيرسيتين، كامفيرول، يوجينول، ألفا-أسارون، بيتا-أسارون، أليين، وأليسرين). أما الاختبار الحيوي، فاستُخدم فيه تصميم عشوائي كامل بستة علاجات (مجموعة التحكم العادية، ١٠٠% درينغو، ١٠٠% ثوم، ٥٠% درينغو + ٥٠% ثوم، ٢٥% درينغو + ٧٥% ثوم، و ٧٥% درينغو + ٢٥% ثوم)، مع أربع تكرارات وجرعة ٠,٠٨ ملغم/غم. وتم تحليل البيانات باستخدام اختبار تحليل التباين (ANCOVA) واختبار دنكان المتقدم لتحديد الفرق بين العلاجات. أظهرت نتائج اختبار HPLC أن مستخلص الثوم المنفرد يحتوي على كمية كبيرة من الكيرسيتين (حوالي ٤٦,٨٢ ملغم)، بينما لم يُرصد مستخلص الثوم والدرينغو معًا. وأظهرت نتائج الاختبارات الحاسوبية أن أفضل تفاعل، بناءً على قيمة تقارب الارتباط بين الروابط السبعة ومستقبل الدوبامين، كان مع رابط الكيرسيتين بقيمة -٩,٨. وأظهرت نتائج الاختبارات الحيوية رفض الفرضية الصفرية (H_0) وقبول الفرضية البديلة (H_1)، أي أن مزيج مستخلصي نبات الدرينجو والثوم كان له تأثير على حجم حليب الأمهات ووزن مواليد الفئران عند تركيز ٢٥% من الدرينغو و ٧٥% من الثوم. وخلصت جميع الاختبارات في هذه الدراسة إلى أن الثوم قد يكون عاملاً مدرّاً للحليب لزيادة إنتاج حليب الثدي.

الكلمات المفتاحية: مدر للحليب، درينغو، ثوم، حجم حليب الثدي.

MOTTO

"Hidup bukan tentang seberapa lama kita hidup, tetapi seberapa besar manfaat yang kita tinggalkan."

خير الناس أنفعهم للناس

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Bismillahirrohmanirrohim, segala puji bagi Allah Tuhan seluruh alam karena atas rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Skrining Fitokimia dan Uji Potensi Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus calamus*) dan Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Agen Galaktagog”. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabiyullah Muhammad SAW., yang telah memperkenalkan cahaya hidayah berupa agama islam *hatta yaumil qiyamah*. Aamiin.

Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih kepada bapak/ibu sebagai berikut, karena atas peran serta beliau, penulis dapat menyelesaikan studi:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nur Diana, M.Si., CAHRM., CRMP selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Agus Mulyono, S.Pd., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Dwi Suheriyanto, M.P. selaku Ketua Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si. dan Dr. Zainabur Rahmah, M.Si. selaku dosen pembimbing I dan pembimbing II.
5. Seluruh bapak/ibu dosen dan laboran di Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmunya dan juga memfasilitasi penulisan dalam penelitian di laboratorium.
6. Kedua orang tua penulis (Bapak Qadiran dan Ibu Rukmini) dan keluarga tercinta yang selalu melimpahkan do'a, dukungan serta motivasi kepada penulis.
7. Seluruh Ustaz-Ustazah Madrasah Miftahul Huda dan Ustazah MADAL II yang selalu penulis mintai do'a. Semoga do'a baik yang terpanjat akan Allah ganti dengan kebaikan di dunia dan akhirat.

8. Sahabat-sahabat Magister Biologi angkatan Ganjil 2024 (Lara, Mbak Cinta, Mbak Iin, Fingki, dan Mas Andri), Mbak Niken, serta Mbak Syafa. Terimakasih atas berbagai pengalaman serta bantuan dan motivasi dalam penyelesaian tesis ini.
9. Teruntuk Adik “Ach. Valen Akbar” , terimakasih sudah menjadi *Emotional Healing* gratis setiap penulis membutuhkan hiburan disela-sela revisi yang kadang jelimet, terimakasih karena telah memberi mindset berfikir baru bagi penulis.
10. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas keikhlasan bantuan motivasi, do’a, dan saran, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Semoga amal baik yang telah didedikasikan untuk penulis mendapatkan balasan dari Allah SWT. Akhirnya penulis berharap, semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu’alaikum Wr. Wb

Malang, 08 Mei 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vi
PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
خلاصة.....	x
MOTTO	xi
KATA PENGANTAR.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.4 Hipotesis	9
1.5 Manfaat Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1 Galaktagog	12
2.1.1 Definisi galaktagog	12
2.1.2 Jenis-jenis Galaktagog: Farmakologis dan Herbal	14
2.1.3 Kerja Galaktagog Melalui Hormon Prolaktin dan Oksitosin	16
2.2 Tanaman Dringo (<i>Acorus Calamus</i>)	18
2.2.1 Taksonomi dan Morfologi Dringo (<i>Acorus calamus</i>)	18
2.2.2 Kandungan Fitokimia pada Rimpang Dringo (<i>Acorus calamus</i>).	20
2.2.3 Aktifitas Farmakologis pada Rimpang Dringo (<i>Acorus calamus</i>)	22
2.2.4 Pemanfaatan Rimpang Dringo (<i>Acorus calamus</i>) sebagai Agen Galaktagog	23

2.3 Tanaman Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>).....	25
2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)	25
2.3.2 Kandungan Fitokimia Utama pada Umbi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>).....	27
2.3.3 Aktivitas farmakologis Umbi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)	29
2.3.4 Tinjauan Hormonal Umbi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) sebagai Agen Galaktagog	31
2.3.5 Pemanfaatan Umbi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) sebagai Agen Galaktagog	32
2.4 Skrining Fitokimia dan Uji <i>In Silico</i>	34
2.4.1 Relevansi Kandungan Fitokimia dengan Aktivitas Galaktagog ..	38
2.5 Kombinasi Bahan Herbal dalam Pengobatan	41
2.5.1 Prinsip Sinergisme, Aditif, dan Antagonisme dalam Kombinasi Herbal.....	41
2.5.2 Dasar Teori Formulasi Kombinasi (Rasionalitas Kombinasi Dringo dan Bawang Putih).....	45
2.5.3 Studi Terdahulu terkait Kombinasi Herbal dan Aktivitas Galaktagog	47
2.6 Kerangka Konsep Penelitian	50
BAB III METODE PENELITIAN	52
3.1 Rancangan Penelitian.....	52
3.2 Waktu dan Tempat	52
3.3 Variabel Penelitian	52
3.3.1 Uji Fitokimia Metode HPLC	52
3.4 Penentuan Populasi dan Sampel Perkelompok	54
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	55
3.5.1 Uji Fitokimia Metode HPLC	55
3.5.2 Uji <i>In Silico</i>	55
3.5.3 Uji <i>In Vivo</i>	58
3.6 Prosedur Penelitian	58
3.6.1 Uji Fitokimia Metode HPLC	58
3.6.2 Uji <i>In Silico</i>	62
3.6.3 Uji <i>In Vivo</i>	64
3.7 Diagram Alir Penelitian.....	68
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	69

4.1 Profil Kandungan Quercetin Kombinasi Ekstrak Dringo (<i>Acorus Calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i>) dengan Metode HPLC	69
4.1.1 Analisis Hasil Uji HPLC Sampel Bawang Putih Tunggal dan Kombinasi Dringo (<i>Acorus calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>).....	69
4.2 Aktivitas Biologis Senyawa Aktif Dringo (<i>Acorus calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) terhadap Reseptor Dopamin secara <i>In Silico</i>	77
4.2.1 Prediksi <i>Drug-likeness</i> Berdasarkan <i>Lipinski Rule of Five</i>	79
4.2.2 Prediksi ADME.....	82
4.2.3 Nilai <i>Probability to be Active</i> (Pa) dan <i>Probability to be Inactive</i> (Pi) pada Setiap Ligan terhadap Reseptor Dopamin 6CM4	106
4.2.4 Nilai <i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD) dan Nilai <i>Binding Affinity</i>	111
4.2.4 Visualisasi Hasil Docking dan Interaksi Asam Amino	116
4.2.5 Hubungan Struktur Aktivitas (SAR) antara Ligan dan Reseptor Dopamin	140
4.3 Potensi Ekstrak Kombinasi Dringo (<i>Acorus Calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i>) terhadap Volume ASI Induk Mencit dan Berat Neonatal Mencit.....	142
4.3.1 Hasil Uji Ekstrak Kombinasi Dringo (<i>Acorus Calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i>) terhadap Volume ASI Induk Mencit.....	143
4.3.2 Hasil Uji Ekstrak Kombinasi Dringo (<i>Acorus Calamus</i>) dan Bawang Putih (<i>Allium Sativum</i>) terhadap Berat Badan Neonatal Mencit.....	148
BAB V PENUTUP	160
5.1 Kesimpulan	160
5.2 Saran.....	161
DAFTAR PUSTAKA	162
LAMPIRAN.....	179

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Rimpang dan Daun Dringo (<i>Acorus calamus</i>)	19
Gambar 2.2 Umbi Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>).....	26
Gambar 2.3 Grafik Prinsip Sinergisme, Adiif, dan Antagonisme dalam Kombinasi Herbal dan Efeknya.....	44
Gambar 2.4 Kerangk Konsep	50
Gambar 3.1 Struktur 3D Dopamin (PDB ID: 6CM4)	56
Gambar 3.2 Diagram Alir Penelitian	68
Gambar 4.1 Hasil Kromatogram Sampel Tunggal Bawang Putih.....	72
Gambar 4.2 Hasil Kromatogram Sampel Kombinasi Dringo dan Bawang Putih	74
Gambar 4.3 Hasil Preparasi Reseptor Dopamin 6CM4	117
Gambar 4.4 Superposisi Ligan-ligan Hasil Simulasi <i>docking</i> pada <i>Binding Site</i> Reseptor Dopamin 6CM4	117
Gambar 4.5 Interaksi Molekuler Ligan Risperidone dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4.....	120
Gambar 4.6 Interaksi Molekuler Ligan Quercetin dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4.....	123
Gambar 4.7 Interaksi Molekuler Ligan KAempfrol dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4.....	126
Gambar 4.8 Interaksi Molekuler Ligan Eugenol dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4.....	128
Gambar 4.9 Interaksi Molekuler Ligan Alpha-Asarone dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4	130
Gambar 4.10 Interaksi Molekuler Ligan Beta-Asarone dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4.....	133
Gambar 4.11 Interaksi Molekuler Ligan Alliin dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4	135
Gambar 4.12 Interaksi Molekuler Ligan Allicin dengan Aam Amino Reseptor Dopamin 6CM4	137

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Struktur Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	56
Tabel 4.1	Hasil Analisis RT Quercetin Setiap Sampel (Bawang Putih Tunggal dan Kombinsi Dringo dan Bawang Putih).....	70
Tabel 4.2	Hasil Analisis Kandungan Quercetin Ekstrak Tunggal Bawang Putih dan Ekstrak Kombinai Dringo dan Bawang Putih.....	71
Tabel 4.3	Hasil Prediksi <i>Drug-likeness</i> berdasarkan <i>Lipinski Rule of Five</i> pada Ligan Pebanding dan Ligan Uji	80
Tabel 4.4	Hasil Prediksi ADME Parameter Absorpsi pada Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	84
Tabel 4.5	Hasil Prediksi ADME Parameter Distribusi pada Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	90
Tabel 4.6	Hasil Prediksi ADME Parameter Metabolisme pada Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	96
Tabel 4.7	Hasil Prediksi ADME Parameter Ekskresi pada Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	101
Tabel 4.8	Nilai <i>Probability to be Active</i> (Pa) dan Nilai <i>Probability to be Inactive</i> (Pi) Berdasarkan Aktivitas Ligan dengan Reseptor Dopamin dari Setiap Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	107
Tabel 4.9	Nilai <i>Binding Affinity</i> dari reseptor Dopamin PDB ID 6CM4 dengan Setiap Ligan.....	113
Tabel 4.10	Interaksi Asam Amino pada Reseptor 6CM4 dengan Ligan Pebanding dan Ligan Uji.....	118
Tabel 4.11	Rata-rata Selisih Berat Badan Neonatal Mencit Sebelum dan Sesudah Mengonsumsi ASI berdasarkan Perbedaan Hari dengan Dosis 0,08 mg/g BB.....	144
Tabel 4.13	Peningkatan Berat Neonatal Mencit (<i>Pre Test</i> dan <i>Post Test</i>) dengan Perlakuan dosis 0,08 mg/g BB	148
Tabel 4.14	Estimasi Kelompok Perlakuan Konsentrasi terhadap Perkembangan Berat Badan Neonatal Mencit dengan Dosis 0,08 mg/g BB	150

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Uji Fitokimia Ekstrak Tunggal Bawang Putih dan Ekstrak Kombinasi Dringo dan Bawang Putih dengan Metode HPLC	179
Lampiran 2	Uji <i>In Siico: Docking</i> antara Reseptor Dopamin 6CM4 dengan Ligan Pembanding dan Ligan Uji.....	182
Lampiran3	Uji In Vivo: Menghitung Berat Badan Neonatal Mencit yang Induknya diberi Perlakuan dengan Dosis 0,08 mg/g.....	192

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menyusui merupakan salah satu fase penting dalam kehidupan seorang anak sekaligus bentuk pengorbanan besar dari seorang ibu. Islam sebagai agama yang sempurna telah memberikan perhatian khusus terhadap proses menyusui, tidak hanya dari sisi medis dan kasih sayang, tetapi juga dari segi hukum dan tanggung jawab sosial. Al-Qur'an secara eksplisit mengatur tentang masa menyusui. Hal ini menunjukkan betapa Islam menjunjung tinggi nilai-nilai keluarga dan kesejahteraan anak sejak dini. Sebagaimana Firman Allah SWT., dalam Q.S. Al-Baqarah ayat 233 sebagai berikut:

وَالْوَالِدَتُ يُرْضِعْنَ أَوْلَادَهُنَّ حَوْلَيْنِ كَامِلَيْنِ لِمَنْ أَرَادَ أَنْ يُنِيْمَ الرِّضَاعَةُ وَعَلَى الْمَوْلُودِ لَهُ رِزْقُهُنَّ
وَكِسْوَتُهُنَّ بِالْمَعْرُوفِ لَا تُكَلَّفُ نَفْسٌ إِلَّا وُسْعَهَا لَا تُضَارَّ وَالِدَةٌ بِوَلَدِهَا وَلَا مَوْلُودٌ لَهُ بِوَلَدِهِ
وَعَلَى الْوَارِثِ مِثْلُ ذَلِكَ فَإِنْ أَرَادَا فِصَالًا عَنْ تَرَاضٍ مِنْهُمَا وَتَشَاوُرٍ فَلَا جُنَاحَ عَلَيْهِمَا وَإِنْ أَرَدْتُمْ أَنْ
تَسْتَرْضِعُوا أَوْلَادَكُمْ فَلَا جُنَاحَ عَلَيْكُمْ إِذَا سَلَّمْتُمْ مَا اتَّيْتُمْ بِالْمَعْرُوفِ وَاتَّقُوا اللَّهَ وَاعْلَمُوا أَنَّ اللَّهَ بِمَا
تَعْمَلُونَ بَصِيرٌ ﴿٢٣٣﴾

Artinya: "Ibu-ibu hendaklah menyusui anak-anaknya selama dua tahun penuh, bagi yang ingin menyempurnakan penyusuan. Kewajiban ayah menanggung makan dan pakaian mereka dengan cara yang patut. Seseorang tidak dibebani, kecuali sesuai dengan kemampuannya. Janganlah seorang ibu dibuat menderita karena anaknya dan jangan pula ayahnya dibuat menderita karena anaknya. Ahli waris pun seperti itu pula. Apabila keduanya ingin menyapih (sebelum dua tahun) berdasarkan persetujuan dan musyawarah antara keduanya, tidak ada dosa atas keduanya. Apabila kamu ingin menyusukan anakmu (kepada orang lain), tidak ada dosa bagimu jika kamu memberikan pembayaran dengan cara yang patut. Bertakwalah kepada Allah dan ketahuilah bahwa sesungguhnya Allah Maha Melihat apa yang kamu kerjakan."

Ayat tersebut menjelaskan tentang kewajiban seorang ibu untuk menyusui anaknya selama dua tahun penuh, yang merupakan masa penyusuan yang disarankan bagi yang ingin menyempurnakan penyusuan. Selain kewajiban seorang ibu dalam menyusui, dalam ayat tersebut juga ditegaskan bahwa Ayah memiliki tanggung jawab untuk memberikan nafkah (makanan dan pakaian) kepada ibu yang menyusui anaknya dengan cara yang baik dan sesuai kemampuan. Secara keseluruhan, ayat ini menjelaskan tentang tanggung jawab orang tua, khususnya ibu dalam menyusui, serta peran ayah dalam mendukung proses tersebut.

Air Susu Ibu merupakan sumber nutrisi utama bagi bayi, terutama pada enam bulan pertama kehidupan. ASI tidak hanya menyediakan nutrisi esensial yang dibutuhkan bayi untuk tumbuh kembang optimal, tetapi juga memperkuat sistem kekebalan tubuh bayi. ASI mengandung antibodi seperti IgA sekretorik, lisozim, laktoferin, dan oligosakarida yang berfungsi melindungi bayi dari infeksi bakteri dan virus, serta mendukung perkembangan bakteri baik di saluran pencernaan bayi (Khotimah *et al.*, 2024). Kandungan bioaktif ini terbukti mampu menurunkan risiko bayi terkena diare, infeksi saluran pernapasan, dan alergi, serta meningkatkan daya tahan tubuh secara menyeluruh (Riana, 2024).

Selain manfaat imunologis, ASI juga sangat penting untuk status gizi bayi. Studi sistematis menunjukkan bahwa bayi yang mendapatkan ASI eksklusif selama enam bulan pertama memiliki pertumbuhan berat dan tinggi badan yang lebih baik dibandingkan bayi yang hanya mendapat ASI parsial atau susu formula. ASI juga mendukung perkembangan otak dan sistem saraf, sehingga bayi yang disusui secara eksklusif memiliki perkembangan psikomotorik, kognitif, dan

sosial yang lebih baik. Meta-analisis internasional menunjukkan bahwa ASI eksklusif berpengaruh positif pada perkembangan motorik kasar, halus, komunikasi, pemecahan masalah, dan kemampuan sosial anak (Dwiantini *et al.*, 2024).

Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2017 memperkuat angka tersebut dengan temuan bahwa tingkat ASI eksklusif nasional adalah 52,3%, yang menurut klasifikasi WHO termasuk kategori “baik” (50–89%) (Gayatri, 2021). Namun, capaian Indonesia masih lebih rendah dibandingkan negara tetangga seperti Kamboja (65,2%), Bangladesh (65%), dan India (58%) (Gayatri, 2021). Tingkat keberhasilan ASI eksklusif juga sangat bervariasi antar wilayah di Indonesia, dengan Nusa Tenggara mencatat angka tertinggi (72,3%) dan Kalimantan terendah (37,5%) (Idris & Dea, 2023). Secara global, laporan UNICEF dan WHO tahun 2023 menunjukkan bahwa rata-rata pemberian ASI eksklusif di seluruh dunia telah meningkat 10 poin persentase dalam satu dekade terakhir, mencapai 48%. Target global WHO adalah 50% pada tahun 2025, dan saat ini sudah ada 22 negara yang berhasil meningkatkan cakupan ASI eksklusif lebih dari 10 poin sejak 2017 (UNICEF, 2023).

Salah satu masalah umum yang sering ditemui dalam proses menyusui adalah produksi ASI yang kurang, atau yang dalam istilah medis dikenal sebagai hipogalaktia. Hipogalaktia merupakan kondisi ketika sekresi atau suplai ASI tidak normal, sehingga ibu mengalami defisiensi dalam produksi ASI yang dibutuhkan bayi. Berdasarkan masalah keluhan hipogalaktia tersebut di atas, terdapat berbagai upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan produksi ASI, salah satunya melalui pemanfaatan tumbuhan yang berpotensi sebagai agen galaktagog.

Galaktagog adalah zat atau substansi yang dapat merangsang, mempertahankan, atau meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui. Zat ini dapat berasal dari bahan alami seperti tumbuhan herbal atau makanan tertentu, maupun dari bahan farmakologis atau obat-obatan sintetik. Faktor utama yang memengaruhi produksi ASI adalah hormon prolaktin, yang berperan penting dalam pembentukan dan pemeliharaan sekresi ASI (Ene *et al.*, 2022).

Hormon prolaktin berperan sentral dalam sekresi air susu ibu (ASI) melalui interaksi kompleks dengan jalur dopaminergik. Prolaktin diproduksi oleh sel laktotrop di hipofisis anterior dan sekresinya dihambat secara tonik oleh dopamin yang berasal dari neuron hipotalamus melalui reseptor D2 (Kirsch *et al.*, 2022). Dopamin juga dikenal sebagai *prolactin-inhibiting hormone* (PIH) yang menghambat sintesis dan pelepasan prolaktin dengan mengikat reseptor D2 di membran sel laktotrop, sehingga mengurangi kadar cAMP dan menghambat transkripsi gen prolaktin (Gregerson, 2005).

Saat terjadi hisapan bayi, stimulasi mekanoreseptor di puting mengirim sinyal ke hipotalamus untuk menekan sekresi dopamin (Gregerson, 2005). Penurunan kadar dopamin ini menghilangkan efek inhibisi pada sel laktotrop, sehingga prolaktin dilepaskan ke sirkulasi darah (Kirsch *et al.*, 2022). Prolaktin kemudian berikatan dengan reseptornya (prolactin receptor/PRLR) di sel epitel kelenjar susu, memicu dimerisasi reseptor dan aktivasi jalur pensinyalan JAK2/STAT5 (Gregerson, 2005). Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis komponen ASI seperti kasein dan laktalbumin (Gregerson, 2005).

Secara fisiologi molekuler, kerja galaktagog baik yang bersifat kimia maupun herbal umumnya berfokus pada peningkatan kadar hormon prolaktin. Prolaktin diproduksi oleh kelenjar hipofisis anterior setelah stimulasi pada puting payudara, di mana proses ini diatur oleh hipotalamus melalui mediator dopamin. Dopamin berperan sebagai inhibitor prolaktin. Sehingga, galaktagog kimia seperti domperidon dan metoklopramid bekerja dengan cara menghambat aksi dopamin yang mengakibatkan kadar prolaktin dalam darah meningkat dan produksi ASI pun bertambah (Wulandari *et al.*, 2020). Sedangkan, galaktagog herbal dapat berasal dari salah satu senyawa bioaktif dari tumbuhan yaitu quercetin.

Quercetin merupakan senyawa bioaktif derivatif flavonoid yang secara mekanis berperan dalam menghambat transportasi dopamin dengan interaksi pada dopamine transporter (DAT), sehingga dopamin dalam celah sinaptik meningkat dan penekanan dopamin pada kelenjar pituitari berkurang. Hal ini menyebabkan stimulasi produksi dan pelepasan prolaktin dari kelenjar pituitari secara signifikan. Selain itu, quercetin yang bertindak sebagai fitoestrogen juga dapat menstimulasi ekspresi reseptor prolaktin (PRLR) pada sel epitel mamaria serta meningkatkan proliferasi sel tersebut, yang memadai untuk mendukung fungsi laktasi dan perkembangan kelenjar payudara.

Beberapa contoh galaktagog alami yang banyak digunakan antara lain fenugreek, daun katuk, adas, jahe, barley malt, dan berbagai jenis teh herbal. Biasanya budaya pengonsumsian tumbuhan berkhasiat obat tersebut didapatkan secara turun temurun dari nenek moyang. Di Madura, tepatnya di Desa Ellak Laok Kecamatan Lenteng Kabupaten Sumenep Jawa Timur memanfaatkan tumbuhan

dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) sebagai agen galaktagog.

Dringo (*Acorus calamus*) diketahui mengandung beberapa senyawa bioaktif yang berpotensi bertindak sebagai inhibitor dopamin. Beberapa senyawa utama dalam Dringo yang memiliki aktivitas tersebut meliputi alpha-asarone, beta-asarone, dan eugenol. Senyawa-senyawa tersebut termasuk dalam kelompok fenilpropanoid dan senyawa volatil lain yang dapat berinteraksi dengan reseptor dopamin D2 (DRD2) dan dopamine transporter (DAT), sehingga memengaruhi regulasi dopamin di sistem saraf pusat. Interaksi ini memungkinkan senyawa Dringo untuk menghambat dopamin secara tidak langsung melalui modulasi aktivitas reseptor atau transporternya, yang berdampak pada peningkatan kadar prolaktin dengan menurunkan sinyal dopamin penghambat prolaktin (Damayanti *et al.*, 2023).

Bawang putih (*Allium sativum* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung quercetin yang berperan sebagai agen yang dapat menghambat dopamin melalui mekanisme modulasi sistem dopaminergik yang berkontribusi pada efek neuroprotektif dan antiinflamasi. Quercetin menunjukkan kemampuan untuk mengatur metabolisme dopamin sebagai inhibitor yang memperbaiki keseimbangan dopamin dalam sistem saraf pusat, yang juga berimplikasi pada peningkatan prolaktin melalui pengurangan aktivitas dopamin penghambat prolaktin (Chiang *et al.*, 2023).

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan terhadap masing-masing tumbuhan, kajian mengenai kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih serta potensi sinergisnya sebagai agen galaktagog masih terbatas. Uji potensi terhadap

kombinasi dua ekstrak ini penting untuk menentukan jenis dan kelengkapan kandungan metabolit sekundernya, mengingat kemungkinan efek sinergis yang dapat meningkatkan aktivitas biologis, seperti yang terjadi pada kombinasi herbal lain.

Penelitian sebelumnya umumnya hanya berfokus pada uji aktivitas galaktagog dari ekstrak tunggal, seperti pada studi oleh Ekambaram (2023) yang mengevaluasi ekstrak tunggal bawang putih terhadap produksi ASI pada mencit laktasi, tanpa melibatkan kombinasi dengan tumbuhan lain. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa mengonsumsi bawang putih terbukti efektif dalam meningkatkan kecukupan menyusui.

Studi oleh Muchtaromah *et al.* (2020) menyatakan bahwa kombinasi ekstrak dari *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* dapat berpotensi sebagai terapi untuk meningkatkan kesehatan reproduksi pada tikus yang mengalami infertilitas. Kombinasi tersebut berpengaruh terhadap profil hormonal estrogen dan progesteron pada tikus yang diinduksi cisplatin. Sehingga, kombinasi dringo dan bawang putih secara eksplisit juga dapat berpotensi sebagai agen galaktagog.

Perkembangan teknologi komputer di bidang farmasi memungkinkan pendekatan *in silico*, seperti *molecular docking*, untuk memprediksi interaksi dan aktivitas senyawa bioaktif dari hasil skrining fitokimia terhadap target protein tertentu. Studi *in silico* ini tidak hanya mempercepat proses penapisan kandidat obat alami, tetapi juga memberikan prediksi efikasi dan selektivitas senyawa sebelum pengujian lanjutan secara *in vivo* (Nag *et al.*, 2020) (Zafar *et al.*, 2024). Dengan demikian, kajian kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih melalui uji

potensi serta validasi secara *in silico* sangat relevan sebagai langkah awal dalam pengembangan fitofarmaka berbasis bahan alam serta mendukung upaya pencarian kandidat obat baru dengan metode yang lebih efisien dan tepat sasaran.

Penelitian mengenai uji potensi kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih sebagai agen galaktagog sangat relevan untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat mengisi celah pengetahuan mengenai potensi sinergi fitokimia dari kedua tumbuhan tersebut dalam meningkatkan produksi ASI, serta memberikan data ilmiah yang dapat menjadi dasar pengembangan produk galaktagog berbasis bahan alam.

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka penelitian yang berjudul **“Uji Potensi Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus calamus*) dan Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Agen Galaktagog”** penting dilakukan. Langkah ini juga sebagai cara untuk mengedukasi masyarakat mengenai kandungan kimia dan potensi kombinasi dringo dan bawang putih sebagai agen galaktagog, sehingga selain masyarakat akan memahami manfaat kombinasi tersebut, juga sebagai wahana edukasi terkait tumbuhan berkhasiat obat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana profil kandungan quercetin kombinasi ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dengan metode HPLC?
2. Bagaimana aktivitas biologis ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) terhadap hormon dopamin secara *in silico*?

3. Apakah kombinasi ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat mempengaruhi volume ASI induk mencit dan berat neonatal mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Melakukan uji fitokimia terhadap kombinasi ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dengan metode HPLC.
2. Mengetahui aktivitas biologis ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) terhadap hormon dopamin secara *in silico*.
3. Kombinasi ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat mempengaruhi volume ASI induk mencit dan berat neonatal mencit.

1.4 Hipotesis

Hipotesis Umum:

Kombinasi ekstrak dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) memiliki potensi sebagai agen galaktagog yang dapat meningkatkan produksi ASI.

Hipotesis Khusus:

1. Kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih mengandung senyawa aktif yang teridentifikasi melalui uji kuantitatif HPLC, seperti turunan flavonoid, yaitu quercetin.
2. Ekstrak dringo dan bawang putih mengandung senyawa bioaktif yang memiliki potensi untuk berinteraksi dengan reseptor atau jalur pensinyalan

hormon dopamin secara *in silico*, sehingga dapat memodulasi (meningkatkan atau menurunkan) kadar hormon prolaktin melalui mekanisme pengikatan terhadap protein target terkait regulasi prolaktin.

3. H_0 (Hipotesis 0): Tidak terdapat perbedaan signifikan produksi ASI antara kelompok yang diberikan dringo dan bawang putih dengan kelompok kontrol.
 H_1 (Hipotesis alternatif): Terdapat perbedaan signifikan produksi ASI antara kelompok yang diberikan dringo dan bawang putih dengan kelompok kontrol.
 H_0 ditolak dan H_1 diterima atau kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih dapat mempengaruhi volume ASI induk mencit dengan meningkatkan berat badan neonatal mencit dibandingkan kontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya khazanah ilmu pengetahuan di bidang farmasi dan fitokimia, khususnya mengenai potensi kombinasi ekstrak tumbuhan herbal sebagai agen galaktagog. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan mengenai pemanfaatan kombinasi tumbuhan dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dalam pengembangan produk berbasis herbal untuk mendukung produksi ASI.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif baru dalam upaya meningkatkan produksi ASI mencit dengan menggunakan bahan herbal alami, yang relatif lebih aman. Hasil penelitian juga dapat menjadi referensi bagi praktisi kesehatan, khususnya dalam bidang laktasi dan herbal medik dalam

memberikan rekomendasi penggunaan tumbuhan tradisional yang berbasis bukti ilmiah.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini di antaranya:

1. Proses ekstraksi sampel tumbuhan menggunakan metode mserasi.
2. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah etanol 70%.
3. Sampel tumbuhan yang digunakan adalah rimpang dringo (*Acorus calamus*) dan umbi Bawang Putih (*Allium sativum*) yang berasal dari Desa Ellak Laok Kecamatan Lenteng Sumenep Jawa Timur.
4. Komposisi bahan mengacu pada jamu pasca persalinan khas Desa Ellak Laok Kecamatan Lenteng Sumenep Jawa Timur.
5. Parameter penelitian pada uji HPLC adalah kandungan quercetin pada sampel tunggal bawang putih dan sampel kombinasi dringo dan bawang putih. Parameter penelitian in silico adalah *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski Rule of Five*, prediksi ADME, *docking* receptor dopamine 6CM4 dengan ligan pembanding dan ligan uji yang berasal dari kandungan senyawa dringo dan bawang putih, serta interaksi asam amino dan ligan-ligan. Sedangkan parameter penelitian in vivo adalah Volume ASI induk mencit dan Berat Badan Neonatal Mencit saat sebelum dan setelah perlakuan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Galaktagog

2.1.1 Definisi galaktagog

Galaktagog adalah zat atau bahan yang berfungsi untuk merangsang dan meningkatkan produksi air susu ibu (ASI), baik yang berasal dari sumber farmakologis seperti obat-obatan maupun non-farmakologis seperti bahan herbal dan makanan tertentu (Yuniartis, 2023). Galaktagog bekerja melalui berbagai mekanisme, mulai dari stimulasi hormon prolaktin, peningkatan jumlah dan aktivitas sel penghasil susu, hingga memperkuat refleks pengeluaran ASI (Foong *et al.*, 2020).

Peran galaktagog sangat penting terutama pada ibu yang mengalami insufisiensi laktasi atau produksi ASI yang rendah, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti gangguan hormonal, insufisiensi jaringan mammae, atau pengeluaran ASI yang tidak efektif (Yuniartis, 2023). Dalam situasi di mana intervensi non-farmakologis seperti perbaikan posisi menyusui belum berhasil, penggunaan galaktagog menjadi salah satu strategi yang direkomendasikan untuk meningkatkan produksi ASI (Foong *et al.*, 2020).

Galaktagog farmakologis yang sering digunakan antara lain domperidone, metoclopramide, dan sulpiride. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat dopamin, sehingga meningkatkan kadar prolaktin yang berperan langsung dalam merangsang produksi ASI. Namun, penggunaan jangka panjang dan efek samping dari galaktagog farmakologis masih menjadi perhatian, sehingga pemanfaatan galaktagog alami semakin banyak diteliti dan digunakan (Chonsut *et al.*, 2023).

Galaktagog alami, seperti fenugreek, adas, jahe, barley malt, daun katuk, daun kelor, dan *Nigella sativa*, telah terbukti secara ilmiah mampu meningkatkan volume ASI pada ibu menyusui (Latif & Damayanti, 2024). Misalnya, penelitian oleh Wesolowska et al. (2021) menunjukkan bahwa barley malt yang diberikan dua kali sehari selama 14 hari dapat meningkatkan volume ASI secara signifikan pada ibu bayi prematur tanpa efek samping berarti (Yuniartis, 2023). Selain itu, daun kelor (*Moringa oleifera*) diketahui dapat meningkatkan kadar prolaktin dan memperbaiki komposisi nutrisi dalam ASI, sehingga mendukung pertumbuhan bayi (Latif & Damayanti, 2024).

Mekanisme kerja galaktagog alami umumnya berkaitan dengan kandungan fitokimia seperti flavonoid, saponin, dan senyawa estrogenik yang mampu merangsang pertumbuhan alveoli mammae serta meningkatkan sekresi prolaktin (Zulkefli et al., 2020). Sebagai contoh, Tri-Than-Thip (Tri-TT), ramuan herbal asal Thailand, terbukti dapat meningkatkan diameter alveoli kelenjar mammae dan volume produksi susu pada studi eksperimental, diduga melalui kandungan quercetin dan genistein yang merangsang sekresi prolaktin dan perkembangan jaringan mammae (Chonsut et al., 2023).

Nigella sativa (jintan hitam) juga menjadi salah satu galaktagog alami yang banyak diteliti. Menurut Rahman et al. (2020), konsumsi *Nigella sativa* terbukti meningkatkan kadar prolaktin serum, perubahan jaringan payudara, dan jumlah produksi ASI tanpa efek samping berarti (Zulkefli et al., 2020). Hal ini menunjukkan potensi besar bahan alami sebagai alternatif galaktagog yang aman dan efektif.

Selain meningkatkan produksi ASI, galaktagog juga dapat memperbaiki kualitas ASI, seperti kandungan protein, lemak, dan zat besi yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi (Latif & Damayanti, 2024). Dengan demikian, galaktagog tidak hanya bermanfaat bagi ibu yang mengalami masalah produksi ASI, tetapi juga untuk mendukung kesehatan bayi secara optimal.

Namun, penting untuk memperhatikan bahwa efektivitas galaktagog dapat bervariasi antar individu, tergantung pada penyebab insufisiensi laktasi, dosis, dan durasi penggunaan (Foong *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pemilihan galaktagog sebaiknya dilakukan berdasarkan evaluasi medis dan didampingi oleh tenaga kesehatan yang kompeten.

2.1.2 Jenis-jenis Galaktagog: Farmakologis dan Herbal

Galaktagog dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu galaktagog farmakologis (sintetik) dan herbal (alami). Kedua jenis ini memiliki mekanisme kerja, efektivitas, serta efek samping yang berbeda, dan telah banyak diteliti dalam berbagai studi klinis serta kajian ilmiah (Tabares *et al.*, 2014).

Galaktagog farmakologis umumnya bekerja dengan meningkatkan kadar hormon prolaktin dalam tubuh, yang berperan penting dalam proses laktasi. Salah satu obat yang paling sering digunakan adalah domperidone, yang merupakan antagonis reseptor dopamin perifer. Domperidone terbukti secara signifikan meningkatkan produksi ASI pada ibu dengan laktasi rendah melalui beberapa uji klinis acak terkontrol (Zuppa *et al.*, 2010). Studi oleh Da Silva *et al.* menunjukkan peningkatan produksi ASI sebesar 44,5% pada kelompok yang menerima domperidone dibandingkan dengan 16,6% pada kelompok plasebo (Zuppa *et al.*, 2010).

Selain domperidone, metoclopramide juga sering digunakan sebagai galaktagog farmakologis. Obat ini juga bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin dan meningkatkan sekresi prolaktin. Namun, metoclopramide memiliki risiko efek samping seperti gangguan gastrointestinal, insomnia, depresi berat, dan kejang pada ibu, serta ketidaknyamanan usus pada bayi yang mengonsumsi ASI dari ibu yang diobati (Tabares *et al.*, 2014). Chlorpromazine dan sulpiride juga termasuk dalam golongan ini, namun penggunaannya dibatasi karena risiko efek samping neurologis dan endokrin yang cukup berat (Zuppa *et al.*, 2010).

Selain obat-obatan tersebut, hormon seperti oksitosin dan thyrotropin-releasing hormone (TRH) juga digunakan sebagai galaktagog farmakologis. Oksitosin memicu pengeluaran ASI dan secara tidak langsung meningkatkan sintesis ASI, sedangkan TRH meningkatkan kadar prolaktin darah. Namun, penggunaan hormon ini perlu pengawasan ketat karena potensi efek samping seperti hipertiroidisme dan gangguan hormonal lainnya (Tabares *et al.*, 2014).

Di sisi lain, galaktagog herbal semakin populer karena dianggap lebih alami dan cenderung memiliki efek samping yang lebih ringan. Beberapa tanaman yang telah banyak diteliti sebagai galaktagog antara lain fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*), fennel (*Foeniculum vulgare*), goat's rue (*Galega officinalis*), asparagus (*Asparagus racemosus*), anise (*Pimpinella anisum*), dan milk thistle (*Silybum marianum*) (Singh *et al.*, 2024). Fenugreek adalah salah satu herbal yang paling banyak digunakan dan telah terbukti dapat meningkatkan produksi ASI pada beberapa studi klinis, meskipun mekanisme pastinya belum sepenuhnya dipahami (Singh *et al.*, 2024).

Asparagus racemosus (shatavari) adalah tanaman herbal yang banyak digunakan di India dan Asia Selatan sebagai galaktagog. Studi pada hewan dan manusia menunjukkan adanya peningkatan produksi ASI setelah konsumsi ekstrak shatavari, diduga melalui efek stimulasi pada hormon prolaktin (Singh *et al.*, 2024). Sementara itu, *milk thistle* mengandung silymarin yang juga memiliki efek meningkatkan produksi ASI (Tabares *et al.*, 2014).

Secara umum, galaktagog baik farmakologis maupun herbal dapat menjadi pilihan intervensi bagi ibu dengan masalah produksi ASI. Namun, pemilihan jenis galaktagog harus mempertimbangkan kondisi kesehatan ibu, potensi efek samping, serta bukti klinis yang ada. Konsultasi dengan tenaga kesehatan sangat dianjurkan sebelum menggunakan galaktagog, terutama yang bersifat farmakologis, untuk meminimalkan risiko dan memastikan manfaat yang optimal.

2.1.3 Kerja Galaktagog Melalui Hormon Prolaktin dan Oksitosin

Kerja galaktagog melalui prolaktin dan oksitosin merupakan proses kompleks yang melibatkan interaksi neuroendokrin dan efek fisiologis pada kelenjar mammae untuk meningkatkan produksi dan pengeluaran ASI. Galaktagog, baik alami maupun sintetis, bekerja dengan merangsang pelepasan hormon prolaktin dan oksitosin yang memiliki peran sentral dalam laktasi.

Prolaktin adalah hormon polipeptida yang diproduksi oleh kelenjar pituitari anterior dan berfungsi utama dalam merangsang sintesis ASI di alveoli kelenjar mammae. Saat bayi menghisap puting, rangsangan sensorik dari areola diteruskan ke hipotalamus yang kemudian mengaktivasi adenohipofisis untuk melepaskan prolaktin ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar prolaktin ini memicu sel-sel alveoli untuk memproduksi susu (Prastiyani & Nuryanto, 2019).

Sementara itu, oksitosin diproduksi oleh hipotalamus dan disimpan di hipofisis posterior. Oksitosin berperan dalam refleksi ejeksi ASI dengan menyebabkan kontraksi sel-sel mioepitel di sekitar alveoli, sehingga susu terdorong ke duktus susu dan keluar melalui puting. Selain efek fisiologis, oksitosin juga memberikan efek psikologis berupa rasa tenang dan memperkuat ikatan emosional ibu dan bayi (Prastiyani & Nuryanto, 2019).

Galaktagog alami seperti daun katuk, torbangun, kelor, dan papaya mengandung fitoestrogen yang meniru efek estrogen untuk merangsang produksi prolaktin, sehingga meningkatkan produksi ASI. Senyawa ini bekerja pada level molekuler dengan mempengaruhi reseptor hormon dan jalur sinyal yang mengatur sekresi prolaktin (Winata *et al.*, 2024).

Pemberian minyak *Nigella sativa* sebagai galaktagog terbukti dapat meningkatkan produksi ASI dengan merangsang hipotalamus dan pituitari anterior untuk meningkatkan kadar prolaktin. Komponen polifenol dan hormon dalam minyak ini juga berperan dalam stimulasi oksitosin, sehingga mendukung proses ejeksi ASI. Pada masa kehamilan, hormon progesteron dan estrogen mempersiapkan kelenjar mammae dengan merangsang pembentukan lobus dan alveoli serta pelebaran duktus. Namun, tingginya kadar estrogen dan progesteron menghambat kerja prolaktin dalam produksi ASI. Setelah plasenta lahir, penurunan drastis hormon ini memungkinkan prolaktin bekerja optimal untuk memproduksi ASI (Prastiyani & Nuryanto, 2019).

Rangsangan isapan bayi pada puting tidak hanya memicu pelepasan prolaktin untuk produksi susu, tetapi juga memicu oksitosin untuk ejeksi susu. Kedua hormon ini bekerja secara sinergis dan dipengaruhi oleh refleksi

neuroendokrin yang dimulai dari stimulasi saraf sensorik di payudara menuju hipotalamus dan kelenjar pituitari (Winata *et al.*, 2024).

Secara keseluruhan, mekanisme kerja galaktagog terhadap prolaktin dan oksitosin melibatkan stimulasi neuroendokrin yang meningkatkan produksi dan ejeksi ASI, dengan galaktagog alami berperan sebagai pemicu hormonal melalui efek fitoestrogen dan komponen bioaktif lain yang mempengaruhi hipotalamus dan pituitari, serta dukungan psikologis yang mengoptimalkan respons hormonal tersebut.

2.2 Tanaman Dringo (*Acorus Calamus*)

2.2.1 Taksonomi dan Morfologi Dringo (*Acorus calamus*)

Acorus calamus merupakan spesies tumbuhan berbunga yang termasuk dalam famili Acoraceae, yang sebelumnya sempat diklasifikasikan dalam famili Araceae namun kini memiliki famili tersendiri (Zhao *et al.*, 2023). Secara taksonomi, *Acorus calamus* berada dalam ordo Acorales, kelas Liliopsida, filum Tracheophyta, dan kingdom Plantae. Genus *Acorus* sendiri terdiri dari beberapa spesies, namun *Acorus calamus* adalah salah satu yang paling dikenal dan tersebar luas di Asia, Eropa, dan Amerika Utara (Cheng *et al.*, 2020). Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) (2025), klasifikasi dringo (*Acorus calamus*) sebagai berikut:

Kingdom: Plantae
 Division: Magnoliophyta (Angiospermae)
 Class: Liliopsida (Monokotil)
 Order: Acorales
 Family: Acoraceae
 Genus: *Acorus*
 Spesies: *Acorus calamus* L.



Gambar 2.1. Rimpang dan daun Dringo (*Acorus calamus*)

Sumber: (Gaidhani, K. A., Harwalkar, M., Bhambere, D., & Nirgude, 2021)

Dalam hal taksonomi molekuler, studi menggunakan analisis filogenetik berdasarkan sekuens DNA kloroplas (trnL-trnF dan rbcL) mengungkapkan adanya empat spesies dalam genus *Acorus*, yaitu *A. calamus*, *A. gramineus*, *A. tatarinowii*, dan *A. macrospadiceus*. *A. calamus* membentuk klad tersendiri yang berbeda dengan ketiga spesies lainnya, yang menunjukkan bahwa *A. calamus* adalah spesies yang independen secara genetik (Cheng *et al.*, 2020). Selain itu, analisis metabolomik menggunakan UPLC-QTOF-MS juga memperkuat perbedaan kimiawi antara *A. calamus* dengan spesies lain dalam genus tersebut (Cheng *et al.*, 2020).

Bunga *Acorus calamus* tersusun dalam bentuk spadiks yang muncul dari ujung batang semu, dengan spatha yang melindungi bunga-bunga kecil tersebut. Bunga-bunga ini tidak mencolok dan biasanya berwarna hijau kekuningan. Karena varietas triploid bersifat steril, tanaman ini tidak menghasilkan buah dan biji, sehingga penyebarannya terutama melalui rizom (Imam *et al.*, 2013).

Secara ekologis, *Acorus calamus* tumbuh di habitat basah seperti pinggir sungai, rawa, dan danau. Tanaman ini memiliki adaptasi khusus untuk lingkungan

berair dan berperan penting dalam ekosistem basah sebagai penyedia habitat dan sumber makanan bagi beberapa organisme (Cheng *et al.*, 2020).

Dari segi kimia, *Acorus calamus* ini mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, minyak atsiri, dan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas farmakologis dan toksikologi tertentu. Studi metabolomik menunjukkan bahwa profil kimia *A. calamus* berbeda dengan spesies *Acorus* lainnya, yang mendukung klasifikasi taksonominya (Amalia *et al.*, 2024).

Penggunaan tradisional *A. calamus* sangat luas, terutama dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi gangguan pencernaan dan nyeri, meskipun belum ada bukti klinis yang cukup untuk mendukung efektivitas dan keamanannya secara ilmiah (Imam *et al.*, 2013). Beberapa penelitian juga menunjukkan aktivitas antioksidan dan antibakteri dari ekstrak daun dan rizomnya, yang menjadi dasar potensi farmasi tanaman ini (Li & Wah, 2017).

2.2.2 Kandungan Fitokimia pada Rimpang Dringo (*Acorus calamus*)

Dringo (*Acorus calamus*) adalah tanaman obat yang kaya akan kandungan fitokimia utama yang beragam dan memiliki potensi farmakologis yang signifikan. Kandungan fitokimia utama pada Dringo meliputi senyawa monoterpen, seskuiterpen, fenilpropanoid, flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, polifenol, dan minyak atsiri yang dikenal sebagai calamus oil (Subositi, 2015).

Selain minyak atsiri, flavonoid juga merupakan salah satu kandungan fitokimia utama yang ditemukan pada rimpang Dringo. Flavonoid ini berperan sebagai antioksidan dan memiliki efek insektisida serta aktivitas biologis lainnya yang mendukung penggunaan tradisional tanaman ini dalam pengobatan. Saponin juga ditemukan dalam rimpang Dringo, yang diketahui memiliki aktivitas

insektisida dan berkontribusi pada efek toksik terhadap hama tertentu (Jannah, 2015).

Alkaloid dan terpenoid juga merupakan bagian dari profil fitokimia Dringo. Alkaloid memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai agen antimikroba dan neuroprotektif, sedangkan terpenoid berperan dalam memberikan aroma khas serta aktivitas farmakologis lain seperti antiinflamasi dan antimikroba (Sutejo *et al.*, 2022). Tanin dan polifenol juga hadir, yang berfungsi sebagai antioksidan dan agen pelindung terhadap berbagai penyakit (Widyastuti *et al.*, 2019).

Penelitian menggunakan berbagai metode ekstraksi menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada Dringo memiliki polaritas yang beragam, sehingga pelarut polar seperti metanol dan non-polar seperti heksan digunakan untuk memperoleh ekstrak dengan kandungan senyawa yang berbeda. Ekstrak heksan yang mengandung β -asaron menunjukkan efek toksisitas yang lebih besar terhadap hama dibandingkan ekstrak metanol yang lebih banyak mengandung senyawa polar seperti flavonoid dan saponin (Jannah, 2015).

Kandungan kimia lain yang ditemukan dalam rimpang Dringo termasuk senyawa fenolik, steroid, glikosida, dan protein, yang turut memperkaya khasiat farmakologis tanaman ini dalam pengobatan tradisional berbagai penyakit seperti gangguan saraf, bronkitis, dan nyeri (Kusuma, 2021). Senyawa fenolik dan polifenol juga berkontribusi pada aktivitas antioksidan yang kuat.

Dalam konteks penggunaan tradisional dan modern, kandungan fitokimia Dringo mendukung berbagai aktivitas biologis seperti neuroproteksi, antioksidan, insektisida, antibakteri, dan antijamur. Aktivitas antibakteri dan antijamur ini

terutama dikaitkan dengan kandungan flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri yang terdapat pada rimpang Dringo (Sutejo *et al.*, 2022).

2.2.3 Aktifitas Farmakologis pada Rimpang Dringo (*Acorus calamus*)

Dringo (*Acorus calamus*) merupakan tanaman rimpang yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai budaya karena kandungan senyawa bioaktifnya yang beragam. Salah satu aktivitas farmakologis utama dari Dringo adalah efek antibakteri, terutama terhadap bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Ekstrak etanol rimpang Dringo menunjukkan zona hambat yang signifikan terhadap pertumbuhan bakteri tersebut, dengan efektivitas yang meningkat seiring dengan konsentrasi ekstrak (Viogenta *et al.*, 2017). Aktivitas antibakteri ini diduga berasal dari senyawa fenolik dan senyawa aktif lain yang terkandung dalam rimpangnya (Hardiansi *et al.*, 2020).

Selain aktivitas antibakteri, Dringo juga memiliki aktivitas antioksidan yang cukup kuat. Kombinasi ekstrak Dringo dengan bahan alami lain seperti bawang putih menunjukkan peningkatan kapasitas antioksidan, yang berperan dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif dan stres radikal bebas (Isrianto & Tania, 2019). Aktivitas antioksidan ini sangat penting dalam pencegahan berbagai penyakit degeneratif dan inflamasi.

Dringo juga memiliki efek antimikroba yang luas, termasuk terhadap jamur seperti *Candida albicans*. Penelitian menunjukkan bahwa fermentasi ekstrak rimpang Dringo dapat meningkatkan kadar fenolik dan aktivitas antimikroba terhadap jamur tersebut, yang menunjukkan potensi penggunaannya sebagai agen antijamur alami (Hardiansi *et al.*, 2020). Selain itu, aktivitas

antimikroba ini mendukung penggunaannya dalam pengobatan infeksi kulit dan saluran pernapasan. Selain itu, Dringo menunjukkan aktivitas imunomodulator yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap berbagai penyakit. Penggunaan rimpang Dringo sebagai tonikum tradisional dipercaya dapat merevitalisasi tubuh dan meningkatkan vitalitas, yang secara ilmiah didukung oleh kandungan senyawa bioaktif yang merangsang sistem imun (Widyastuti *et al.*, 2019).

2.2.4 Pemanfaatan Rimpang Dringo (*Acorus calamus*) sebagai Agen Galaktagog

Dringo (*Acorus calamus*) merupakan tanaman obat tradisional Indonesia yang semakin menarik perhatian dunia kedokteran dan farmasi internasional karena potensi manfaatnya, termasuk sebagai agen galaktagog, yaitu zat yang mampu meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui. Tanaman dringo telah digunakan secara luas dalam pengobatan tradisional di Asia, termasuk Indonesia, India, dan Tiongkok, selama lebih dari 2.000 tahun. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa bagian rhizoma (akar rimpang) dari *Acorus calamus* banyak digunakan karena mengandung senyawa aktif yang memiliki efek farmakologis luas, seperti asarone, saponin, alkaloid, dan minyak atsiri (Punam V. wankhade *et al.*, 2023).

Dalam konteks penggunaan sebagai galaktagog, beberapa sumber etnobotani dan farmasi menyebutkan bahwa daun tumbuhan ini memang telah digunakan secara tradisional di Indonesia untuk memperlancar ASI. Penelitian lapangan di berbagai suku dan daerah Indonesia juga mendokumentasikan penggunaan dringo sebagai salah satu campuran ramuan herbal penambah ASI pada masa nifas (Widyastuti *et al.*, 2019).

Pada tingkat farmakologis, *Acorus calamus* memiliki efek imunomodulator, antioksidan, dan anti-inflamasi yang baik (Ganesan *et al.*, 2020). Efek tersebut sangat penting dalam konteks menyusui, karena stres oksidatif dan inflamasi dapat memengaruhi fungsi prolaktin dan produksi ASI. Senyawa aktif dalam dringo, khususnya asarone, telah terbukti meningkatkan aktivitas biologis di tingkat jaringan dan sel tubuh, termasuk meningkatkan proses regenerasi dan penyembuhan luka, yang berhubungan pula dengan stimulasi jaringan payudara (Suguna *et al.*, 2014) (Zhao *et al.*, 2023).

Di India, studi fitofarmasi melaporkan pemanfaatan *Acorus calamus* (dikenal sebagai vacha) dalam ramuan Ayurveda sebagai tonik otak dan stimulan, tetapi juga digunakan dalam berbagai ramuan tradisional untuk ibu menyusui. Kendati uji klinis yang spesifik untuk efek galaktagog pada manusia masih terbatas, pengalaman empiris menunjukkan tanaman ini memperlancar produksi ASI, kemungkinan besar karena efek kombinasi antara relaksasi otot polos, efek adaptogen, dan stimulasi hormon prolaktin secara tidak langsung (Punam V. wankhade *et al.*, 2023).

Efek antiinflamasi dari *Acorus calamus* dapat membantu mengurangi mastitis ringan pada ibu menyusui, sehingga mendukung proses laktasi yang sehat. Hal ini didukung oleh penelitian pada model hewan, yang menyatakan ekstrak *Acorus calamus* dapat mengurangi infiltrasi sel radang dan meningkatkan keseimbangan sitokin di jaringan payudara serta seluruh tubuh (Prasathkumar *et al.*, 2021).

Manfaat lain yang ditawarkan tumbuhan ini adalah kemampuannya dalam mempercepat proses penyembuhan luka, yang juga relevan untuk ibu pasca

persalinan. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Acorus calamus* mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan sintesis kolagen dan mempercepat proses epitelisasi (Suguna *et al.*, 2014). Proses ini secara umum dapat mendukung pemulihan fisik yang lebih baik dan kemungkinan mendukung produksi ASI.

Tingkat keamanan dan dosis ideal penggunaan *Acorus calamus* sebagai galaktagog masih dalam kajian ilmiah. Senyawa β -asarone pada konsentrasi tinggi teridentifikasi memiliki potensi toksisitas jika dikonsumsi berlebihan, sehingga penggunaan ramuan berbahan dasar dringo sebaiknya dilakukan sesuai anjuran herbalis atau tenaga medis yang kompeten (Sya'diyah *et al.*, 2016).

Secara keseluruhan, *Acorus calamus* berpotensi menjadi agen pendukung dalam meningkatkan produksi ASI melalui mekanisme imunomodulasi, antioksidan, penyembuhan jaringan, dan peningkatan kesehatan ibu menyusui secara menyeluruh. Namun, diperlukan studi lebih lanjut, khususnya uji klinis terstandar pada manusia, untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebagai galaktagog secara medis modern.

2.3 Tanaman Bawang Putih (*Allium sativum*)

2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum* L.) merupakan salah satu tanaman umbi-umbian yang termasuk dalam famili Amaryllidaceae, subfamili Allioideae, dan genus *Allium*, yang merupakan salah satu genus terbesar dalam kelompok monokotil dengan lebih dari 780 spesies yang tersebar luas di zona beriklim sedang hingga subtropis di belahan bumi utara (Fajar & Bimo, 2022). Menurut

Integrated Taxonomic Information System (ITIS) (2025), klasifikasi bawang putih (*Allium sativum*) adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae
Divisi: Magnoliophyta
Kelas: Liliopsida
Ordo: Asparagales
Famili: Amaryllidaceae
Genus: *Allium*
Spesies: *Allium sativum*



Gambar 2.2. Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Sumber: (Khan *et al.*, 2024)

Secara morfologi, bawang putih memiliki umbi majemuk yang terdiri atas beberapa siung yang tersusun rapat membentuk satu kesatuan. Setiap siung dilapisi oleh kulit tipis berwarna putih hingga keunguan, tergantung varietasnya. Umbi ini merupakan organ penyimpanan utama yang kaya akan senyawa sulfur, seperti alliin dan allicin, yang bertanggung jawab atas aroma dan khasiat farmakologis bawang putih (Alam *et al.*, 2016). Daun bawang putih berbentuk pita, ramping, dan berwarna hijau, tumbuh secara vertikal dari pangkal umbi. Daun ini memiliki permukaan licin dan ujung yang meruncing (Meriem *et al.*, 2021).

Secara kimia, umbi bawang putih mengandung senyawa sulfur utama berupa S-alk(en)ylcysteine sulfoxides, terutama alliin. Ketika jaringan umbi rusak, enzim alliinase mengkatalisis konversi alliin menjadi allicin, senyawa yang

bertanggung jawab atas aroma khas dan efek farmakologis bawang putih (Alam *et al.*, 2016). Studi molekuler telah berhasil mengidentifikasi gen-gen yang mengatur biosintesis alliin dan alliinase, serta variasi ekspresinya pada jaringan umbi dan daun (Fajar & Bimo, 2022).

Bawang putih juga memiliki akar serabut yang tumbuh dari pangkal umbi, berfungsi untuk menyerap air dan nutrisi dari tanah. Sistem perakaran ini relatif dangkal sehingga bawang putih memerlukan tanah yang gembur dan drainase baik agar pertumbuhan optimal (Stavěliková, 2008). Selain itu, penelitian morfologi menunjukkan adanya variasi ukuran, bentuk, dan warna umbi serta daun pada berbagai kultivar bawang putih, yang dapat digunakan sebagai dasar seleksi dan pemuliaan tanaman (Meriem *et al.*, 2021).

Distribusi geografis bawang putih sangat luas, dengan pusat keanekaragaman terbesar di wilayah Asia Tengah, khususnya di sekitar wilayah Afghanistan, Iran, dan negara-negara Asia Tengah lainnya. Dari pusat keanekaragaman ini, bawang putih telah menyebar dan dibudidayakan di seluruh dunia, baik di daerah beriklim sedang maupun tropis (Fajar & Bimo, 2022). Adaptasi ekologis yang luas ini menjadikan bawang putih sebagai komoditas penting dalam sistem pertanian global.

2.3.2 Kandungan Fitokimia Utama pada Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan tanaman yang telah lama dikenal memiliki berbagai manfaat kesehatan, terutama karena kandungan fitokimia utamanya, yaitu allicin, saponin, dan flavonoid. Ketiga senyawa ini berperan besar dalam memberikan efek farmakologis pada bawang putih, mulai

dari aktivitas antibakteri, antioksidan, hingga peran dalam pencegahan penyakit degeneratif (Kristiananda *et al.*, 2022).

Allicin adalah senyawa organosulfur yang paling menonjol di dalam bawang putih. Allicin terbentuk ketika bawang putih dihancurkan atau dipotong, di mana enzim allinase mengubah alliin menjadi allicin (Suryandari *et al.*, 2022). Senyawa ini sangat tidak stabil dan mudah terdekomposisi menjadi senyawa sulfur lainnya, namun memiliki efek biologis yang sangat kuat. Allicin diketahui berperan sebagai agen antibakteri yang dapat menghambat sintesis RNA, DNA, dan protein pada bakteri, sehingga efektif melawan berbagai bakteri Gram positif maupun Gram negatif (Rahmi *et al.*, 2019).

Selain aktivitas antibakteri, allicin juga memiliki potensi sebagai antikoagulan, antihipertensi, antimikotik, antitumor, antioksidan, serta dapat menurunkan kadar lemak darah dan memperkuat sistem imun. Efek-efek ini telah dibuktikan melalui berbagai penelitian internasional yang menunjukkan bahwa konsumsi bawang putih dapat membantu mencegah penyakit kardiovaskular seperti arterosklerosis, hipertensi, dan penyakit jantung koroner (A. Amalia *et al.*, 2021).

Saponin merupakan senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam bawang putih, memiliki kemampuan untuk mengurangi tegangan permukaan membran sel, sehingga meningkatkan permeabilitas atau bahkan menyebabkan kebocoran sel. Mekanisme ini menjelaskan aktivitas saponin sebagai agen antimikroba dan antifungi. Selain itu, saponin juga berperan dalam menurunkan kadar kolesterol darah dan meningkatkan sistem imun tubuh (Kristiananda *et al.*, 2022).

Flavonoid dalam bawang putih juga berperan penting sebagai antioksidan alami. Flavonoid bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat, mengganggu fungsi membran sitoplasma, serta mengganggu metabolisme energi mikroorganisme. Selain sebagai antibakteri, flavonoid juga membantu menangkal radikal bebas dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif, sehingga berkontribusi pada pencegahan penyakit degeneratif (Aulia *et al.*, n.d.).

Aktivitas antibakteri bawang putih yang luas telah dibuktikan dalam berbagai penelitian, di mana ekstrak bawang putih mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacillus*, *Clostridium*, hingga *Pseudomonas aeruginosa* (Kristiananda *et al.*, 2022). Hal ini semakin memperkuat peran allicin, saponin, dan flavonoid sebagai komponen bioaktif utama.

Selain aktivitas antibakteri dan antioksidan, senyawa-senyawa ini juga berperan sebagai antikanker. Studi menunjukkan bahwa konsumsi bawang putih secara rutin dapat menurunkan risiko beberapa jenis kanker, terutama kanker saluran pencernaan, melalui mekanisme inaktivasi karsinogen, penghambatan proliferasi sel kanker, serta induksi apoptosis (Fajar & Bimo, 2022).

2.3.3 Aktivitas farmakologis Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung senyawa aktif utama allicin yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis, terutama sebagai antioksidan. Allicin mampu menginduksi enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD) dan katalase (CAT), sekaligus menghambat enzim prooksidan seperti nitric oxide synthase, xanthine oksidase, NADPH oksidase, dan siklooksigenase. Aktivitas ini berkontribusi dalam menurunkan kadar malondialdehid (MDA)

sebagai penanda stres oksidatif pada pasien yang menjalani hemodialisis kronis, sehingga memperbaiki kualitas hidup pasien tersebut (Istiqomah *et al.*, 2022).

Selain itu, bawang putih juga memiliki efek hipolipidemik yang signifikan. Senyawa organosulfur seperti S-allyl cysteine (SAC), S-propyl cysteine (SPC), dan S-ethyl cysteine (SEC) dapat menghambat sintesis kolesterol hingga 40-60%. Senyawa lain seperti diallyl disulfide (DADS) dan diallyl trisulfide (DATS) juga berperan dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL, sehingga membantu mencegah penyakit jantung koroner (Chairunnisa, 2019).

Aktivitas antiinflamasi bawang putih juga telah terbukti melalui proses fermentasi dan pemanasan yang menghasilkan senyawa bioaktif baru. Senyawa ini mampu menurunkan ekspresi mediator inflamasi, sehingga bawang putih dapat digunakan sebagai agen antiinflamasi alami untuk berbagai kondisi inflamasi kronis (Salsabila & Busman, 2021).

Bawang putih menunjukkan aktivitas antibakteri yang luas. Ekstrak bawang putih efektif melawan bakteri patogen seperti *Streptococcus pyogenes* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Mekanisme antibakterinya melibatkan gangguan pada membran sel bakteri dan penghambatan enzim penting bagi pertumbuhan bakteri tersebut (Savitri *et al.*, 2019).

Bawang putih juga memiliki aktivitas antivirus. Ekstrak etanol bawang putih telah diuji terhadap virus Newcastle Disease dan menunjukkan efek antivirus yang potensial, yang membuka peluang penggunaannya sebagai agen antivirus alami dalam pengendalian penyakit virus (Azizah & Azis, 2023).

Selain aktivitas yang telah disebutkan, bawang putih juga memiliki efek antitumorigenik. Senyawa organosulfurnya mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dan memicu apoptosis pada berbagai jenis sel kanker, sehingga berpotensi sebagai agen pendukung terapi kanker (Chairunnisa, 2019). Studi meta-analisis juga menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih secara signifikan menurunkan stres oksidatif pada manusia, yang berimplikasi positif pada pencegahan penyakit degeneratif yang berkaitan dengan oksidasi berlebih (Istiqomah *et al.*, 2022).

2.3.4 Tinjauan Hormonal Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Agen Galaktagog

Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung senyawa bioaktif seperti allicin, ajoenes, thiosulfonates, dan sulfida yang memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk aktivitas antioksidan dan pengaruh terhadap sistem hormonal. Senyawa allicin, khususnya, berperan dalam menghambat enzim *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang dapat memengaruhi keseimbangan hormon dalam tubuh (Ayu *et al.*, 2023).

Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih dapat meningkatkan kadar hormon estrogen pada tikus betina yang diinduksi dengan cisplatin. Peningkatan hormon estrogen ini juga diikuti oleh peningkatan berat uterus, yang menunjukkan efek positif bawang putih terhadap sistem reproduksi dan potensi mendukung fungsi hormonal yang berhubungan dengan laktasi (Muchtaromah *et al.*, 2020).

Dalam konteks laktasi, hormon estrogen dan progesteron memegang peranan penting dalam persiapan dan produksi ASI. Dengan pengaruh bawang putih terhadap peningkatan kadar estrogen, secara tidak langsung bawang putih dapat mendukung proses laktasi, meskipun penelitian langsung mengenai efek

bawang putih terhadap hormon prolaktin dan produksi ASI masih terbatas (Muchtaromah *et al.*, 2020).

Studi lain melaporkan bahwa ekstrak bawang putih memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi yang dapat memperbaiki kondisi kesehatan ibu menyusui, sehingga secara tidak langsung mendukung produksi ASI yang optimal melalui peningkatan kondisi kesehatan umum (Islam *et al.*, 2023).

2.3.5 Pemanfaatan Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Agen Galaktagog

Bawang putih (*Allium sativum*) telah digunakan sebagai galaktagog dalam tradisi pengobatan di India selama bertahun-tahun. Studi di India dan berbagai negara lain menunjukkan bahwa konsumsi bawang putih berkontribusi pada peningkatan produksi ASI pada ibu menyusui, meski belum banyak diadopsi dalam pengobatan barat (Ekambaram, 2023) (Punam V. wankhade *et al.*, 2023).

Sebuah penelitian eksperimental pre-post pada ibu postnatal di India memberikan preparat bawang putih selama satu minggu dan mengevaluasi efeknya terhadap praktik menyusui. Hasilnya, terdapat peningkatan signifikan dalam parameter promosi menyusui pada kelompok perlakuan setelah konsumsi bawang putih: rerata skor post-test (19.86 ± 4.22) jauh lebih tinggi dari pre-test (9.4 ± 2.87) (R. Sa & Hemalatha, 2021). Hal ini membuktikan efektivitas preparat bawang putih terhadap promosi menyusui pada ibu postnatal.

Penelitian lain memperkuat hasil di atas, dengan menyatakan bahwa rata-rata skor kecukupan menyusui meningkat dari 3.33 sebelum konsumsi bawang putih menjadi 8.33 sesudah konsumsi, menandakan bahwa bawang putih dapat digunakan sebagai galaktagog alami pada ibu menyusui (Ekambaram, 2023). Penelitian ini juga menyoroti adanya penurunan kadar stres pada ibu pasca

konsumsi bawang putih, yang kemungkinan berkaitan dengan efek laktagogum dan antioksidan bawang putih.

Dari tinjauan literatur yang luas, *Allium sativum* diyakini mampu meningkatkan kadar prolaktin dan produksi ASI bila digunakan dalam campuran galaktagog alami. Temuan serupa juga diamati pada hewan coba, di mana pemberian bawang putih meningkatkan jumlah produksi susu dan mendukung pertumbuhan anak binatang uji (Punam V. wankhade *et al.*, 2023). Selain itu, konsumsi 1.5g ekstrak bawang putih oleh ibu menyusui menyebabkan bayi lebih lama menyusui (hingga 30% lebih lama dibanding kelompok kontrol). Studi serupa oleh Scheffler *et al.* menunjukkan bahwa metabolit bawang putih muncul dalam ASI dalam 2–3 jam setelah konsumsi, mendukung mekanisme transfer senyawa aktif ke bayi (Ekambaram, 2023).

Studi di India dengan desain quasi-eksperimental menemukan bahwa konsumsi bawang putih tidak hanya meningkatkan kecukupan laktasi, namun juga memperbaiki perilaku menyusui dan menurunkan potensi stres pada ibu. Hal ini menambah nilai penting bawang putih baik sebagai agen fisiologis maupun psikologis dalam mendukung proses menyusui (R. Sa & Hemalatha, 2021). Bawang putih juga diketahui berpengaruh pada kesehatan reproduksi perempuan, termasuk regulasi hormonal, siklus menstruasi, serta peningkatan fertilitas, yang secara tidak langsung dapat mendukung proses laktasi jangka panjang (Permata *et al.*, 2024).

Kesimpulannya, bawang putih terbukti dapat meningkatkan produksi dan promosi ASI secara bermakna. Efek ini diduga berhubungan dengan kandungan

bioaktif seperti allicin dan senyawa sulfur yang mendorong peningkatan hormon prolaktin, menurunkan stres, serta mendorong perilaku menyusui yang lebih baik.

2.4 Skrining Fitokimia dan Uji *In Silico*

Skrining fitokimia adalah metode kualitatif yang digunakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi keberadaan metabolit sekunder dalam tanaman. Metabolit sekunder ini merupakan senyawa bioaktif yang berperan penting dalam aktivitas farmakologis tanaman, seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, terpenoid, dan fenol (Saepudin *et al.*, 2024). Dengan melakukan skrining fitokimia, para peneliti dapat menelusuri potensi tanaman sebagai sumber obat-obatan alami.

Metode skrining fitokimia biasanya melibatkan penggunaan berbagai pereaksi kimia spesifik yang dapat bereaksi dengan golongan senyawa tertentu sehingga menghasilkan perubahan warna atau endapan yang mudah diamati secara visual (Isnaini *et al.*, 2021). Selain itu, teknik kromatografi seperti Kromatografi Lapis Tipis (KLT) juga sering digunakan untuk memisahkan dan mengidentifikasi metabolit sekunder dalam ekstrak tanaman (Atomik, 2024).

Skrining fitokimia memiliki peran penting dalam penelitian tanaman obat karena dapat memberikan gambaran awal tentang kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai agen terapeutik. Senyawa-senyawa seperti flavonoid dan alkaloid diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antimikroba, dan antiinflamasi yang signifikan (Sharma *et al.*, 2020). Oleh karena itu, hasil skrining fitokimia menjadi dasar untuk penelitian lanjutan dalam pengembangan obat dan produk farmasi. Skrining fitokimia juga membantu dalam standarisasi bahan baku herbal dengan memastikan keberadaan dan konsentrasi senyawa bioaktif utama.

Hal ini penting untuk menjamin keamanan dan efektivitas produk herbal yang dihasilkan (Habibi *et al.*, 2018). Dengan demikian, skrining fitokimia menjadi tahap awal yang esensial dalam riset farmasi dan fitoterapi.

Dalam penelitian ini menggunakan pelarut ethanol 70%. Penggunaan pelarut ethanol 70% pada ekstraksi uji fitokimia didasarkan pada pertimbangan ilmiah bahwa campuran ethanol dan air pada konsentrasi tersebut memiliki polaritas yang optimal untuk melarutkan berbagai metabolit sekunder tanaman, baik yang bersifat polar maupun semipolar, seperti flavonoid, fenolik, tanin, saponin, dan alkaloid. Air yang terkandung dalam ethanol 70% berperan meningkatkan kemampuan pelarut untuk menembus dinding dan membran sel tumbuhan sehingga mempermudah pelepasan senyawa aktif dari matriks jaringan tanaman. Sementara itu, ethanol berfungsi melarutkan senyawa organik yang kurang larut dalam air. Kombinasi ini menghasilkan efisiensi ekstraksi yang lebih tinggi dibandingkan ethanol absolut (96%) atau air murni. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak yang diperoleh menggunakan ethanol 70% memiliki kadar total fenolik dan flavonoid yang lebih tinggi serta rendemen ekstrak yang lebih besar. Selain itu, ethanol 70% relatif aman, tidak terlalu toksik, mudah diuapkan, dan mampu menghambat pertumbuhan mikroba selama proses ekstraksi. Oleh karena itu, ethanol 70% banyak dipilih sebagai pelarut standar dalam penelitian fitokimia karena mampu menghasilkan ekstrak yang kaya senyawa bioaktif dengan aktivitas biologis yang optimal (Azwanida, 2015; Do *et al.*, 2014; Truong *et al.*, 2019)..

Secara keseluruhan, skrining fitokimia adalah proses penting dalam penelitian tanaman obat yang bertujuan mengidentifikasi metabolit sekunder

sebagai dasar pengembangan obat herbal. Metode ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan berbagai uji kimia dan teknik kromatografi untuk mendeteksi senyawa bioaktif. Hasil skrining memberikan informasi awal yang krusial untuk eksplorasi lebih lanjut dalam bidang farmasi dan kesehatan terutama dalam uji selanjutnya, salah satunya adalah uji *in silico*.

Uji *in silico* merupakan salah satu metode penelitian berbasis komputer yang dipakai secara luas dalam ilmu sains, terutama pada proses penemuan dan pengembangan obat baru. Pendekatan ini melibatkan penggunaan simulasi komputasi untuk memprediksi interaksi molekul, seperti interaksi antara senyawa calon obat (ligan) dengan target biologis seperti protein atau enzim (Effendi *et al.*, 2023). Secara umum, uji *in silico* meliputi beberapa tahapan, di antaranya pemodelan struktur molekul, simulasi docking atau pengikatan ligan ke target, serta prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa (Wulandari *et al.*, 2023) (N. Sa *et al.*, 2024). Salah satu teknik utamanya adalah molecular docking, yaitu prediksi bagaimana molekul kecil (seperti senyawa aktif dari tumbuhan atau senyawa sintesis) dapat berinteraksi dan mengikat pada situs aktif target protein. Hasil dari simulasi ini antara lain berupa estimasi energi ikatan dan prediksi stabilitas kompleks ligan-protein, yang menjadi indikasi potensi aktivitas biologis suatu senyawa (Kesuma *et al.*, 2018).

Salah satu keunggulan utama metode *in silico* adalah efisiensi dalam menghemat waktu, biaya, dan sumber daya yang diperlukan dibandingkan metode konvensional *in vivo* ataupun *in vitro* (Makatita *et al.*, 2020). Penelitian *in silico* mampu menyaring ribuan kandidat senyawa secara cepat, sehingga hanya

senyawa yang paling potensial dan aman yang lanjut diuji secara eksperimen langsung pada hewan atau kultur sel.

Metode *in silico* juga dapat digunakan untuk memprediksi dan mengoptimalkan sifat-sifat farmakologi dan toksikologi senyawa, seperti parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) (Wulandari *et al.*, 2023). Salah satu pendekatannya menggunakan aturan Lipinski's Rule of Five, yang menilai kemungkinan suatu senyawa dapat dikembangkan sebagai obat oral berdasarkan parameter-parameter seperti bobot molekul, logP, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen (Wulandari *et al.*, 2023) (N. Sa *et al.*, 2024). Selain itu, software dan database bioinformatika publik sangat membantu memperluas ruang aplikasi uji *in silico*.

Contoh penerapan uji *in silico* di tingkat internasional antara lain pada pencarian senyawa antidiabetes dari tanaman herbal, senyawa antikanker baru, serta analisis sifat toksik berbagai metabolit sekunder tanaman (Malikhana *et al.*, 2021) (Puspita *et al.*, 2022). Studi-studi tersebut umumnya menggabungkan data kimia, struktur protein target, dan simulasi molekuler dengan hasil prediktif, lalu melanjutkan ke uji eksperimental atau validasi laboratorium. Kolaborasi antara pemodelan *in silico* dan data eksperimen memperkuat keandalan hasil prediksi.

Walaupun menawarkan banyak kelebihan, uji *in silico* memiliki beberapa keterbatasan. Data yang dihasilkan bersifat prediktif sehingga tetap memerlukan validasi empiris melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*. Tingkat akurasi prediksi juga sangat bergantung pada kualitas database, algoritma komputasi, dan parameter simulasi yang digunakan (Hess *et al.*, 2024). Selain itu, tidak semua interaksi dan

faktor biologis yang kompleks dapat dimodelkan secara sempurna dengan simulasi komputer.

Kesimpulannya, uji *in silico* merupakan metode penting dan semakin diandalkan dalam dunia sains dan riset farmasi modern. Dengan memanfaatkan kemajuan teknologi komputasi, metode ini mendukung penemuan obat yang lebih cepat, murah, dan efisien. Namun, uji *in silico* tidak dapat sepenuhnya menggantikan uji eksperimental langsung, melainkan harus dijadikan bagian integral dari rangkaian tahapan penelitian untuk memastikan efektivitas dan keamanan kandidat obat secara menyeluruh.

2.4.1 Relevansi Kandungan Fitokimia dengan Aktivitas Galaktagog

Fitokimia merupakan senyawa bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan, seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid, yang memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk sebagai galaktagog, yaitu zat yang dapat meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan mekanisme yang beragam, salah satunya adalah antagonisme terhadap dopamin yang secara fisiologis menghambat produksi prolaktin, hormon utama dalam stimulasi laktasi (Koko *et al.*, 2019). Selain senyawa di atas, pada tumbuhan juga terdapat senyawa fitoestrogen.

Fitoestrogen adalah senyawa alami yang berasal dari tumbuhan dan memiliki struktur serta aktivitas yang mirip dengan hormon estrogen, khususnya 17β -estradiol, sehingga dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen di tubuh manusia. Senyawa ini dapat bertindak sebagai agonis yang meniru efek estrogen atau sebagai antagonis yang menghambat efek estrogen dengan berikatan pada reseptor estrogen alfa ($ER-\alpha$) maupun beta ($ER-\beta$) (Mirza *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja fitoestrogen terutama terjadi melalui ikatan senyawa ini dengan reseptor estrogen, yang memicu aktivitas biologis serupa dengan estrogen endogen meski kekuatannya umumnya lebih lemah (Mirza *et al.*, 2021).

Pada bawang putih (*Allium sativum*), fitoestrogen yang dikandungnya terutama berasal dari golongan lignan dan isoflavon. Komponen terkecil atau subgolongannya adalah sekoisolarisiresinol, matairesinol, genistein, daidzein, glycitein, formononetin, coumestrol, pinoresinol, dan lariciresinol. Sekoisolarisiresinol dan matairesinol misalnya, dapat diubah dalam pencernaan menjadi senyawa estrogenik lain seperti enterodiol dan enterolakton yang aktif secara biologis. Isoflavon seperti genistein dan daidzein sendiri juga dikenal sebagai fitoestrogen utama yang memiliki afinitas tinggi pada reseptor estrogen, dan ditemukan dalam bawang putih selain pada kacang-kacangan (Muchtaromah *et al.*, 2020).

Pada dringo (*Acorus calamus*), kandungan pasti fitoestrogennya perlu riset lebih lanjut sebab penelitian lebih banyak menyoroti kandungan flavonoid dan fenilpropanoid sebagai kandidat fitoestrogen (Lutfiani & Nasrulloh, 2023). Flavonoid seperti kaempferol dan quercetin yang ditemukan di beberapa tanaman herbal (termasuk dringo) merupakan golongan terkecil dari fitoestrogen dan memiliki aktivitas fitoestrogenik yang relevan (Lutfiani & Nasrulloh, 2023) (Mirza *et al.*, 2021). Flavonoid ini juga diketahui mampu berinteraksi dengan estrogen receptor dan memicu efek estrogenik secara langsung atau melalui jalur dependent pada ER- α dan ER- β (Mirza *et al.*, 2021).

Sebagai agen galaktagog (agen perangsang produksi ASI), fitoestrogen dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas sel epitel mamaria dengan cara meniru

atau merangsang kerja hormon estrogen. Di kelenjar hipofisis anterior, fitoestrogen mampu meningkatkan ekspresi gen prolaktin dan sekresinya melalui jalur aktivasi estrogen receptor (E2R/mE2R), yang kemudian berlanjut ke organ target berupa kelenjar mammae sehingga produksi ASI meningkat (Lutfiani & Nasrulloh, 2023).

Sebagai contoh, flavonoid yang banyak ditemukan dalam tanaman galactagog seperti *Euphorbia hirta* dan *Hibiscus sabdariffa* telah terbukti meningkatkan kadar prolaktin plasma sehingga merangsang peningkatan produksi ASI. Flavonoid ini juga memiliki aktivitas antioksidan yang dapat melindungi jaringan payudara dari stres oksidatif selama proses laktasi (Tsopmo, 2018).

Penelitian pada campuran herbal Tri-Than-Thip menunjukkan bahwa pemberian ekstrak herbal ini meningkatkan ekspresi protein terkait produksi ASI seperti AQP5 dan LALBA, yang berperan dalam transportasi air dan sintesis protein susu. Hal ini mengindikasikan bahwa fitokimia dalam campuran tersebut mampu memodulasi jalur molekuler penting dalam produksi ASI (Chonsut *et al.*, 2023).

Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*), salah satu galactagog alami yang paling banyak digunakan, mengandung saponin dan flavonoid yang diduga merangsang kelenjar susu dengan meningkatkan sekresi keringat, mengingat kelenjar payudara merupakan modifikasi dari kelenjar keringat. Namun, efektivitas fenugreek masih memerlukan penelitian lebih lanjut karena hasil studi klinis menunjukkan variasi (Bazzano *et al.*, 2016).

Selain itu, fitokimia seperti polifenol dan isoflavon yang terdapat dalam makanan ibu menyusui dapat ditemukan dalam ASI dan memberikan manfaat

antioksidan bagi bayi. Isoflavon dari kedelai, misalnya, dapat meningkatkan kadar antioksidan dalam ASI dan berpotensi melindungi bayi dari stres oksidatif dan inflamasi (Tsopmo, 2018).

Kandungan fitokimia dalam galaktagog juga berperan dalam modulasi hormon. Alkaloid dan saponin dalam beberapa tanaman galaktagog dapat menghambat sintesis dopamin, sehingga meningkatkan kadar prolaktin yang berperan langsung dalam stimulasi produksi ASI. Studi survei di Indonesia menunjukkan bahwa penggunaan galaktagog herbal seperti daun katuk, fenugreek, dan adas sangat populer dan efektif dalam meningkatkan produksi ASI pada ibu nifas. Hal ini didukung oleh kandungan fitokimia yang beragam yang bekerja sinergis untuk meningkatkan efikasi galaktagog alami (Wulandari *et al.*, 2020).

Kandungan fitokimia dalam galaktagog alami memiliki relevansi yang kuat terhadap aktivitas biologis dalam meningkatkan produksi ASI melalui mekanisme hormonal, protektif, dan molekuler. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi keamanan, dosis efektif, dan mekanisme kerja spesifik dari berbagai fitokimia tersebut dalam konteks laktasi (Chonsut *et al.*, 2023).

2.5 Kombinasi Bahan Herbal dalam Pengobatan

2.5.1 Prinsip Sinergisme, Aditif, dan Antagonisme dalam Kombinasi Herbal

Kombinasi bahan herbal tanaman memiliki potensi sinergis yang dapat meningkatkan efektivitas terapeutik dibandingkan penggunaan satu tanaman saja.

Kombinasi tanaman herbal sering digunakan dalam praktik pengobatan tradisional sebagaimana yang disebutkan dalam Q.S. Asy-Syu'ara' ayat 7:


 أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

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

Menurut Quraish Shihab dalam tafsir Al-Misbah, kata *Zauj* memiliki arti pasangan. Pasangan yang dimaksud adalah pasangan tumbuhan, karena menurutnya tidak hanya manusia yang memiliki pasangan, tapi tumbuhan pun sama. Lafal *Karim* menurutnya adalah digunakan untuk menggambarkan sesuatu yang baik untuk objek yang disifatinya atau menjadi *Na'at*. Sehingga *Zauj karim* memiliki makna tumbuhan yang baik, bisa juga dikatakan tumbuhan yang subur dan bermanfaat (Noviyanti, 2021).

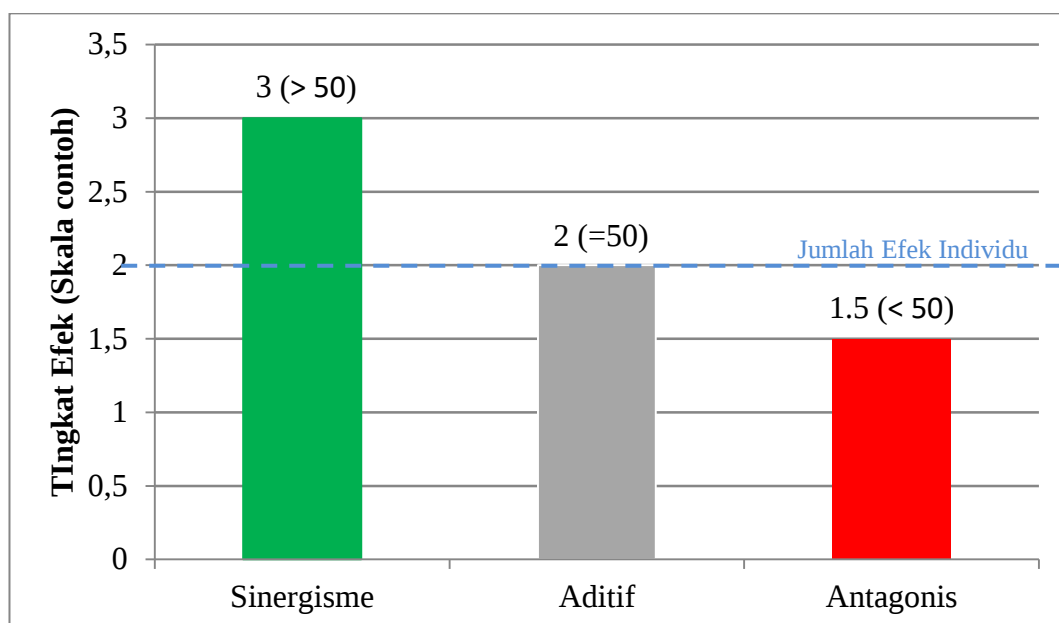
Kombinasi bahan herbal dalam pengobatan akan selalu bersinggungan dengan sinergisme, aditif, dan antagonisme. Sinergisme, aditif, dan antagonisme adalah tiga prinsip utama yang menjelaskan interaksi antara berbagai komponen dalam kombinasi herbal. Interaksi ini penting untuk dipahami karena dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan penggunaan herbal secara keseluruhan.

Sinergisme adalah interaksi yang terjadi ketika kombinasi dua atau lebih herbal menghasilkan efek yang lebih besar daripada jumlah efek masing-masing herbal jika digunakan sendiri (Asniati *et al.*, 2024). Misalnya, jika ekstrak A memberikan efek 30% dan ekstrak B 20% dengan dosis yang sama atau 1:1, contohnya kombinasi ekstrak daun kelor dan daun sirih menunjukkan efek sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* karena metabolit sekunder keduanya yang berbeda mekanisme kerja namun saling mendukung,

meningkatkan efektivitas penghambatan bakteri maka pada kombinasi sinergis, hasilnya bisa lebih dari 50%. Secara ilmiah, sinergisme sering dianalisis dengan metode penghitungan persentase peningkatan efek farmakologis dari kombinasi tersebut (Haryanti *et al.*, 2019). Dengan kata lain, herbal bekerja bersama untuk meningkatkan efek terapeutik. Misalnya, kombinasi ekstrak buah parijoto dan jahe merah menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan aktivitas antioksidan, menghasilkan nilai IC50 yang lebih baik dibandingkan penggunaan tunggal (Vifta *et al.*, 2019). Efek sinergis ini dapat terjadi karena berbagai mekanisme, seperti peningkatan penyerapan, peningkatan metabolisme, atau peningkatan aktivitas pada target yang sama (Cicih *et al.*, 2022).

Aditif terjadi ketika efek kombinasi herbal sama dengan jumlah efek masing-masing herbal (Cicih *et al.*, 2022). Dalam kasus ini, herbal bekerja secara independen dan tidak saling mempengaruhi. Meskipun tidak memberikan peningkatan efek seperti sinergisme, efek aditif tetap dapat bermanfaat karena memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah dari masing-masing herbal, mengurangi risiko efek samping. Pada prinsip aditif, efek gabungan dari beberapa herbal setara dengan jumlah efek masing-masing secara terpisah. Jika ekstrak A dan B masing-masing dengan dosis yang sama setiap ekstrak menghasilkan efek 30% dan 20%, maka efek kombinasi aditif adalah sekitar 50% tidak melebihi jumlah efek individu. Prinsip ini mengasumsikan bahwa senyawa aktif dari setiap herbal bekerja secara independen tanpa meningkatkan atau menghambat satu sama lain, sehingga total efek merupakan hasil penjumlahan sederhana (Hasan *et al.*, 2024).

Antagonisme adalah interaksi yang terjadi ketika kombinasi herbal menghasilkan efek yang lebih kecil daripada efek masing-masing herbal jika digunakan sendiri (Cicih *et al.*, 2022). Prinsip antagonisme terjadi ketika efek gabungan dari dua atau lebih ekstrak herbal justru lebih kecil dari jumlah efek masing-masing bahan apabila diberikan terpisah. Dalam contoh yang sama, jika ekstrak A menghasilkan efek 30% dan ekstrak B 20% dengan dosis yang sama 1:1, maka pada kombinasi antagonis, efek total bisa kurang dari 50%, bahkan bisa menjadi kurang dari salah satu efek individu tersebut. Hal ini dapat terjadi akibat senyawa tertentu dalam satu ekstrak menghambat efek ekstrak lainnya (Handayany, 2020). Kombinasi herbal yang bersifat antagonis sebaiknya dihindari, karena dapat mengurangi efektivitas pengobatan. Efek sinergisme, aditif, dan antagonisme di atas juga dijelaskan dalam grafik 2.3.



Gambar 2.3. Grafik prinsip sinergisme, aditif, dan antagonisme dalam kombinasi herbal dan efeknya

Berdasarkan gambar grafik di atas, kombinasi dari dua tanaman dikatakan sinergis apabila memiliki efek yang bertambah dari jumlah efek individu.

Mekanisme farmakodinamiknya adalah dua senyawa menarget jalur berbeda namun saling melengkapi. Misalkan, senyawa pada ekstrak A meningkatkan penyerapan sedangkan senyawa ekstrak B menghambat metabolisme senyawa lain sehingga menghasilkan peningkatan kadar aktif dari kedua senyawa tersebut. Pada efek aditif, kedua komponen senyawa dari ekstrak A dan B masing-masing bekerja secara independen meski memiliki efek total dengan jumlah yang masih linier dari masing-masing senyawa. Sedangkan antagonis, senyawa ekstrak A dan senyawa ekstrak B dapat terjadi kompetisi terhadap target yang sama atau induksi enzim yang mempercepat ekskresi senyawa lain sehingga dapat menurunkan efektivitas dari setiap senyawa yang dihasilkan oleh masing-masing ekstrak.

Dalam pengembangan obat herbal, penting untuk mengevaluasi efek sinergis dari kombinasi tanaman obat (Hardodianto *et al.*, 2021). Efek sinergis dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi dosis yang dibutuhkan. Namun, perlu juga diperhatikan potensi interaksi antagonis yang dapat mengurangi efektivitas atau meningkatkan risiko efek samping

2.5.2 Dasar Teori Formulasi Kombinasi (Rasionalitas Kombinasi Dringo dan Bawang Putih)

Kombinasi bahan-bahan alami dalam formulasi farmasi dan kosmetik telah menjadi fokus penelitian yang menarik karena potensi efek sinergis dan manfaat kesehatan yang ditawarkan (Lamsari *et al.*, 2023). Salah satu pendekatan yang berkembang adalah penggunaan kombinasi ekstrak dari berbagai tanaman untuk mencapai efek terapeutik yang lebih optimal (Putri & Anung Anindhita, 2022). Dalam konteks ini, kombinasi Dringo (*Acorus calamus*) dan Bawang Putih (*Allium sativum*) dapat dieksplorasi berdasarkan sifat-sifat farmakologis yang dimiliki oleh masing-masing bahan. Bawang putih dikenal memiliki berbagai

aktivitas biologis, termasuk aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi (Lamsari *et al.*, 2023). Senyawa-senyawa seperti allicin dalam bawang putih telah terbukti efektif melawan berbagai jenis bakteri dan jamur (Lamsari *et al.*, 2023). Sementara itu, Dringo, dengan potensi kandungan senyawa aktifnya, dapat memberikan efek tambahan atau sinergis ketika dikombinasikan dengan bawang putih (Putri & Anung Anindhita, 2022).

Rasionalitas kombinasi ini dapat didasarkan pada beberapa faktor. Pertama, kombinasi Dringo dan Bawang Putih dapat menghasilkan efek antioksidan yang lebih kuat dibandingkan dengan penggunaan masing-masing bahan secara tunggal (Lamsari *et al.*, 2023). Antioksidan berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas, yang dapat menyebabkan berbagai penyakit kronis (Lamsari *et al.*, 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak tanaman dengan sifat antioksidan yang berbeda dapat menghasilkan efek sinergis, di mana aktivitas antioksidan campuran lebih tinggi dari jumlah aktivitas antioksidan masing-masing ekstrak (Lamsari *et al.*, 2023).

Kedua, kombinasi ini dapat memberikan efek antibakteri yang lebih luas (Lamsari *et al.*, 2023). Bawang putih telah lama digunakan sebagai agen antibakteri alami, dan kombinasinya dengan Dringo dapat meningkatkan efektivitasnya terhadap berbagai jenis bakteri (Lamsari *et al.*, 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak tanaman dapat menghasilkan efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan bakteri, bahkan terhadap bakteri yang resisten terhadap antibiotik (Lamsari *et al.*, 2023).

Ketiga, kombinasi Dringo dan Bawang Putih dapat memberikan efek antiinflamasi yang lebih kuat (Lamsari *et al.*, 2023).. Peradangan merupakan respons alami tubuh terhadap cedera atau infeksi, tetapi peradangan kronis dapat menyebabkan berbagai penyakit (Lamsari *et al.*, 2023). Senyawa-senyawa dalam bawang putih telah terbukti memiliki sifat antiinflamasi, dan kombinasinya dengan Dringo dapat meningkatkan efek ini (Lamsari *et al.*, 2023).

Dengan demikian, dasar teori formulasi kombinasi Dringo dan Bawang Putih didasarkan pada potensi efek sinergis dari kedua bahan, yang dapat menghasilkan efek antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi yang lebih kuat (Lamsari *et al.*, 2023). Formulasi yang tepat perlu mempertimbangkan faktor-faktor seperti kelarutan, stabilitas, dan kompatibilitas bahan, serta perlu dilakukan uji aktivitas untuk memastikan bahwa kombinasi tersebut memberikan efek yang diharapkan (Putri & Anung Anindhita, 2022).

2.5.3 Studi Terdahulu terkait Kombinasi Herbal dan Aktivitas Galactagog

Penelitian mengenai penggunaan galactagog alami pada ibu melahirkan menunjukkan bahwa galactagog seperti fenugreek, adas, jahe, teh herbal Wang Nam Yen, barley malt, biskuit daun katuk, dan jus kelakai dapat meningkatkan produksi ASI (Yuniartis, 2023). Penggunaan galactagog herbal lebih banyak dipilih (85,4%) dibandingkan galactagog kimia seperti domperidone dan metoklopramid (7,3%), atau kombinasi keduanya (7,3%) (Wulandari *et al.*, 2020). Galactagog herbal yang paling banyak digunakan meliputi daun katuk, fenugreek, dan jamu gejah (Wulandari *et al.*, 2020).

Penggunaan galactagog herbal, didasarkan pada saran (67,6%), kemudahan konsumsi (12,4%), ketersediaan (9,5%), efektivitas (8,6%), dan harga

yang terjangkau (1,9%) (Wulandari *et al.*, 2020). Sumber informasi mengenai galaktagog berasal dari dokter (33,9%), bidan (18,3%), orang tua (16,5%), saudara (13,8%), teman (8,3%), internet (7,3%), apoteker (0,9%), dan perawat (0,9%) (Wulandari *et al.*, 2020). Penggunaan galaktagog menunjukkan peningkatan produksi ASI pada 99% responden (Wulandari *et al.*, 2020).

Penelitian oleh Handayani, S. menunjukkan gambaran penggunaan galaktagog (obat kimia dan herbal) pada ibu menyusui di Kota Malang (Liana Alin, 2021). Hasil penelitian menunjukkan bahwa galaktagog herbal lebih banyak digunakan (Wulandari *et al.*, 2020). Daun katuk mengandung steroid dan polifenol yang dapat meningkatkan kadar prolaktin (Wulandari *et al.*, 2020).

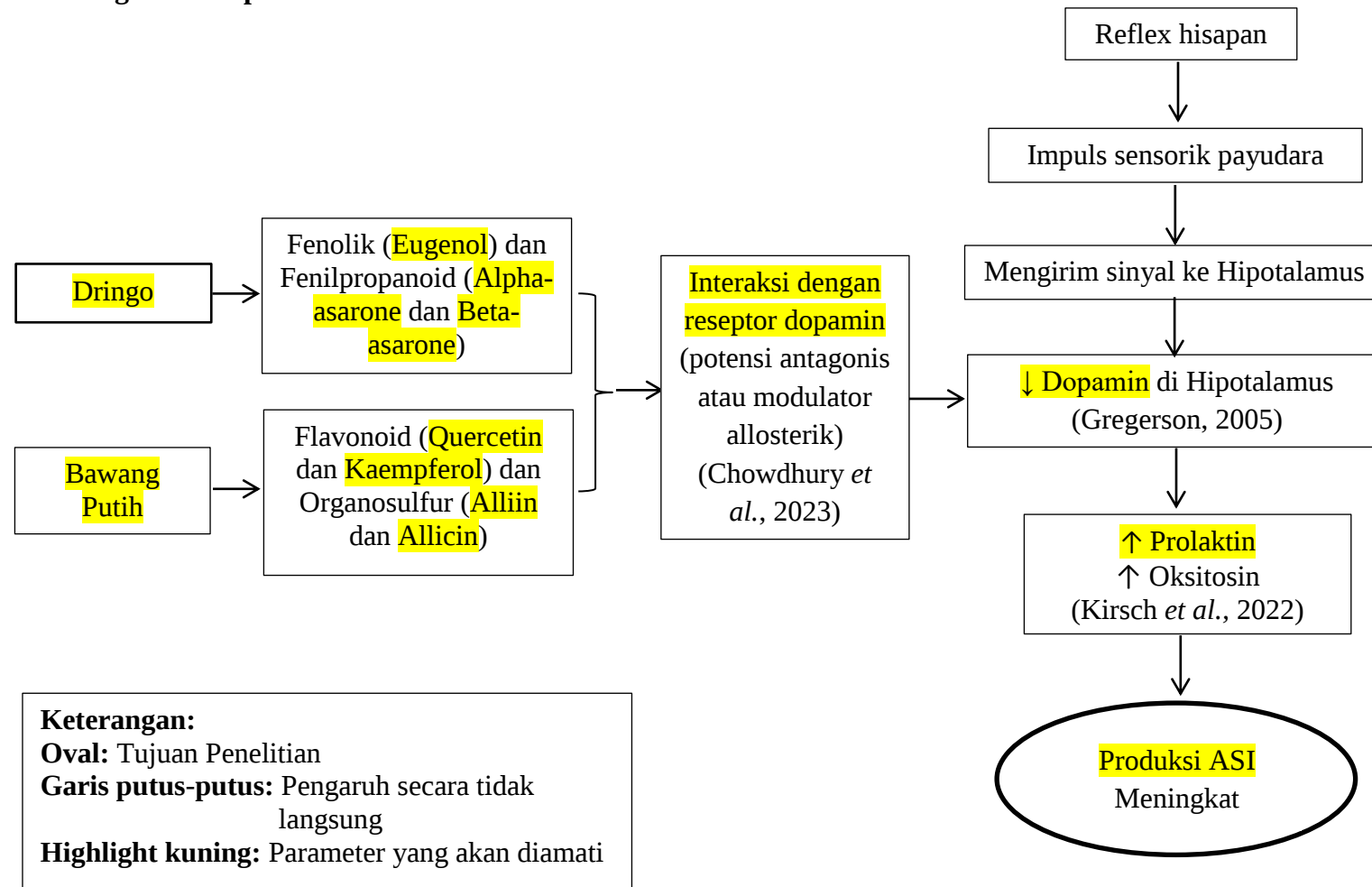
Katuk (*Sauropus androgynus*) telah lama dimanfaatkan di Indonesia sebagai agen galaktagog alami yang efektif untuk meningkatkan produksi air susu ibu (ASI). Berdasarkan berbagai jurnal dan kajian literatur, daun katuk mengandung senyawa aktif seperti fitosterol dan papaverin yang berperan penting dalam merangsang hormon prolaktin dan oksitosin. Hormon prolaktin berfungsi dalam sintesis dan produksi ASI, sedangkan oksitosin membantu pengeluaran ASI dari kelenjar payudara. Dengan merangsang kedua hormon ini, konsumsi katuk secara rutin dapat secara signifikan meningkatkan jumlah dan kualitas ASI yang diproduksi, yang sangat bermanfaat bagi ibu menyusui dan kesehatan bayi (Manggala *et al.*, 2024).

Secara molekuler, senyawa fitosterol dan papaverin dalam katuk bekerja dengan meningkatkan aliran darah ke kelenjar susu, sehingga suplai nutrisi dan oksigen yang dibutuhkan untuk produksi ASI menjadi optimal. Papaverin, misalnya, adalah vasodilator yang melebarkan pembuluh darah, sehingga

memperlancar sirkulasi darah di area payudara. Fitosterol juga diduga memiliki efek stimulasi terhadap kelenjar pituitari untuk meningkatkan sekresi prolaktin. Selain itu, katuk juga mengandung antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif pada ibu menyusui, yang dapat mendukung peningkatan kualitas dan kuantitas ASI (Manggala *et al.*, 2024).

Di Indonesia, katuk banyak digunakan dalam berbagai bentuk konsumsi, seperti sayuran, teh, jus, atau suplemen kapsul, dan terbukti efisien dalam praktik tradisional maupun penelitian ilmiah modern. Studi klinis menunjukkan bahwa intervensi dengan daun katuk dapat meningkatkan produksi ASI hingga lebih dari 100% dibanding kelompok kontrol. Penggunaan katuk sebagai galaktagog alami sangat populer karena mudah didapat, murah, dan memberikan manfaat tambahan berupa dukungan nutrisi yang membantu pemulihan kesehatan ibu pascapersalinan. Oleh karena itu, pemanfaatan katuk berpotensi menjadi solusi alami yang efektif untuk meningkatkan keberhasilan menyusui di masyarakat Indonesia, terutama di daerah dengan keterbatasan akses ke layanan medis modern (Wulandari *et al.*, 2020).

2.6 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep, penelitian ini menggambarkan bahwa pemberian dringo dan bawang putih diduga dapat meningkatkan produksi air susu ibu (ASI) melalui pengaruh senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya terhadap regulasi hormon laktasi. Dringo mengandung eugenol yang merupakan senyawa fenolik serta α -asarone dan β -asarone yang termasuk golongan fenilpropanoid. Sementara itu, bawang putih mengandung flavonoid seperti quercetin dan kaempferol serta senyawa organosulfur seperti alliin dan allicin. Senyawa-senyawa tersebut diduga berinteraksi dengan reseptor dopamin sebagai antagonis potensial atau modulator alosterik sehingga dapat memengaruhi aktivitas sistem dopaminergik.

Penurunan aktivitas dopamin di hipotalamus akan mengurangi efek penghambatan terhadap sekresi prolaktin, sehingga kadar prolaktin meningkat. Selain itu, refleks hisapan bayi menghasilkan impuls sensorik pada payudara yang diteruskan ke hipotalamus dan turut berperan dalam menurunkan pelepasan dopamin serta merangsang pelepasan prolaktin dan oksitosin. Peningkatan kadar prolaktin berfungsi merangsang sintesis dan produksi ASI oleh sel alveolus payudara, sedangkan oksitosin memfasilitasi pengeluaran ASI melalui refleks ejeksi. Dengan demikian, kombinasi mekanisme tersebut diharapkan dapat meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan tiga uji yang mencakup uji fitokimia metode HPLC, uji *in silico*, dan uji *in vivo* yang masing-masing uji merupakan penelitian eksperimental. Uji HPLC pada penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menganalisis kadar quercetin pada tumbuhan dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*), Uji *In silico* pada penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental berbasis komputer, dan Uji *in vivo* pada penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas 6 perlakuan dan 4 ulangan.

3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September-Desember 2025 di Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Fisiologi Hewan, Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Laboratorium Instrumentasi Analisis, Program Studi Teknik Kimia, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya serta Laboratorium Galenika UPT. Laboratorium Herbal Materia Medica Batu.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Uji Fitokimia Metode HPLC

Variabel pada penelitian ini meliputi:

- 1) Variabel bebas: jenis tumbuhan yang dianalisis yaitu bawang putih tunggal dan kombinasi dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*).
- 2) Variabel terikat: kadar quercetin dalam sampel tumbuhan bawang putih tunggal dan sampel kombinasi dringo dan bawang putih.
- 3) Variabel kontrol: kondisi analisis HPLC (jenis instrumen HPLC (Jasco), jenis kolom (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μ m), fase gerak (metanol: 0,2% asam fosfat = 65:35), laju alir (1 mL/menit), jumlah injeksi (10 μ L), dan panjang gelombang deteksi (250 nm)), kondisi preparasi sampel (pelarut metanol (HPLC Grade), konsentrasi larutan sampel, dan ukuran membran filter (0,22 μ m)), dan kondisi analisis data (standar quercetin, metode kurva baku, dan ulangan analisis).

3.3.2 Uji *In Silico*

Variabel pada penelitian ini meliputi:

- 1) Variabel bebas: jenis reseptor atau protein target (reseptor dopamin PDB ID 6CM4), jenis senyawa uji/ligan (*native ligand*, quercetin, kaempferol, eugenol, alpha-asarone, beta-asarone, alliin, dan allicin), struktur molekul ligan (format 3D), metode *docking*, dan algoritma penilaian.
- 2) Variabel terikat: *Binding affinity*, ikatan asam amino yang ditimbulkan, nilai RMSD, prediksi *drug-likeness*, dan prediksi ADME.
- 3) Variabel kontrol: perangkat lunak yang digunakan, struktur reseptor PDB ID, ukuran dan posisi *grid box*, format file molekul, metode minimisasi energi, dan kondisi simulasi yang sama untuk setiap ligan.

3.3.3 Uji In Vivo

Variabel pada penelitian ini meliputi:

- 1) Variabel bebas: pemberian ekstrak kombinasi dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dengan berbagai variasi konsentrasi ekstrak.
- 2) Variabel terikat: potensi galaktagog berupa peningkatan produksi atau sekresi ASI pada mencit (*Mus musculus*).
- 3) Variabel kontrol: Jenis hewan coba yaitu mencit (*Mus musculus*) strain BALB/c, jenis kelamin betina, umur 2-3 bulan, berat 25-30 g, sedang dalam masa laktasi dan partus pertama, induk yang memiliki neonatal 5-8 ekor, pakan BR1 dan A2 serta minum secara *ad libitum*.

3.4 Penentuan Populasi dan Sampel Perkelompok

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh mencit betina (*Mus musculus*) menyusui, strain BALB/c, usia 2-3 bulan, dengan berat badan 25-30 gram, yang sedang dalam masa laktasi hari ke-1 s/d ke-15.

Penelitian ini membutuhkan 24 ekor mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 4 ekor mencit betina sebagai ulangan. Hewan coba yang digunakan memiliki kriteria: mencit (*Mus musculus*) betina strain BALB/c, umur 2-3 bulan, berat badan 25-30 g dan sedang masa laktasi hari ke-1 s/d ke-15.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Uji Fitokimia Metode HPLC

Alat-alat yang digunakan pada uji fitokimia metode HPLC ini di antaranya timbangan digital, erlenmeyer 250 mL, beaker glass, gelas ukur, toples maserasi, pengaduk kaca, spatula, corong buncher, kertas saring, nampan, rotary evaporator ukuran 2L, pipet ukur, mikropipet, cawan petri, pinset, waterbath, kertas label, oven, Analisa sampel HPLC (Jasco) dilengkapi dengan pompa (PU-2089 Plus, Jasco), detektor UV-Vis (UV-2077 Plus, Jasco), sistem injektor HPLC, kromatogram, kolom surf C-18 100A 5 μ m 250x4.6mm (ImChem), syringe filter membran PVDF 0,22 μ m, membran filter hidrofilik 0,45 μ m (Labfil), dan sonikator, syringe HPLC, dan vial HPLC.

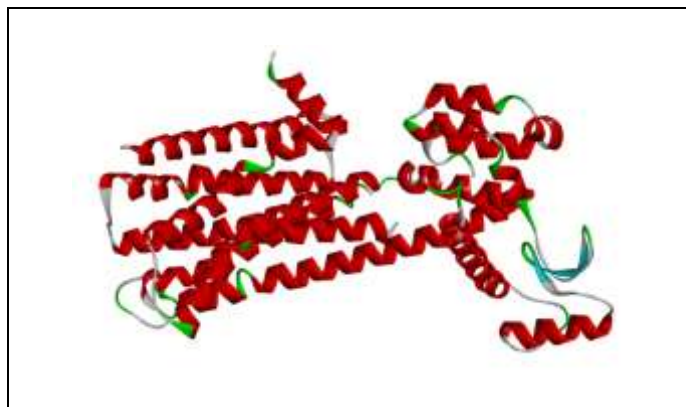
Bahan-bahan yang digunakan di antaranya simplisia dringo dan bawang putih, pelarut etanol 70%, metanol (HPLC Grade)-Fisher, larutan asam fosfat 0,2%, dan standar quercetin (HPLC $\geq$ 95%, Sigma Aldrich).

3.5.2 Uji *In Silico*

Alat-alat yang digunakan pada uji *In silico* ini terdiri atas perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa laptop HP tipe 14s-fq0xx dengan spesifikasi *processor* AMD Ryzen 3 3250U with Radeon Graphics, 2600 Mhz, 2 core(s), 4 Logical Processor(s), *random access memory* (RAM) 8,00 GB, *hard disk* (HDD) 500 GB dengan Windows 11 Pro 64-bit sebagai sistem operasi. Perangkat lunak yang digunakan meliputi website Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), website SwissADME (<https://www.swissadme.ch/>), website pkCSM

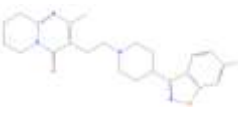
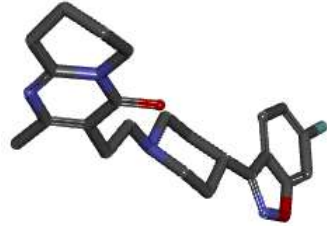
(<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>), AutoDock Tools 1.5.6, Discovery Studio Visualizer 2025 Client, Open Babel GUI, dan PyRx-Virtual Screening Tool.

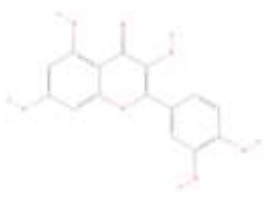
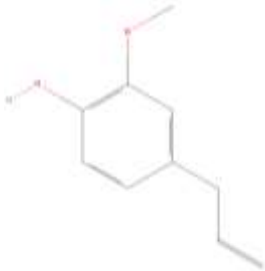
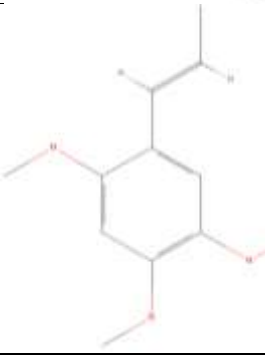
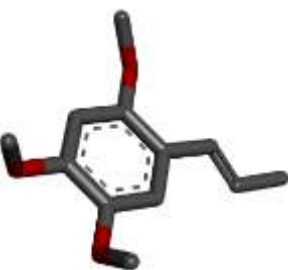
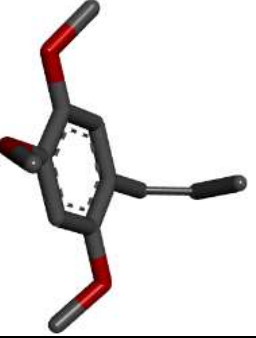
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: (a) struktur 3D *dopamine reseptors* PDB ID 6CM4; (b) ligan pembanding yaitu *native ligand* (Risperidone) yang terkompleks dengan struktur *dopamine reseptors* PDB ID 6CM4; (c) ligan uji berupa senyawa-senyawa dari tumbuhan dringo (*Acorus calamus*) yaitu eugenol, alpha-asarone, dan beta asarone serta senyawa-senyawa dari tumbuhan bawang putih (*Allium sativum*) yaitu quercetin, kaempferol, alliin, dan allicin.



Gambar 3.1. Struktur 3D Dopamin (PDB ID: 6CM4)

Tabel 3.1. Struktur ligan pembanding dan ligan uji

No	Ligan/ PubChem ID	Struktur 2D	Struktur 3D	Kode SMILES
Ligan Pembanding				
1	Risperidone (Native Ligan)/ 5073			<chem>CC1=C(C(=O)N2CCCC2=N1)CCN3CCC(CC3)C4=NOC5=C4C=CC(=C5)F</chem>

Ligan Uji				
1	Quercetin/ 5280343			<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
2	Kaempferol/ 5280863			<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
3	Eugenol/ 3314			<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC=C)O</chem>
4	Alpha- asarone/ 636822			<chem>C/C=C/C1=CC(=C(C=C1OC)OC)OC</chem>
5	Beta- asarone/ 5281758			<chem>C/C=C/C1=CC(=C(C=C1OC)OC)OC</chem>

6	Alliin/ 9576089			<chem>C=CC</chem> <chem>[S@](=O)</chem> <chem>C[C@@H]</chem> <chem>(C(=O)O)</chem> <chem>N</chem>
7	Allicin/ 65036			<chem>C=CCSS</chem> <chem>(=O)CC=C</chem>

3.5.3 Uji In Vivo

Alat-alat yang digunakan pada uji in vivo ini di antaranya timbangan digital, gelas ukur, botol kaca, pengaduk kaca, spatula, nampan, pipet ukur, mikropipet, pinset, kertas label, kandang (bak plastik ukuran 35 x 28 x 11 cm dengan volume 10780 cm³), tempat makan dan minum hewan coba, alat pengecek oral 20G, spuit 1 cc, hand glove, tisu, kapas, masker, alat tulis, spidol, dan kamera digital.

Bahan-bahan yang digunakan pada uji ini di antaranya ekstraksi rimpang dringo dan bawang putih, aquades steril, tween 80, pakan BR1, sekam, dan mencit (*Mus musculus*) betina menyusui.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Uji Fitokimia Metode HPLC

3.6.1.1 Preparasi Simplisia Sampel Tumbuhan

Penelitian ini menggunakan sampel simplisia dringo dan bawang putih yang didapatkan dari Desa Ellak Laok Kecamatan Lenteng Kabupaten Sumenep serta dilakukan determinasi. Tujuan determinasi tersebut adalah untuk

mengkonfirmasi kebenaran simplisia dari spesies tanaman yang dituju dan akan digunakan sebagai sampel penelitian.

3.6.1.2 Ekstraksi Simplisia dengan Metode Maserasi

Pembuatan ekstrak simplisia kombinasi dringo dan bawang putih dilakukan dengan cara merendam simplisia dringo 25 g dan bawang putih 75 g masing-masing dalam pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 selama 3 hari. Kemudian sampel dilakukan filtrasi atau penyaringan dengan kertas saring. Filtrat hasil sonikasi dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dengan kecepatan 80 rpm sampai tidak ada lagi tetesan kondensat yang masuk ke *solven trap* atau sampai didapatkan ekstrak pekat.

3.6.1.3 Prosedur Uji Fitokimia

Uji fitokimia yang dilakukan pada penelitian ini berupa uji fitokimia kuantitatif. Uji fitokimia kuantitatif adalah suatu metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar atau konsentrasi senyawa bioaktif tertentu yang terkandung dalam sampel tumbuhan atau ekstraknya (Hutasuhut *et al.*, 2022) (Prayoga *et al.*, 2019). Uji fitokimia kuantitatif untuk mendeteksi senyawa menggunakan metode HPLC, tujuannya adalah untuk mengukur konsentrasi atau kadar senyawa quercetin dalam ekstrak tumbuhan bawang putih tunggal serta kombinasi tanaman dringo dan bawang putih. Senyawa yang ingin diuji adalah turunan dari flavonoid yaitu quercetin pada sampel tunggal bawang putih dan sampel kombinasi bawang putih dan dringo.

Berikut adalah langkah penelitian uji fitokimia menggunakan metode HPLC untuk mendeteksi quercetin secara sistematis:

1. Prinsip Dasar metode HPLC

HPLC adalah metode pemisahan dan analisis senyawa berdasarkan perbedaan interaksi senyawa dengan fase diam (kolom) dan fase gerak (pelarut) di bawah tekanan tinggi. Senyawa akan terelusi pada waktu yang berbeda (waktu retensi), sehingga dapat diidentifikasi dan ditetapkan kadarnya.

2. Persiapan Sampel

Sampel yang diuji adalah sampel tunggal bawang putih serta sampel kombinasi dringo dan bawang putih. Sampel berupa bubuk simplisia yang sudah kering diambil dan ditimbang dengan berat 5 gram masing-masing sampel untuk proses uji HPLC.

3. Ekstraksi Senyawa Quercetin

- 1) Ekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol (HPLC grade) sebagai pelarut. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi selama 3 hari dengan pengadukan berkala untuk memaksimalkan pelarutan senyawa.
- 2) Setelah ekstraksi selesai, sampel difiltrasi menggunakan membran PVDF 0,22 μm untuk menghilangkan partikel padat yang dapat merusak kolom.

4. Injeksi ke sistem HPLC

- 1) Sampel sebanyak 10 μL diinjeksikan ke sistem HPLC.
- 2) Sistem menggunakan kolom reserved-phase C-18 (Surf C-18, 100 Å, 5 μm).

5. Fraksinasi di dalam Kolom (Pemisahan Senyawa)

- 1) Fase diam: Kolom C18 bersifat nonpolar.

- 2) Fase gerak: Campuran metanol: 0,2% asam fosfat (65:35 v/v) yang bersifat relatif polar.
- 3) Senyawa dalam sampel akan terpisah berdasarkan perbedaan kepolaran dan afinitas terhadap kolom.
- 4) Quercetin yang bersifat semi-polar, berinteraksi cukup kuat dengan fase diam C18 sehingga keluar (terelusi) pada waktu retensi tertentu yang khas.

6. Deteksi Quercetin

- 1) Senyawa yang terelusi dideteksi menggunakan detektor UV-Vis pada panjang gelombang 250 nm.
- 2) Puncak quercetin diidentifikasi dengan: membandingkan waktu retensi sampel dengan standar quercetin dan intensitas puncak digunakan untuk analisis kuantitatif.

7. Analisis Kuantitatif

- 1) Injeksi larutan standar untuk mendapatkan waktu retensi karakteristik quercetin.
- 2) Injeksi larutan sampel ekstrak bawang putih tunggal serta ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih untuk mendeteksi puncak pada waktu retensi yang sama dengan standar.
- 3) Kurva kalibrasi dibuat dari larutan standar untuk menghitung kadar quercetin dalam sampel.
- 4) Kadar quercetin dihitung berdasarkan luas puncak kromatogram dan kurva kalibrasi.

3.6.2 Uji *In Silico*

Setelah diketahui kadar senyawa bioaktif yang paling tinggi pada ekstrak dringo dan bawang putih, kemudian dilakukan *in silico* untuk memvalidasi aktivitas biologis senyawa bioaktif yang terkandung dalam dringo dan bawang putih dengan ligan yang berasal dari senyawa bioaktif tumbuhan dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dan target atau reseptor berupa protein yang berinteraksi dengan dopamin yaitu *dopamine reseptors* PDB ID 6CM4 yang berperan dalam meningkatkan prolaktin sehingga dapat volume ASI (Wulandari *et al.*, 2023).

3.6.2.1 Analisis Aktivitas Ligan dan Reseptor dengan *Molecular Docking*

Analisis aktivitas ligan yang berasal dari senyawa bioaktif tumbuhan dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dengan reseptor *dopamine reseptors* PDB ID 6CM4. *Molecular docking* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ligan terhadap reseptor serta ikatan apa saja yang terbentuk di dalamnya.

1. Mencari makromolekul yang akan digunakan di Protein Data Bank

Makromolekul yang akan dicari pada kolom “Search” adalah makromolekul dari reseptor yaitu *dopamine reseptors* (GPCRs) lalu memilih id PDB 6CM4. Profil yang dipilih lalu didownload dengan format pdb.

2. Prediksi *Drug-likeness* menggunakan SwissADME

Prediksi *Drug-likeness* menggunakan SwissADME didapatkan dengan menginput “SMILES” ligan dari website PubChem pada “Enter a list of SMILES” di website SwissADME, kemudian klik “run”.

3. Prediksi ADME Menggunakan pkCSM

Prediksi ADME dengan website pkCSM didapatkan hasil dengan menginput “SMILES” ligan dari website PubChem pada “provide a SMILES string”, kemudian memilih prediksi (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, atau Ekskresi).

4. Prediksi Nilai *Probability to be Active* (Pa) dan *Probability to be Inactive* (Pi) menggunakan website Pass Online

Prediksi nilai Pa dan Pi dengan website Pass Online didapatkan hasil dengan menginput “SMILES” ligan dari website PubChem pada “provide a SMILES string”, kemudian klik “Prediction”.

5. Preparasi Ligan dan Reseptor di *Discovery Studio Visualizer*

Preparasi ini dilakukan untuk menghilangkan molekul air dan residu-residu yang tidak diperlukan.

6. Pengaturan Torsion, Set Number, dan output menggunakan AutoDock Tools

Memasukkan ligan dan reseptor yang sudah dipreparasi secara bergantian dan atur muatan atau *torsion*, set number, dan output. Kemudian input semua molekul lalu atur daerah penambatan (ruang lingkup ligan) untuk mencari sisi aktif reseptor. Selanjutnya adalah memilih parameter yaitu *genetic algorithm*. Kemudian pilih jumlah penambatan sejumlah 100x penambatan. Selanjutnya adalah proses *Running* untuk mengatur posisi penambatan.

7. *Molecular Docking* menggunakan PyRx

Reseptor yang sudah di preparasi diberi muatan diinput dan dipilih “make molecule”, sedangkan ligan yang sudah dipreparasi diinput dan pilih “make ligand”. Selanjutnya, pilih tool vina wizard (di bagian bawah jendela tampilan aplikasi Pyrx) dan pilih reseptor serta ligan yang ingin didocking-kan lalu klik forward. Kemudian atur *grid box* dengan mengklik “maximize” atau atur *grid box* secara manual. Setelah *grid box* disesuaikan kemudian klik “run”.

8. Analisis Ikatan Asam Amino Menggunakan Recovery Studio Visualizer

Analisis ini bertujuan untuk mengetahui ikatan-ikatan asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor dopamin 6CM4. Analisis ini dimulai dari menginput file PDB reseptor yang sudah dipreparasi, kemudian input file ligan yang sudah dipreparasi. Kemudian Klik “surface” untuk memberikan tampilan surface pada reseptor 6CM4 dan diberi warna agar mudah diidentifikasi. Klik reseptor dan ligan kemudian klik “ligan interaction”, selanjutnya pilih “show 2 Dimension”, kemudian akan muncul interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dan ligan.

3.6.3 Uji In Vivo

3.6.3.1 Persiapan Hewan Coba

Mencit sebanyak 24 ekor dilakukan aklimatisasi di dalam laboratorium selama tiga hari sebelum diberi perlakuan. Selama diaklimatisasi dan diberi perlakuan, mencit diberi makan BR1 dan minum secara *ad libitum*.

3.6.3.2 Penentuan Dosis Perlakuan

Dosis perlakuan yang digunakan sesuai dengan aturan konsumsi jamu dringo dan bawang putih yang dimanfaatkan oleh masyarakat Desa Ellak Laok

Kecamatan Lenteng Kabupaten Sumenep sebagai pelancar ASI. Jamu kombinasi dringo dan bawang putih dikonsumsi sebanyak 10 mL per dua hari sekali. Sehingga didapatkan dosis 25 g/ Kg BB. Kemudian dikonversi untuk dosis mencit dengan berat badan 25 gram dan didapatkan dosis 0,08 mg/g BB. Setiap mencit mendapatkan suspensi 0,2 mL per perlakuan.

3.6.3.3 Pembagian Kelompok Perlakuan

Pembagian kelompok perlakuan pada uji eksperimental menggunakan 24 ekor mencit (*Mus musculus*) laktasi dibagi secara acak menjadi enam kelompok (n=4).

- 1) Kelompok I (P0) / vehicle / kontrol normal: diberi emulgator (1% Tween 80) dengan konsentrasi sama dengan 0,2 mL/mencit.
- 2) Kelompok II (PI) : Pemberian 100% ekstrak Dringo
- 3) Kelompok III (PII) : Pemberian 100% ekstrak Bawang Putih
- 4) Kelompok IV (PIII) : Pemberian ekstrak kombinasi 50% dringo + 50% Bawang Putih
- 5) Kelompok V (PIV) : Pemberian ekstrak kombinasi 25% dringo + 75% Bawang Putih
- 6) Kelompok VI (PV) : Pemberian ekstrak kombinasi 75% dringo + 25% Bawang Putih

Setiap kelompok diberi perlakuan pada hari ketiga sampai hari kelima belas menyusui.

3.6.3.4 Pemberian Ekstrak

Pemberian kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih dilakukan secara oral atau sonde lambung menggunakan spuit dari hari ketiga sampai hari kelima

belas partus. Ekstrak diberikan setiap dua hari sekali (berselang satu hari) sesuai dosis yang telah ditentukan.

3.6.3.5 Pengambilan Data

1) Perubahan Berat Badan Neonatal Mencit

Setiap neonatal mencit ditimbang berat badan awal sebelum perlakuan yaitu mencit yang berumur 3 hari sebagai data baseline. Timbang berat badan setiap neonatal mencit pada awal perlakuan dan akhir perlakuan atau hari ke-15. Penimbangan dilakukan pada waktu yang sama.

2) Volume ASI Induk Mencit

Parameter pengukuran volume ASI ini diukur dengan metode *Weigh-Suckle-Weigh* (WSW) atau selisih bobot badan neonatal mencit sebelum (B1) dan sesudah (B2) mengonsumsi ASI. Kemudian diasumsikan selisih tersebut setara dengan volume ASI yang dikonsumsi (Afrianti & Hardianti, 2021). Pengukuran dilakukan pada hari ke-5, 8, 11, dan 14 laktasi.

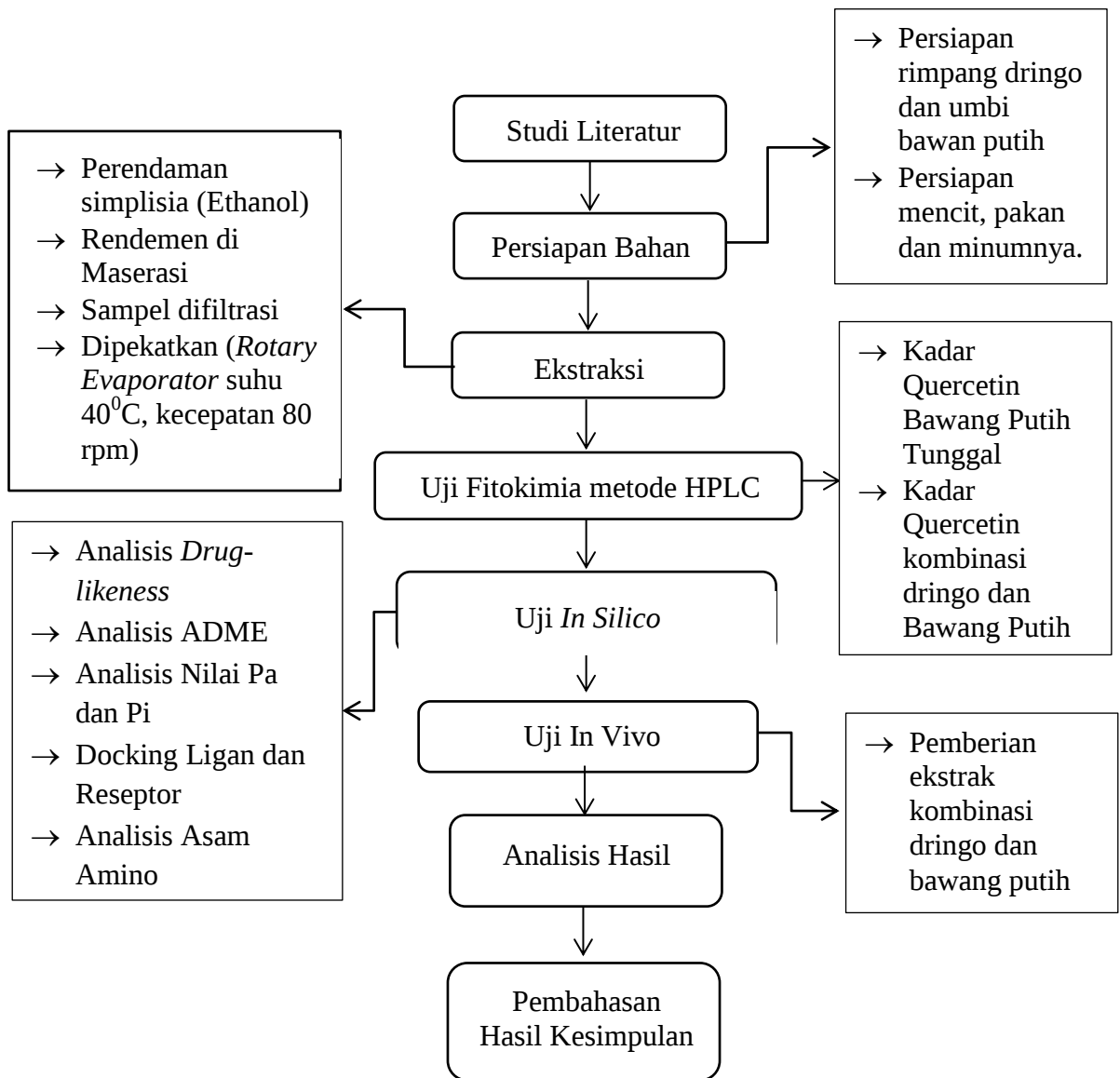
- a) Neonatal mencit dipisahkan dari induknya selama 4 jam untuk memastikan lambung kosong.
- b) Neonatal mencit ditimbang beratnya sebelum menyusui (B1)
- c) Neonatal mencit dikembalikan ke induk selama 1 jam untuk menyusui.
- d) Neonatal mencit ditimbang kembali berat badannya setelah menyusui (B2)
- e) Selisih berat badan (B2-B1) dianggap sebagai volume ASI yang dikonsumsi (Afrianti & Hardianti, 2021).

- f) Pengukuran pada semua neonatal mencit dilakukan di setiap kelompok, lalu hitung rata-rata per kelompok.

3.6.3.6 Analisis Data

Analisis data berat neonatal mencit dan volume ASI yang diperoleh, dianalisis menggunakan program SPSS. Analisis data diawali dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Jika hasilnya normal, maka akan dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene Statistic*. Apabila semua data terdistribusi normal dan homogen maka dianalisis menggunakan *ANCOVA* untuk menentukan perbedaan berat badan neonatal mencit sebagai asumsi volume ASI yang dikonsumsi neonatal mencit antar kelompok. Jika nilai signifikansi <0.05 maka akan dilanjutkan pada uji lanjut yaitu uji DUNCAN, setelah itu akan dilakukan uji prediksi estimasi untuk mengetahui konsentrasi yang paling optimal dalam meningkatkan berat badan neonatal mencit.

3.7 Diagram Alir Penelitian



Gambar 3.2. Diagram Alir Penelitian

Keterangan:

Kotak tanpa Sudut : Step utama proses penelitian

Kotak : Menunjukkan informasi yang lebih rinci pada setiap step utama proses penelitian

Garis lurus berpanah: Alur proses penelitian

Garis menyamping berpanah: Menunjukkan proses penelitian yang lebih detail

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Profil Kandungan Quercetin Kombinasi Ekstrak Dringo (*Acorus Calamus*) dan Bawang Putih (*Allium Sativum*) dengan Metode HPLC

Analisis kuantitatif senyawa aktif seperti quercetin memerlukan metode yang akurat, sensitif, dan dapat diandalkan. Salah satu metode yang umum digunakan adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), karena mampu memisahkan, mengidentifikasi, serta mengukur kadar senyawa dengan presisi tinggi. Sebelum dilakukan analisis terhadap sampel uji, langkah awal yang penting adalah pembuatan kurva standar, yang berfungsi sebagai acuan dalam menentukan kadar quercetin dalam sampel. Kurva standar diperoleh dengan menginjeksikan larutan standar quercetin pada beberapa konsentrasi tertentu ke dalam sistem HPLC, kemudian mencatat luas area puncak yang dihasilkan detektor pada setiap konsentrasi (Ang *et al.*, 2014). Penerapan kurva standar ini krusial dalam fitokimia untuk menghitung kandungan quercetin pada ekstrak herbal, dengan memetakan absorbansi sampel ke garis regresi guna hasil yang dapat diulang secara ilmiah (Carvalho *et al.*, 2023).

4.1.1 Analisis Hasil Uji HPLC Sampel Bawang Putih Tunggal dan Kombinasi Dringo (*Acorus calamus*) dan Bawang Putih (*Allium sativum*)

Analisis hasil uji HPLC sampel bawang putih tunggal dan kombinasi Dringo (*Acorus calamus*) serta bawang putih (*Allium sativum*) merupakan langkah penting untuk mengidentifikasi dan mengukur senyawa bioaktif yang terkandung dalam kedua bahan tersebut. Melalui metode kromatografi cair performa tinggi (HPLC), pengujian ini memungkinkan pemisahan dan kuantifikasi komponen

kimia secara akurat berdasarkan waktu retensi spesifik dan respon detektor pada panjang gelombang tertentu. Dengan demikian, hasil analisis ini dapat memberikan gambaran komposisi kimia dari ekstrak tunggal maupun kombinasi, sehingga bermanfaat untuk penelitian fitokimia dan aplikasi farmasetik pada kedua bahan tersebut. Pendekatan ini juga membantu melihat potensi sinergi atau perubahan kandungan zat aktif saat keduanya dikombinasikan.

Tabel 4.1 Hasil Analisis RT quercetin setiap sampel (Bawang putih tunggal dan kombinasi dringo dan bawang putih)

No	Nama Sampel	RT	Area (RT Quercetin)
1	Bawang Putih	5,750	828896
2	Dringo + Bawang Putih	6,275	-

Berdasarkan Tabel 4.1, hasil analisis quercetin pada dua ekstrak sampel kering Bawang Putih dan Bawang Putih + Dringo untuk setiap sampel kering dilaporkan waktu retensi (RT) dan luas area puncak yang diasosiasikan dengan posisi RT quercetin. Sampel kering Bawang Putih menunjukkan puncak pada RT = 5,750 menit dengan luas area 828.896 (ditulis 828.896 pada tabel). Sebaliknya, sampel kering Bawang Putih + Dringo memiliki puncak pada RT = 6,275 menit, tetapi puncak tersebut tidak cocok dengan RT standar quercetin sehingga tidak diberi nilai area untuk quercetin (ditandai “-”). Hal ini menunjukkan bahwa pada kombinasi ekstrak kering bawang putih dengan Dringo, puncak yang muncul pada RT 6,275 bukanlah quercetin menurut kondisi kromatografi yang sama.

Tidak terdeteksinya senyawa quercetin dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah *co-elution* atau perpindahan/penyempitan RT. Matriks tambahan dapat menggeser RT atau menyebabkan quercetin ikut berko-

elusi dengan puncak lain sehingga tidak teridentifikasi pada RT yang diharapkan. Akibatnya, puncak quercetin muncul tapi pada RT berbeda atau tertutup puncak lain sehingga integrator tidak mengenalinya (Fang *et al.*, 2015).

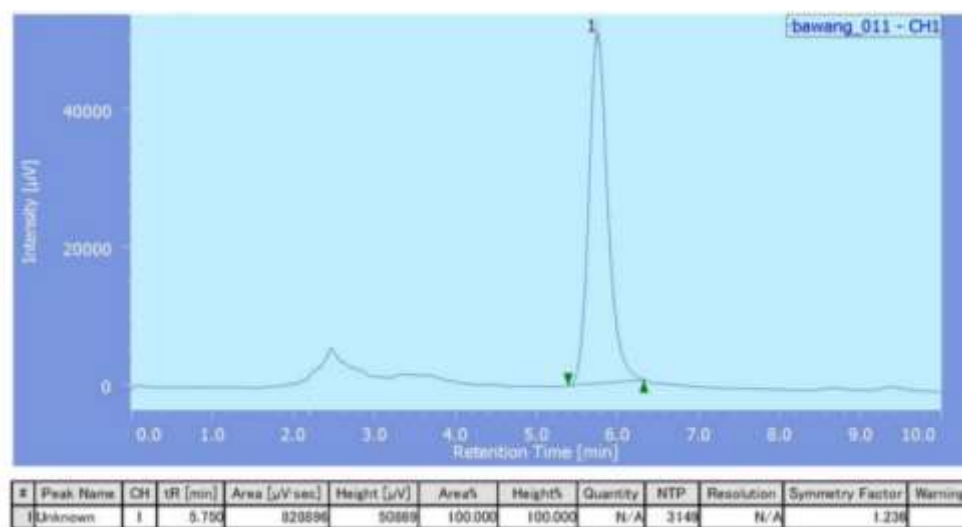
Tabel 4.2 Hasil Analisis Kandungan Quercetin Ekstrak Tunggal Bawang Putih dan Ekstrak Kombinasi Dringo dan Bawang Putih

No	Nama Sampel	Massa Sampel (mgs)	Konsentrasi Sampel (mgs/L)	Area	Konsentrasi Uji (mg/L)	Konsentrasi Nyata (mg/g s)
1	Bawang Putih	11,8	1180	828.896	55,2467	46,8192
2	Dringo + Bawang Putih	12,3	1230	-	-	-

Berdasarkan Tabel 4.2, hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak kering Bawang Putih mengandung quercetin yang terdeteksi dan kuantitatif pada kondisi kromatografi yang digunakan, dengan kadar sekitar 46,8 mg quercetin per gram sampel kering. Sedangkan, konsistensi RT standar ($\approx 5,6$ menit pada kurva standar) dan RT sampel (5,750 menit) mendukung bahwa puncak terukur memang berasal dari quercetin (RT yang hampir sama dan area signifikan). Nilai R^2 kurva kalibrasi yang sangat tinggi (0,9999 pada kurva standar sebelumnya) memperkuat keyakinan bahwa estimasi konsentrasi dari area adalah akurat dalam rentang kerja yang diuji.

Analisis HPLC terhadap ekstrak Bawang Putih menunjukkan deteksi quercetin pada waktu retensi 5,750 menit dengan luas area 828.896. Berdasarkan persamaan kalibrasi ($y = 10866x + 228567$), konsentrasi quercetin dalam ekstrak kering dihitung sekitar $55,25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, yang setara dengan 0,5525 mg quercetin

dalam ekstrak 10 mL. Setelah dikoreksi terhadap massa sampel (11,8 mg), diperoleh kadar quercetin nyata sebesar $\approx 46,82$ mg quercetin per gram sampel kering (4,685 mg/g). Kadar quercetin dianggap tinggi jika berkisar di antara 10–50 mg/100 g (Alok & Sunil, 2020) berdasarkan penelitian Musilov *et al.* (2024) menyatakan bahwa kandungan quercetin pada tanaman Wortleberry dianggap tinggi berkisar $\approx 15,8$ –75,9 mg/100 g (= 0,158–0,759 mg/g). Sedangkan sampel kombinasi dringo dan bawang putih tidak ditemukan puncak pada waktu retensi yang sama dengan standar quercetin (RT = 6,275 min), sehingga kuantifikasi tidak dapat dilakukan pada kondisi analitik. Hal ini mengindikasikan potensi efek matriks atau perubahan profil kimia akibat penambahan Dringo.



Gambar 4.1 Hasil Kromatogram Sampel Tunggal Bawang Putih

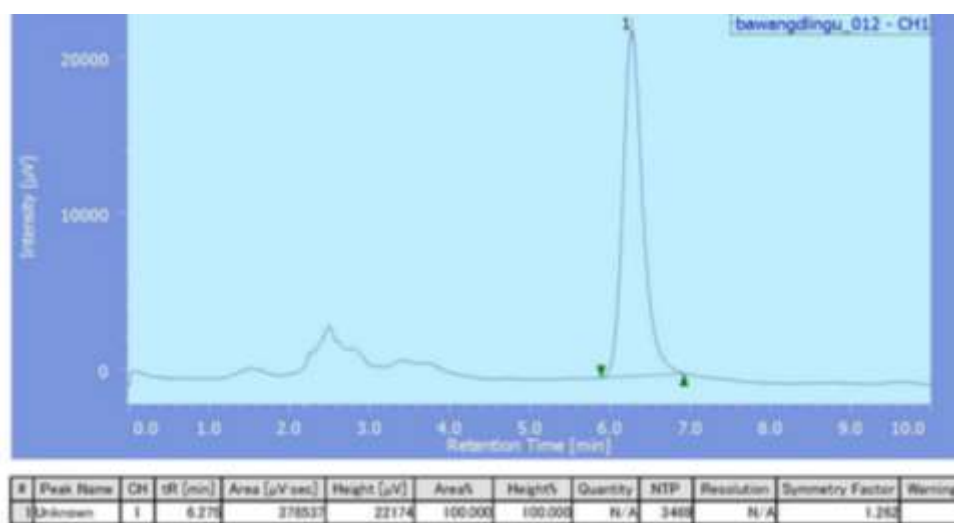
Berdasarkan hasil analisis HPLC pada gambar 4.1, sampel bawang putih tunggal menunjukkan puncak kromatogram pada waktu retensi (RT) 5,750 menit dengan luas area sebesar 828,896, yang mengindikasikan adanya kandungan quercetin dengan konsentrasi uji sebesar 55,25 mg/L dan konsentrasi nyata 46,82 mg/g s (sampel) atau (4,682 mg/g). Nilai ini menunjukkan bahwa bawang putih

(*Allium sativum*) mengandung quercetin dalam jumlah yang terdeteksi dan signifikan (Alok & Sunil, 2020), meskipun senyawa dominan dalam bawang putih adalah organosulfur seperti allicin dan S-allyl cysteine, senyawa flavonoid seperti quercetin juga dapat terbentuk dalam kadar rendah dan berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan (Speisky *et al.*, 2022).

Dari sisi farmakodinamik, quercetin telah dibuktikan berinteraksi dengan sistem dopaminergik yaitu berupa studi *in silico* dan beberapa uji praklinis menunjukkan bahwa quercetin dapat memengaruhi transport dan reseptor dopamin yaitu inhibisi dopamin atau modulasi aktivitas dopaminergik, sehingga secara teoritis mampu mengubah kadar dopamin ekstraseluler dan transmisi dopaminergik. Karena dopamin adalah penghambat fisiologis utama sekresi prolaktin dari hipofisis anterior, perubahan aktivitas dopamin dapat berdampak pada pelepasan prolaktin hormon sentral dalam regulasi produksi ASI (Salgueiro *et al.*, 2024).

Kaitan langsung antara quercetin dan fungsi laktasi didukung oleh studi praklinis yaitu oleh Lin *et al.* (2018) melaporkan bahwa pemberian quercetin pada model tikus dengan hipogalaktia postpartum meningkatkan perkembangan kelenjar mammae dan produksi susu, kemungkinan melalui stimulasi ekspresi dan sekresi prolaktin dari kelenjar hipofisis serta peningkatan ekspresi reseptor prolaktin pada epitel mammae. Hasil ini menunjukkan bahwa quercetin dapat bertindak sebagai agen yang mempromosikan laktasi pada kondisi tertentu meskipun bukti utama masih berasal dari model hewan (Lin *et al.*, 2018).

Secara fisiologis dan klinis, mekanisme galaktagog yang paling konsisten dijelaskan melalui penurunan sinyal dopamin yaitu oleh antagonis reseptor D2 seperti domperidone yang kemudian memperkecil hambatan terhadap sekresi prolaktin. Demikian pula, senyawa yang menurunkan aktivitas dopaminergik atau mengintervensi transporter dopamin dapat secara tidak langsung meningkatkan prolaktin dan potensi produksi ASI (Bazzano *et al.*, 2016).



Gambar 4.2 Hasil Kromatogram Sampel Kombinasi Bawang Putih dan Dringo

Berdasarkan gambar 4.2 sampel kombinasi bawang putih dan dringo (*Acorus calamus*) hasil HPLC menunjukkan puncak kromatogram dengan waktu retensi 6,275 menit, yang berbeda dari waktu retensi standar quercetin. Tidak adanya puncak pada RT quercetin standar mengindikasikan bahwa quercetin tidak terdeteksi secara langsung dalam campuran tersebut, atau mengalami perubahan struktur kimia akibat interaksi antar senyawa aktif dari kedua bahan. Menurut Kellil *et al.* (2021), interaksi antar fitokimia dalam ekstrak campuran seringkali menyebabkan perubahan profil kromatografik karena reaksi kompleksasi,

oksidasi, atau degradasi termal yang dapat mengubah stabilitas flavonoid, termasuk quercetin.

Dringo diketahui mengandung berbagai senyawa fenolik dan flavonoid, seperti β -asarone, acorin, dan eugenol, yang dapat berinteraksi dengan komponen sulfur dari bawang putih. Interaksi ini berpotensi memengaruhi kestabilan quercetin baik melalui pembentukan kompleks maupun kompetisi terhadap pelarut polar dalam sistem ekstraksi. Fenomena ini serupa dengan hasil penelitian Lin *et al.* (2023) yang melaporkan bahwa pencampuran bahan dengan komponen fenolik tinggi dapat menurunkan deteksi quercetin karena pergeseran puncak atau tumpang tindih sinyal kromatografik.

Perbedaan nilai RT dan hilangnya puncak quercetin pada kombinasi bawang putih dan dringo dapat dijelaskan sebagai hasil dari interaksi kimia antar metabolit sekunder yang mengubah bentuk atau kestabilan quercetin selama proses ekstraksi dan analisis. Secara biologis, perubahan ini tidak selalu berarti hilangnya aktivitas antioksidan, karena senyawa hasil interaksi dapat memiliki efek sinergis baru yang juga mendukung aktivitas biologis total dari campuran.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa quercetin murni hanya terdeteksi pada ekstrak bawang putih tunggal, sedangkan pada kombinasi dengan dringo terjadi perubahan profil senyawa yang menyebabkan quercetin tidak muncul pada waktu retensi standar. Hal ini menegaskan bahwa pencampuran bahan herbal dapat memengaruhi ekspresi kimia dari senyawa bioaktif, sehingga penting untuk melakukan optimasi kondisi ekstraksi dan pemisahan untuk mendapatkan

gambaran yang lebih akurat tentang kestabilan flavonoid dalam formulasi kombinasi herbal.

Sampel kombinasi dringo dan bawang putih berdasarkan uji HPLC tidak terdeteksi mengandung quercetin, sehingga dringo bersifat antagonis terhadap quercetin pada bawang putih. Berdasarkan hasil analisis HPLC, quercetin terdeteksi dengan jelas pada ekstrak bawang putih tunggal dengan waktu retensi (RT) 5,750 menit dan luas area 828.896, menunjukkan bahwa bawang putih (*Allium sativum*) mengandung senyawa flavonoid tersebut dalam jumlah yang terukur. Namun, pada ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih puncak khas quercetin tidak teridentifikasi pada RT standar, menandakan adanya perubahan pada kestabilan atau bentuk kimia senyawa tersebut setelah pencampuran.

Pertama, quercetin merupakan senyawa yang sangat rentan terhadap degradasi oksidatif dan termal. Studi oleh Speisky *et al.* (2022) serta Algarni *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa pemanasan, paparan oksigen, dan perubahan pH selama proses ekstraksi dapat menyebabkan quercetin teroksidasi atau terurai menjadi turunan lain yang tidak lagi muncul pada waktu retensi standar. Kedua, kemungkinan terjadi interaksi kimia (kompleksasi) antara quercetin dan komponen fitokimia lain dalam dringo seperti alpha-asarone, β -asarone, atau senyawa fenolik. Interaksi ini dapat menghasilkan kompleks atau aduk yang lebih stabil namun memiliki polaritas dan waktu elusi berbeda, sebagaimana dijelaskan oleh Olennikov *et al.* (2014) dan Mathiyalagan *et al.* (2020). Akibatnya, quercetin asli tidak lagi terdeteksi sebagai puncak tunggal melainkan mungkin bergeser atau tumpang tindih dengan puncak lain dalam kromatogram.

Efek matriks ekstrak kombinasi juga berpotensi menyebabkan hilangnya sinyal quercetin akibat *co-elution* dengan senyawa lain atau penurunan sensitivitas detektor (peak suppression). Fenomena ini sering terjadi pada analisis fitokimia bahan kompleks, seperti dilaporkan oleh Nguyen *et al.* (2023), di mana kandungan flavonoid tertentu menjadi tidak terdeteksi tanpa pemisahan tambahan. Faktor terakhir yang mungkin berperan adalah perubahan efisiensi ekstraksi akibat perbedaan pH, kepolaran pelarut, dan interaksi antar komponen bawang putih dan dringo yang dapat menurunkan kelarutan quercetin bebas, sehingga senyawa tersebut tidak terekstraksi optimal.

Tidak munculnya puncak quercetin pada hasil HPLC kombinasi dringo dan bawang putih tidak serta-merta menandakan bahwa senyawa tersebut hilang sepenuhnya, melainkan dapat disebabkan oleh transformasi kimia atau interaksi antar fitokimia yang mengubah sifat fisikokimia quercetin. Fenomena ini menegaskan pentingnya uji konfirmasi lanjutan seperti *spike recovery* dan *LC-MS profiling* untuk memastikan apakah quercetin mengalami degradasi, kompleksasi, atau sekadar tertutupi oleh komponen lain dalam matriks ekstrak. Pemahaman ini sangat penting karena perubahan bentuk quercetin juga dapat mempengaruhi potensinya dalam memodulasi sistem dopaminergik dan aktivitas galaktagog yang sebelumnya diindikasikan pada ekstrak bawang putih tunggal.

4.2 Aktivitas Biologis Senyawa Aktif Dringo (*Acorus calamus*) dan Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Reseptor Dopamin secara *In Silico*

Studi *in silico* merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dengan target biologis secara

virtual sebelum dilakukan uji laboratorium. Metode ini memungkinkan analisis mekanisme molekuler dan potensi farmakologis senyawa secara efisien, sehingga sering digunakan dalam penelitian pengembangan obat dan evaluasi aktivitas biologis senyawa dari tanaman obat. Dalam penelitian ini, reseptor yang digunakan adalah reseptor dopamin D2 dengan Protein Data Bank (PDB) ID 6CM4. Reseptor dopamin D2 akan didocking dengan ligan-ligan yang merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*). Ligan yang berasal dari dringo yaitu Alpha-Asarone, Beta-Asarone, dan Eugenol. Sedangkan, ligan yang berasal dari bawang putih yaitu Quercetin, Kaempferol, Allicin dan Alliin.

Senyawa aktif dari tanaman dringo (*Acorus calamus*) seperti Beta-Asarone, Eugenol, dan Alpha-Asarone menunjukkan aktivitas biologis yang mempengaruhi neurotransmitter khususnya dopamin. Senyawa-senyawa ini diprediksi berinteraksi dengan reseptor dopamin D2 (DRD2) sebagai bagian dari mekanisme modulasi prolaktin, yang mendukung efek stimulan dan mempengaruhi produksi ASI. Prediksi ini diperoleh melalui teknik farmakologi jaringan dan pemodelan molekuler yang menghubungkan senyawa dringo dengan target proteinnya secara *in silico* (Damayanti *et al.*, 2023).

Senyawa bioaktif dalam bawang putih (*Allium sativum*), seperti quercetin dan sejumlah senyawa lainnya, juga menunjukkan aktivitas biologis terhadap sistem dopaminergik. Studi *in silico* dan uji aktivitas farmakologis menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih dapat memodulasi reseptor dopamin D2 dan menghambat aktivitas dopamin. Inhibisi dopamin ini dapat meningkatkan kadar

prolaktin, sehingga mengindikasikan potensi peningkatan produksi ASI. Interaksi molekuler dengan reseptor dopamin menunjukkan adanya penurunan neurotransmitter dopamin dan keseimbangan sistem saraf pusat yang dapat bermanfaat dalam produksi ASI.

4.2.1 Prediksi *Drug-likeness* Berdasarkan *Lipinski Rule of Five*

Prediksi *Drug-likeness* berdasarkan *Lipinski Rule of Five* merupakan parameter awal paling umum digunakan dalam seleksi kandidat obat berbasis molekul kecil dan merupakan pedoman sederhana untuk menilai potensi suatu senyawa kimia sebagai obat oral yang mudah diserap. Aturan ini dikembangkan untuk memprediksi potensi bioavailabilitas oral suatu senyawa dengan mempertimbangkan sifat fisikokimia utama, yaitu berat molekul, *logarithm of partition coefficient* (LogP), jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) akseptor ikatan hidrogen (seperti atom nitrogen atau oksigen), agar senyawa tidak terlalu polar dan tetap bisa larut dalam lemak tubuh, jumlah *hydrogen bond donor* (HBD) (seperti gugus OH dan NH), karena jumlah berlebih membuat senyawa terlalu suka berikatan dengan air sehingga sulit menembus sel tubuh, serta jumlah pelanggaran atau *Violation* terhadap keempat parameter tersebut (Karami *et al.*, 2022) (Syafriyanti *et al.*, 2023).

Selain itu, evaluasi terhadap Lipinski Rule of Five juga membantu dalam menentukan hubungan antara struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologisnya terhadap target protein. Senyawa yang memenuhi aturan Lipinski umumnya memiliki kemungkinan lebih besar untuk mencapai target reseptor secara optimal karena didukung oleh kemampuan permeabilitas membran dan kestabilan

farmakokinetik yang baik. Oleh karena itu, analisis ini menjadi salah satu pendekatan penting dalam mendukung hasil prediksi aktivitas biologis dan interaksi ligan terhadap reseptor target pada penelitian ini.

Tabel 4.3 Hasil prediksi *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski Rule of Five* pada Ligan Pemanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Lipinski Rule of Five					Kesesuaian
			BM (g/mol)	Log P	HBA	HBD	V	
Ligan Pemanding								
1	-	Risperidone	410.48	2.72	6	0	0	Ya
Ligan Uji								
1	Dringo	Eugenol	164.20	2.27	2	1	0	Ya
2		Alpha-asarone	208.25	3.00	3	0	0	Ya
3		Beta-asarone	208.25	3.00	3	0	0	Ya
4	Bawang Putih	Quercetin	302.24	1.54	7	5	0	Ya
5		Kaempferol	286.24	1.90	6	4	0	Ya
6		Alliin	177.22	3.52	4	2	0	Ya
7		Allicin	162.27	1.31	1	0	0	Ya

Keterangan:

- BM : Berat molekul ≤ 500 Dalton
- LogP : Logaritma koefisien partisi oktanol/air ≤ 5
- HBA : *Hydrogen Bound Acceptor* (Akseptor ikatan hidrogen) ≤ 10
- HBD : *Hydrogen Bound Donors* (donor ikatan hidrogen) ≤ 5
- V : Jumlah pelanggaran dari 4 aturan lainnya ≤ 1

Berdasarkan hasil prediksi *drug-likeness* pada Tabel 4.3, seluruh ligan uji menunjukkan kesesuaian terhadap *Lipinski Rule of Five*. Ligan pemanding yaitu risperidone, memenuhi seluruh kriteria Lipinski tanpa adanya pelanggaran, sehingga mendukung penggunaannya sebagai kontrol positif dalam penelitian ini. Nilai berat molekul, LogP, jumlah HBA dan HBD risperidone mencerminkan profil farmakokinetik yang sesuai dengan standar obat oral yang baik (Joo *et al.*, 2012).

Hasil analisis menunjukkan bahwa seluruh ligan uji memiliki berat molekul di bawah 500 Dalton, yang menunjukkan potensi difusi yang memadai melalui membran biologis. Berat molekul yang rendah cenderung mendukung penetrasi membran dan absorpsi intestinal yang baik. Berat molekul senyawa sebaiknya di bawah 500 Dalton, sehingga molekul tidak terlalu besar dan ringan melewati dinding usus untuk masuk ke aliran darah (Veber *et al.*, 2002).

Parameter keempat adalah log P (koefisien partisi oktanol-air) kurang dari 5, yang mengukur keseimbangan antara kelarutan dalam lemak dan air—nilai ini menunjukkan senyawa cukup lipofilik untuk diserap tapi tidak terlalu berminyak sehingga sulit larut. Nilai LogP ligan uji juga berada dalam batas optimal (≤ 5), mengindikasikan keseimbangan apriori antara sifat hidrofilik dan lipofilik—faktor penting dalam penetrasi membran dan distribusi jaringan. LogP yang terlalu tinggi atau terlalu rendah dapat menurunkan kelarutan atau permeabilitas, sehingga mempengaruhi bioavailabilitas (Karami *et al.*, 2022).

Jumlah HBA dan HBD pada seluruh ligan uji masih berada dalam batas toleransi Lipinski, yang menunjukkan kemampuan membentuk ikatan hidrogen yang cukup sambil mempertahankan permeabilitas membran. Senyawa alami seperti flavonoid umumnya memiliki jumlah HBA dan HBD yang lebih tinggi namun tetap memenuhi aturan Lipinski jika berada dalam batas toleransi (Villa *et al.*, 2016).

Parameter jumlah pelanggaran (V) menunjukkan bahwa seluruh ligan uji tidak memiliki lebih dari satu pelanggaran, bahkan sebagian besar bebas dari pelanggaran sama sekali. Senyawa dengan nol atau satu pelanggaran Lipinski

dilaporkan memiliki peluang keberhasilan yang lebih tinggi dalam tahap pra-klinis (Karami *et al.*, 2022). Secara keseluruhan, hasil prediksi *drug-likeness* ini menunjukkan bahwa seluruh ligan uji memenuhi persyaratan dasar sebagai kandidat obat dan layak untuk dilanjutkan ke tahap evaluasi farmakokinetik yang lebih komprehensif. Namun demikian, *Lipinski Rule of Five* hanya memberikan gambaran awal mengenai potensi bioavailabilitas suatu senyawa berdasarkan sifat fisikokimia. Evaluasi lebih lanjut yang mencakup proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) sangat penting untuk memahami perilaku molekul di dalam tubuh secara lebih lengkap. Pendekatan ini serupa dengan metodologi evaluasi *in silico* yang banyak direkomendasikan dalam literatur farmasi modern (Lin *et al.*, 2003).

4.2.2 Prediksi ADME

Prediksi ADME merupakan langkah krusial dalam pengembangan obat untuk memprediksi perilaku senyawa di dalam tubuh manusia, mencakup parameter absorpsi memprediksi penyerapan melalui usus, parameter distribusi memprediksi penyebaran ke jaringan, parameter metabolisme memprediksi penguraian oleh enzim hati, dan parameter ekskresi memprediksi pengeluaran melalui urine atau feses (Aulia *et al.*, 2024).

Dalam penelitian farmasi modern, sekitar 90% kegagalan obat disebabkan oleh profil ADME yang buruk, sehingga prediksi dini memastikan senyawa memenuhi kriteria seperti *Lipinski's Rule of Five* untuk bioavailabilitas optimal. Absorpsi dinilai dari kelarutan dan permeabilitas usus, distribusi dari ikatan

protein plasma, metabolisme dari substrat CYP, serta ekskresi dari clearance ginjal (Deviana, 2021).

4.2.2.1 Absorpsi

Parameter absorpsi dalam prediksi ADME mengukur seberapa efektif senyawa obat diserap dari lokasi pemberian (seperti usus setelah diminum) ke dalam aliran darah sistemik yang menjadi faktor penentu bioavailabilitas atau jumlah obat aktif yang mencapai target terapi. Proses ini dipengaruhi oleh kelarutan senyawa di cairan tubuh (aqueous solubility) dan kemampuannya menembus membran sel usus (permeabilitas intestinal), sering dievaluasi melalui model seperti *Human Intestinal Absorption* (HIA) di mana nilai >90% menandakan absorpsi baik, sementara <30% dianggap buruk (Sida & Kasmawati, 2025).

Absorpsi terjadi melalui difusi pasif (berdasarkan gradien konsentrasi untuk senyawa lipofilik), difusi terfasilitasi (dibantu protein pembawa), atau transport aktif (menggunakan energi ATP melawan gradien), dengan usus halus sebagai situs utama karena luas permukaan besar dan waktu kontak optimal. Parameter kuantitatif seperti k_a (konstanta laju absorpsi) dan T_{max} (waktu mencapai konsentrasi puncak) menggambarkan kecepatan proses ini. Sifat fisikokimia seperti berat molekul <500 Da, log P 1-3, dan jumlah gugus polar <8 (sesuai Lipinski Rule) meningkatkan absorpsi, sementara pH lambung, ukuran partikel, dan formulasi obat (misalnya nanopartikel) juga berperan penting (Sida & Kasmawati, 2025).

Tabel 4.4 Hasil Prediksi ADME Parameter Absorpsi pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Parameter		
			Caco-2 Permeability	Inenstinal Absorption	P-glycoprotein Substrate
Ligan Pembanding					
1	-	Risperidone	1.254	94.226	Ya
Ligan Uji					
1	Dringo	Eugenol	1.559	92.041	Tidak
2		Alpha-asarone	1.914	95.49	Tidak
3		Beta-asarone	1.914	95.49	Tidak
4	Bawang Putih	Quercetin	-0.229	77.207	Ya
5		Kaempferol	0.032	74.29	Ya
6		Alliin	0.619	76.495	Tidak
7		Allicin	1.316	96.229	Tidak

Keterangan:

- Caco2 Permeability : Kemampuan obat menembus epitel usus/ mendukung bioavailabilitas oral ($\log P_{app} (10^{-6} \text{ cm/s}) > 0,90$)
- Intenstinal Absorption : Absorpsi usus untuk mendukung efek sentral/ perifer untuk meningkatkan prolaktin (>80)
- P-glycoprotein Substrate : P-gp berperan sebagai pompa efluks di usus & sawar darah otak (BBB)
- Highlight Kuning : Ligan dengan prediksi Absorpsi terbaik

Tabel 4.4 menunjukkan hasil prediksi parameter absorpsi dari ligan pembanding dan ligan uji berdasarkan tiga parameter utama ADME, yaitu Caco-2 permeability, intestinal absorption, dan P-glycoprotein (P-gp) substrate. Parameter Caco-2 digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa menembus lapisan epitel usus, sedangkan intestinal absorption menggambarkan persentase senyawa yang dapat diserap melalui saluran pencernaan. Adapun P-glycoprotein merupakan protein transporter yang berfungsi memompa kembali senyawa dari dalam sel ke lumen usus sehingga dapat mengurangi jumlah senyawa yang berhasil diserap. Menurut Daina et al.

(2017), senyawa dengan nilai permeabilitas Caco-2 yang tinggi dan absorpsi intestinal yang besar umumnya memiliki bioavailabilitas oral yang lebih baik. Selain itu, senyawa yang bukan substrat P-gp cenderung memiliki peluang absorpsi yang lebih optimal karena tidak mengalami mekanisme efluks yang signifikan (Pires *et al.*, 2015).

Sebagai ligan pembanding, risperidone menunjukkan nilai permeabilitas Caco-2 sebesar 1,254 dan absorpsi intestinal sebesar 94,226%. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa risperidone memiliki kemampuan penetrasi membran usus yang baik sehingga berpotensi memberikan bioavailabilitas oral yang tinggi. Akan tetapi, risperidone diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein, yang menunjukkan bahwa sebagian molekulnya dapat dipompa kembali ke lumen usus oleh transporter P-gp. Kondisi ini dapat mengurangi jumlah senyawa yang mencapai sirkulasi sistemik dan otak, mengingat P-gp juga berperan sebagai komponen penting sawar darah otak (Giacomini *et al.*, 2010). Meskipun demikian, tingginya nilai absorpsi intestinal menunjukkan bahwa risperidone tetap memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik sebagai obat oral.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari dringo, eugenol memiliki nilai permeabilitas Caco-2 sebesar 1,559 dan absorpsi intestinal sebesar 92,041%, serta tidak diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein. Hasil ini menunjukkan bahwa eugenol mampu melewati membran usus dengan baik dan memiliki peluang besar untuk mencapai sirkulasi sistemik tanpa mengalami hambatan efluks yang berarti. Sifat tersebut didukung oleh

karakter eugenol yang relatif lipofilik sehingga memudahkan difusi pasif melalui membran biologis (Zhang *et al.*, 2017). Dengan demikian, eugenol memiliki prospek yang baik sebagai senyawa aktif yang diberikan secara oral.

Senyawa α -asarone menunjukkan nilai permeabilitas Caco-2 sebesar 1,914, yang merupakan salah satu nilai tertinggi di antara seluruh ligan yang diuji. Nilai absorpsi intestinalnya mencapai 95,49% dan tidak termasuk substrat P-glycoprotein. Hasil ini menunjukkan bahwa α -asarone memiliki kemampuan yang sangat baik dalam menembus epitel usus serta berpotensi mencapai konsentrasi sistemik yang tinggi setelah pemberian oral. Tingginya permeabilitas α -asarone diduga berkaitan dengan sifat lipofilik dan ukuran molekulnya yang mendukung proses difusi melalui membran sel (Daina *et al.*, 2017). Oleh karena itu, α -asarone diperkirakan memiliki bioavailabilitas oral yang sangat baik.

Profil yang hampir identik juga ditunjukkan oleh β -asarone, yang memiliki nilai permeabilitas Caco-2 sebesar 1,914, absorpsi intestinal sebesar 95,49%, dan tidak diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein. Nilai tersebut menunjukkan bahwa β -asarone memiliki kemampuan absorpsi yang sangat tinggi dan tidak mengalami hambatan efluks oleh transporter P-gp. Menurut penelitian farmakokinetik beberapa senyawa fenilpropanoid, tingginya lipofilisitas berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas membran dan absorpsi oral (Zhang *et al.*, 2017). Oleh karena itu, β -asarone juga dapat dikategorikan sebagai senyawa dengan karakteristik absorpsi yang sangat baik.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari bawang putih, quercetin menunjukkan nilai permeabilitas Caco-2 sebesar $-0,229$, yang merupakan nilai terendah dibandingkan seluruh ligan lainnya. Meskipun absorpsi intestinalnya masih tergolong cukup tinggi yaitu $77,207\%$, nilai tersebut lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya. Selain itu, quercetin diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein sehingga berpotensi mengalami pemompaan kembali ke lumen usus. Temuan ini sesuai dengan berbagai penelitian yang melaporkan bahwa quercetin memiliki bioavailabilitas oral yang relatif rendah akibat keterbatasan permeabilitas membran dan interaksi dengan transporter efluks (D'Andrea, 2015). Dengan demikian, absorpsi quercetin diperkirakan kurang optimal dibandingkan senyawa lainnya.

Senyawa kaempferol memiliki nilai permeabilitas Caco-2 sebesar $0,032$ dengan absorpsi intestinal sebesar $74,29\%$. Nilai tersebut menunjukkan kemampuan penetrasi membran yang lebih baik dibandingkan quercetin, meskipun masih lebih rendah dibandingkan kelompok asarone maupun eugenol. Kaempferol juga diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein sehingga kemungkinan mengalami hambatan absorpsi akibat mekanisme efluks. Menurut Calderón-Montaña *et al.* (2011), bioavailabilitas kaempferol dipengaruhi oleh permeabilitas usus dan aktivitas transporter membran yang dapat membatasi jumlah senyawa yang terserap. Oleh karena itu, meskipun memiliki potensi farmakologis yang baik, profil absorpsi kaempferol masih tergolong sedang.

Senyawa alliin menunjukkan nilai permeabilitas Caco-2 sebesar **0,619** dan absorpsi intestinal sebesar 76,495%. Nilai tersebut menunjukkan kemampuan absorpsi yang lebih baik dibandingkan quercetin dan kaempferol. Selain itu, alliin tidak diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein sehingga tidak mengalami hambatan efluks yang signifikan. Menurut Amagase (2006), senyawa organosulfur dalam bawang putih memiliki karakteristik farmakokinetik yang cukup baik dan dapat diserap melalui saluran cerna setelah pemberian oral. Dengan demikian, alliin memiliki potensi absorpsi yang cukup baik meskipun tidak setinggi kelompok asarone.

Di antara seluruh ligan uji, allicin menunjukkan nilai absorpsi intestinal tertinggi yaitu 96,229%, dengan nilai permeabilitas Caco-2 sebesar 1,316 serta tidak diprediksi sebagai substrat P-glycoprotein. Hasil ini menunjukkan bahwa allicin memiliki kemampuan yang sangat baik untuk menembus membran usus, diserap melalui saluran cerna, dan mencapai sirkulasi sistemik tanpa mengalami hambatan efluks. Menurut Borlinghaus *et al.* (2014), allicin merupakan senyawa organosulfur yang memiliki kemampuan penetrasi biologis tinggi karena ukurannya relatif kecil dan sifat kimianya mendukung difusi melalui membran sel. Oleh karena itu, allicin dapat dikategorikan sebagai salah satu senyawa dengan profil absorpsi terbaik pada penelitian ini.

Seluruh ligan uji menunjukkan nilai absorpsi intestinal di atas 70%, yang mengindikasikan bahwa semua senyawa berpotensi diserap melalui saluran pencernaan (Daina *et al.*, 2017). Namun demikian, jika mempertimbangkan seluruh parameter absorpsi secara bersamaan, yaitu permeabilitas Caco-2 yang

tinggi, absorpsi intestinal yang tinggi, dan status non-substrat P-glycoprotein, maka α -asarone dan β -asarone merupakan ligan dengan profil absorpsi paling baik. Kedua senyawa tersebut memiliki nilai permeabilitas tertinggi (1,914), absorpsi intestinal yang sangat tinggi (95,49%), dan tidak mengalami hambatan efluks oleh P-glycoprotein. Sementara itu, allicin menunjukkan nilai absorpsi intestinal tertinggi (96,229%) sehingga dapat dianggap sebagai senyawa terbaik jika parameter utama yang dipertimbangkan adalah kemampuan absorpsi usus. Dengan demikian, α -asarone dan β -asarone dapat disimpulkan sebagai kandidat terbaik berdasarkan keseluruhan parameter absorpsi ADME, sedangkan allicin merupakan kandidat terbaik berdasarkan persentase absorpsi intestinal.

4.2.2.2 Distribusi

Parameter distribusi dalam prediksi ADME menggambarkan penyebaran senyawa obat dari aliran darah ke berbagai jaringan, organ, dan cairan tubuh setelah diserap, sehingga menentukan apakah obat mencapai situs target secara efektif tanpa terkonsentrasi berlebih di tempat yang salah. Parameter utama adalah Jumlah Distribusi (V_d atau VD_{ss}), yang dihitung sebagai dosis total obat dibagi konsentrasi plasma, dengan nilai tinggi (>0.6 L/kg atau $\text{Log } VD_{ss} > -0.15$) menandakan obat banyak terdistribusi ke jaringan lemak atau organ perifer, sementara nilai rendah menunjukkan obat terperangkap di plasma akibat ikatan kuat dengan protein seperti albumin (Febri *et al.*, 2023).

Distribusi dipengaruhi oleh permeabilitas membran (lipofilisitas $\log P$ ideal 1-3), aliran darah regional (organ seperti hati dan ginjal mendapat

prioritas), dan hambatan seperti *Blood-Brain Barrier* (BBB) di mana senyawa dengan Log BB >0.3 mudah masuk otak, serta ikatan protein plasma (PPB <90% dianggap baik untuk distribusi bebas). Jurnal farmasi Indonesia sering menggunakan tools seperti pkCSM untuk memprediksi ini pada senyawa herbal, memastikan distribusi optimal tanpa akumulasi toksik. Prediksi distribusi membantu menyesuaikan dosis, terutama untuk pasien dengan gangguan hati atau obesitas, di mana Vd berubah signifikan, sehingga meningkatkan keamanan dan efikasi obat (Febri *et al.*, 2023).

Tabel 4.5 Hasil Prediksi ADME Parameter Distribusi pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Parameter		
			BBB Permeability	CNS Permeability	VDss
Ligan Pembanding					
1	-	Risperidone	0.387	-2.148	0.731
Ligan Uji					
1	Dringo	Eugenol	0.374	-2.007	0.24
2		Alpha-asarone	0.229	-1.993	0.087
3		Beta-asarone	0.229	-1.993	0.087
4	Bawang Putih	Quercetin	-1.098	-3.065	1.559
5		Kaempferol	-0.939	-2.228	1.274
6		Alliin	-0.271	-3.472	-0.553
7		Allicin	0.506	-2.312	-0.045

Keterangan:

BBB Permeability : *Blood-Brain Barrier* / Sawar darah otak (log BB < 0 → penetrasi BBB rendah)

CNS Permeability : Menilai seberapa jauh senyawa benar-benar masuk ke jaringan otak. Untuk galaktagog: CNS permeability rendah lebih diinginkan (log PS < -2 → penetrasi CNS rendah)

VDss (volume of distribution): Menunjukkan luas distribusi ke jaringan (< -0,15: rendah, -0,15 sampai 0,45: sedang, dan > 0,45: tinggi)

Highlight Hijau : Ligan terbaik Prediksi Distribusi

Tabel 4.5 menyajikan hasil prediksi parameter distribusi dari ligan pembanding dan ligan uji berdasarkan tiga parameter utama, yaitu *Blood-Brain Barrier (BBB) Permeability*, *Central Nervous System (CNS) Permeability*, dan *volume of Distribution at Steady State (VDss)*. Parameter distribusi merupakan aspek penting dalam farmakokinetika karena menggambarkan kemampuan suatu senyawa untuk menyebar dari sirkulasi darah menuju jaringan target, termasuk jaringan otak. Menurut Pires *et al.* (2015), permeabilitas BBB digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa menembus sawar darah otak, sedangkan CNS permeability menunjukkan kemampuan senyawa mencapai jaringan sistem saraf pusat. Sementara itu, VDss menggambarkan luas distribusi senyawa dalam tubuh, di mana nilai yang lebih tinggi menunjukkan kecenderungan senyawa terdistribusi lebih luas ke jaringan dibandingkan tetap berada di plasma darah (Obach *et al.*, 2008).

Sebagai ligan pembanding, risperidone memiliki nilai BBB permeability sebesar 0,387, CNS permeability sebesar -2,148, dan VDss sebesar 0,731. Nilai BBB yang positif menunjukkan bahwa risperidone memiliki kemampuan yang baik untuk menembus sawar darah otak. Hal ini sesuai dengan fungsi farmakologis risperidone sebagai antipsikotik yang bekerja pada sistem saraf pusat sehingga harus mampu mencapai jaringan otak dalam konsentrasi terapeutik (Miyamoto *et al.*, 2012). Nilai CNS permeability yang mendekati batas -2 menunjukkan bahwa risperidone masih memiliki kemampuan

memasuki jaringan otak, sedangkan nilai VDss yang tinggi menunjukkan distribusi yang luas ke berbagai jaringan tubuh.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari dringo, eugenol menunjukkan nilai BBB permeability sebesar 0,374, CNS permeability sebesar -2,007, dan VDss sebesar 0,240. Nilai BBB yang mendekati risperidone menunjukkan bahwa eugenol memiliki kemampuan yang baik dalam menembus sawar darah otak. Nilai CNS permeability yang berada di sekitar ambang batas (-2) mengindikasikan bahwa eugenol masih berpotensi mencapai jaringan saraf pusat dalam jumlah yang memadai. Menurut Pramod *et al.* (2010), sifat lipofilik eugenol berperan penting dalam meningkatkan penetrasi membran biologis termasuk sawar darah otak. Nilai VDss yang berada pada kategori sedang menunjukkan bahwa distribusi eugenol dalam tubuh cukup baik namun tidak terlalu luas.

Senyawa α -asarone memiliki nilai BBB permeability sebesar 0,229, CNS permeability sebesar -1,993, dan VDss sebesar 0,087. Nilai BBB yang positif menunjukkan bahwa α -asarone mampu menembus sawar darah otak, meskipun kemampuannya sedikit lebih rendah dibandingkan eugenol dan risperidone. Menariknya, nilai CNS permeability yang lebih besar dari -2 menunjukkan bahwa α -asarone memiliki kemampuan yang baik untuk mencapai jaringan otak. Beberapa penelitian melaporkan bahwa α -asarone memiliki aktivitas neurofarmakologi dan neuroprotektif yang berkaitan dengan kemampuannya melintasi BBB (Lam *et al.*, 2016). Nilai VDss yang relatif rendah menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa cenderung tetap

berada dalam sirkulasi darah dibandingkan terdistribusi secara luas ke jaringan perifer.

Hasil yang sama juga ditemukan pada β -asarone, yang memiliki nilai BBB permeability sebesar 0,229, CNS permeability sebesar -1,993, dan VDss sebesar 0,087. Nilai tersebut menunjukkan bahwa β -asarone mempunyai kemampuan distribusi ke otak yang serupa dengan α -asarone. Menurut Wang *et al.* (2018), β -asarone diketahui mampu melintasi sawar darah otak dan menunjukkan aktivitas biologis pada sistem saraf pusat. Oleh karena itu, β -asarone berpotensi menjadi kandidat yang baik untuk pengembangan agen neuroterapeutik.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari bawang putih, quercetin memiliki nilai BBB permeability sebesar -1,098, CNS permeability sebesar -3,065, dan VDss sebesar 1,559. Nilai BBB yang negatif menunjukkan bahwa kemampuan quercetin untuk menembus sawar darah otak relatif rendah. Demikian pula nilai CNS permeability yang jauh di bawah -2 mengindikasikan penetrasi ke jaringan saraf pusat yang terbatas. Meskipun demikian, quercetin memiliki nilai VDss tertinggi di antara seluruh ligan yang diuji. Hal ini menunjukkan bahwa quercetin memiliki kecenderungan kuat untuk terdistribusi ke berbagai jaringan tubuh meskipun tidak secara efektif mencapai otak (D'Andrea, 2015). Dengan kata lain, distribusi quercetin lebih dominan ke jaringan perifer dibandingkan sistem saraf pusat.

Kaempferol menunjukkan nilai BBB permeability sebesar -0,939, CNS permeability sebesar -2,228, dan VDss sebesar 1,274. Nilai BBB dan CNS

yang negatif menunjukkan bahwa kemampuan kaempferol menembus sawar darah otak relatif rendah. Namun, nilai VDss yang tinggi mengindikasikan bahwa senyawa ini mampu terdistribusi secara luas ke berbagai jaringan tubuh. Menurut Calderón-Montaña *et al.* (2011), distribusi luas kaempferol berkaitan dengan interaksi senyawa tersebut terhadap berbagai komponen jaringan biologis, meskipun penetrasinya ke sistem saraf pusat tidak terlalu optimal.

Senyawa alliin memiliki nilai BBB permeability sebesar -0,271, CNS permeability sebesar -3,472, dan VDss sebesar -0,553. Nilai BBB yang mendekati nol menunjukkan kemampuan penetrasi sawar darah otak yang rendah hingga sedang. Namun, nilai CNS permeability yang sangat rendah menunjukkan bahwa alliin memiliki kemampuan yang terbatas untuk mencapai jaringan saraf pusat. Selain itu, nilai VDss yang negatif menunjukkan distribusi yang relatif rendah dan kecenderungan senyawa tetap berada dalam plasma darah (Amagase, 2006). Dengan demikian, alliin diperkirakan kurang efektif untuk target terapi yang memerlukan penetrasi ke sistem saraf pusat.

Sementara itu, allicin memiliki nilai BBB permeability tertinggi sebesar 0,506, CNS permeability sebesar -2,312, dan VDss sebesar -0,045. Nilai BBB yang paling tinggi menunjukkan bahwa allicin memiliki kemampuan terbaik dalam menembus sawar darah otak dibandingkan seluruh ligan lainnya. Akan tetapi, nilai CNS permeability yang masih berada di bawah -2 menunjukkan bahwa kemampuan penetrasi ke jaringan saraf pusat belum sebaik α -asarone

dan β -asarone. Nilai VDss yang mendekati nol menunjukkan distribusi yang moderat dan tidak terlalu luas ke jaringan perifer. Menurut Borlinghaus *et al.* (2014), ukuran molekul yang kecil dan sifat kimia allicin mendukung proses difusi melalui membran biologis sehingga meningkatkan permeabilitas BBB.

Secara keseluruhan, hasil prediksi distribusi menunjukkan bahwa setiap ligan memiliki keunggulan yang berbeda. Jika dilihat dari kemampuan menembus sawar darah otak (BBB permeability), allicin merupakan ligan terbaik karena memiliki nilai tertinggi (0,506). Namun, apabila mempertimbangkan kemampuan mencapai jaringan sistem saraf pusat (CNS permeability), maka α -asarone dan β -asarone menunjukkan hasil terbaik karena memiliki nilai -1,993, yang lebih tinggi dibandingkan ligan lainnya dan berada pada kategori yang mendukung penetrasi ke jaringan otak. Selain itu, kedua senyawa tersebut juga memiliki nilai BBB yang positif sehingga mampu melewati sawar darah otak dengan baik.

4.2.2.3 Metabolisme

Parameter metabolisme mengacu pada evaluasi perubahan senyawa obat secara kimia oleh enzim tubuh, terutama di hati, untuk menilai potensi bioavailabilitas dan keamanan farmakokinetik. Prediksi ini krusial dalam penelitian fitokimia, seperti pada senyawa herbal galactagogue, untuk memprediksi interaksi enzimatik yang memengaruhi efektivitas obat (Sida & Kasmawati, 2025).

Prediksi metabolisme fokus pada inhibisi atau substrat enzim sitokrom P450 (CYP), seperti CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4,

yang bertanggung jawab atas ~90% metabolisme obat. Senyawa yang menghambat CYP dapat menyebabkan interaksi obat, sementara substrat CYP menunjukkan laju metabolisme normal (Sida & Kasmawati, 2025).

CYP450 (Cytochrome P450) adalah sekelompok enzim di hati yang bertanggung jawab atas metabolisme banyak obat dan senyawa asing (xenobiotik) dalam tubuh. Substrat berarti senyawa yang dikenali dan diubah oleh enzim tersebut, sedangkan inhibitor berarti senyawa yang menghambat kerja enzim, yang bisa berakibat peningkatan kadar obat lain dalam darah dan potensi efek samping atau toksisitas jika digunakan bersamaan dengan obat lain (Prior & Baker, 2003).

Tabel 4.6 Hasil Prediksi ADME Parameter Metabolisme pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Parameter	
			CYP3A4 Substrate	CYP2C19 Inhibitor
Ligan Pembanding				
1	-	Risperidone	Ya	Ya
Ligan Uji				
1	Dringo	Eugenol	Tidak	Tidak
2		Alpha-asarone	Tidak	Tidak
3		Beta-asarone	Tidak	Tidak
4	Bawang Putih	Quercetin	Tidak	Tidak
5		Kaempferol	Tidak	Tidak
6		Alliin	Tidak	Tidak
7		Allicin	Tidak	Tidak

Keterangan:

CYP3A4 substrate : Enzim metabolisme utama di hati dan usus. Jika senyawa adalah substrat CYP3A4, maka laju metabolisme akan memengaruhi kadar obat sistemik dan Ada potensi interaksi obat–obat (misalnya dengan antibiotik, antijamur, kontrasepsi oral)

CYP2C19 inhibitor : Inhibisi CYP2C19 dapat Meningkatkan kadar obat lain dan Menyebabkan interaksi farmakokinetik

Highlight Biru : Ligan terbaik Prediksi Metabolisme

Tabel 4.6 menunjukkan hasil prediksi parameter metabolisme dari ligan pembanding dan ligan uji berdasarkan dua parameter utama, yaitu CYP3A4 substrate dan CYP2C19 inhibitor. Kedua parameter ini digunakan untuk mengevaluasi potensi interaksi suatu senyawa dengan enzim sitokrom P450 yang berperan penting dalam proses metabolisme obat di hati dan usus. Enzim CYP3A4 merupakan isoenzim sitokrom P450 yang paling dominan dalam metabolisme obat, bertanggung jawab terhadap biotransformasi lebih dari 50% obat yang digunakan secara klinis. Sementara itu, CYP2C19 merupakan salah satu enzim metabolisme penting yang berperan dalam metabolisme berbagai obat, termasuk antidepresan, antiplatelet, dan inhibitor pompa proton. Senyawa yang menjadi substrat CYP3A4 berpotensi mengalami metabolisme lintas pertama (first-pass metabolism) yang tinggi, sedangkan senyawa yang menghambat CYP2C19 dapat meningkatkan risiko interaksi obat akibat terhambatnya metabolisme senyawa lain yang menggunakan jalur enzim tersebut (Zanger & Schwab, 2013; Guengerich, 2008).

Sebagai ligan pembanding, risperidone diprediksi sebagai substrat CYP3A4 dan juga sebagai inhibitor CYP2C19. Hasil ini menunjukkan bahwa metabolisme risperidone sangat dipengaruhi oleh aktivitas enzim CYP3A4. Oleh karena itu, perubahan aktivitas enzim tersebut, baik akibat faktor genetik maupun interaksi dengan obat lain, dapat memengaruhi kadar risperidone dalam sirkulasi sistemik. Selain itu, sifatnya sebagai inhibitor CYP2C19 menunjukkan adanya potensi interaksi farmakokinetik dengan obat lain yang dimetabolisme melalui jalur CYP2C19. Kondisi ini sejalan dengan laporan

bahwa risperidone memiliki potensi interaksi obat yang perlu diperhatikan dalam penggunaan klinis, terutama pada pasien yang menerima terapi kombinasi (Mauri *et al.*, 2018).

Pada kelompok senyawa yang berasal dari dringo, yaitu eugenol, α -asarone, dan β -asarone, seluruh senyawa diprediksi bukan substrat CYP3A4 dan bukan inhibitor CYP2C19. Hasil ini menunjukkan bahwa metabolisme ketiga senyawa tersebut kemungkinan tidak bergantung secara dominan pada enzim CYP3A4 dan tidak berpotensi menghambat aktivitas CYP2C19. Dengan demikian, risiko terjadinya interaksi obat melalui kedua jalur metabolisme tersebut relatif rendah. Menurut Guengerich (2008), senyawa yang tidak berinteraksi secara signifikan dengan enzim sitokrom P450 umumnya memiliki profil farmakokinetik yang lebih stabil dan lebih aman untuk dikembangkan sebagai kandidat obat karena risiko interaksi obat lebih kecil. Oleh karena itu, eugenol, α -asarone, dan β -asarone menunjukkan profil metabolisme yang menguntungkan berdasarkan parameter yang dievaluasi.

Eugenol secara khusus menunjukkan profil metabolisme yang baik karena tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun inhibitor CYP2C19. Kondisi ini mengindikasikan bahwa eugenol memiliki kemungkinan lebih kecil mengalami metabolisme ekstensif oleh CYP3A4 sehingga berpotensi mempertahankan konsentrasi terapeutik yang lebih stabil. Selain itu, tidak adanya aktivitas inhibisi terhadap CYP2C19 menunjukkan bahwa penggunaan eugenol berpotensi tidak mengganggu metabolisme obat lain yang menggunakan jalur tersebut (Pramod *et al.*, 2010).

Demikian pula, α -asarone menunjukkan profil metabolisme yang menguntungkan dengan status negatif terhadap kedua parameter metabolisme yang diuji. Tidak adanya interaksi dengan CYP3A4 maupun CYP2C19 menunjukkan bahwa α -asarone berpotensi memiliki risiko interaksi farmakokinetik yang rendah. Beberapa penelitian melaporkan bahwa α -asarone memiliki aktivitas biologis yang baik dengan profil farmakokinetik yang relatif stabil, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat terapi berbasis bahan alam (Lam *et al.*, 2016). Hasil yang sama juga diperoleh pada β -asarone, yang tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun inhibitor CYP2C19. Menurut Wang *et al.* (2018), β -asarone memiliki aktivitas farmakologis yang luas dan profil metabolisme yang mendukung pengembangan lebih lanjut sebagai agen terapeutik.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari bawang putih, yaitu quercetin, kaempferol, alliin, dan allicin, seluruh senyawa juga diprediksi bukan substrat CYP3A4 dan bukan inhibitor CYP2C19. Hasil ini menunjukkan bahwa keempat senyawa tersebut tidak berpotensi mengalami metabolisme dominan melalui CYP3A4 dan tidak menghambat aktivitas CYP2C19. Dengan demikian, risiko interaksi obat yang dimediasi oleh kedua enzim tersebut relatif rendah. Profil seperti ini sangat diharapkan dalam pengembangan kandidat obat karena dapat meningkatkan keamanan penggunaan, terutama pada pasien yang mengonsumsi beberapa obat secara bersamaan (Guengerich, 2008).

Quercetin dan kaempferol merupakan golongan flavonoid yang sering dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis. Pada penelitian ini, kedua senyawa tersebut menunjukkan profil metabolisme yang baik karena tidak berinteraksi dengan CYP3A4 maupun CYP2C19. Meskipun beberapa studi *in vitro* menunjukkan bahwa flavonoid tertentu dapat memengaruhi aktivitas enzim sitokrom P450, hasil prediksi pada penelitian ini menunjukkan bahwa interaksi tersebut tidak signifikan terhadap kedua enzim yang diamati (D'Andrea, 2015; Calderón-Montaña *et al.*, 2011). Sedangkan, alliin dan allicin juga menunjukkan hasil yang menguntungkan karena tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun inhibitor CYP2C19. Kondisi ini menunjukkan bahwa kedua senyawa organosulfur dari bawang putih memiliki risiko interaksi metabolik yang rendah. Menurut Borlinghaus *et al.* (2014), senyawa organosulfur pada bawang putih umumnya memiliki profil keamanan yang baik dan relatif jarang menyebabkan interaksi farmakokinetik yang bermakna melalui jalur sitokrom P450.

Secara keseluruhan, hasil prediksi metabolisme menunjukkan bahwa seluruh ligan uji memiliki profil metabolisme yang lebih baik dibandingkan ligan pembanding (risperidone). Hal ini disebabkan seluruh ligan uji tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun inhibitor CYP2C19, sehingga memiliki risiko yang lebih rendah terhadap metabolisme. Sebaliknya, risperidone diprediksi sebagai substrat CYP3A4 dan inhibitor CYP2C19 sehingga lebih rentan terhadap variasi metabolisme dan interaksi farmakokinetik.

4.2.2.4 Ekskresi

Prediksi ekskresi mengacu pada kemampuan senyawa obat untuk dikeluarkan dari tubuh, yang krusial untuk menilai keamanan dan efikasi farmakokinetik. Parameter yang diukur yaitu Total Clearance (CL_{tot}) yang mengukur laju keseluruhan eliminasi senyawa dari plasma, mencakup kontribusi ginjal dan hati, dengan nilai rendah menandakan potensi akumulasi dan *Renal Organic Cation Transporter* (ROCT) yang memprediksi ekskresi ginjal melalui pengangkutan aktif melalui urine (Widiyana, 2021).

Tabel 4.7 Hasil Prediksi ADME Parameter Ekskresi pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Parameter	
			Total Clearance	Renal OCT2 substrate
Ligan Pembanding				
1	-	Risperidone	0.94	Ya
Ligan Uji				
1	Dringo	Eugenol	0.282	Tidak
2		Alpha-asarone	0.441	Tidak
3		Beta-asarone	0.441	Tidak
4	Bawang Putih	Quercetin	0.407	Tidak
5		Kaempferol	0.477	Tidak
6		Alliin	0.365	Tidak
7		Allicin	0.714	Tidak

Keterangan:

Total Clearance : Efektivitas & durasi kerja menunjukkan seberapa cepat obat dieliminasi dari tubuh. Untuk meningkatkan prolaktin, diperlukan paparan obat yang cukup lama dan stabil. < 0,5: Rendah (eliminasi lambat, durasi kerja panjang, risiko akumulasi), 0,5 – 1,5: Sedang (paling diinginkan untuk obat oral), dan > 1,5: Tinggi (obat cepat dieliminasi).

Renal OCT2 substrate : Rute eliminasi & keamanan. Jika senyawa adalah substrat OCT2: Eliminasi ginjal cukup signifikan dan Berpotensi terjadi interaksi dengan obat lain (misalnya metformin).

Highlight Abu-abu : Ligan Terbaik Prediksi Ekskresi

Tabel 4.7 menyajikan hasil prediksi parameter ekskresi dari ligan pembanding dan ligan uji berdasarkan dua parameter utama, yaitu *Total Clearance* dan *Renal Organic Cation Transporter 2 (OCT2) Substrate*. Ekskresi merupakan tahap akhir proses farmakokinetika yang berperan dalam eliminasi obat atau senyawa aktif dari tubuh. Parameter *total clearance* menggambarkan kemampuan tubuh mengeliminasi suatu senyawa melalui berbagai organ ekskresi, terutama hati dan ginjal. Nilai clearance yang terlalu tinggi dapat menyebabkan senyawa cepat dieliminasi sehingga durasi kerjanya menjadi singkat, sedangkan clearance yang terlalu rendah dapat meningkatkan risiko akumulasi dalam tubuh. Oleh karena itu, nilai clearance yang moderat umumnya dianggap paling menguntungkan untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik yang stabil (Rowland & Tozer, 2011). Sementara itu, parameter *Renal OCT2 substrate* digunakan untuk memprediksi keterlibatan transporter OCT2 dalam ekskresi ginjal. Senyawa yang merupakan substrat OCT2 berpotensi mengalami interaksi obat pada tingkat ginjal, terutama dengan obat-obatan yang menggunakan transporter yang sama (Morrissey *et al.*, 2013).

Sebagai ligan pembanding, risperidone memiliki nilai total clearance sebesar 0,94 dan diprediksi sebagai substrat Renal OCT2. Nilai clearance tersebut menunjukkan bahwa risperidone mengalami eliminasi dengan kecepatan sedang hingga tinggi, sehingga kadar obat dalam tubuh dapat menurun relatif cepat apabila tidak diberikan secara berulang. Selain itu, status sebagai substrat OCT2 menunjukkan adanya kemungkinan keterlibatan ginjal

dalam proses ekskresi serta potensi interaksi farmakokinetik dengan senyawa lain yang menggunakan transporter OCT2. Menurut Mauri *et al.* (2018), metabolit aktif risperidone memang diekskresikan melalui ginjal sehingga fungsi ginjal menjadi faktor penting yang memengaruhi profil farmakokinetiknya.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari dringo, eugenol menunjukkan nilai total clearance sebesar 0,282 dan tidak diprediksi sebagai substrat OCT2. Nilai clearance yang rendah menunjukkan bahwa eugenol dieliminasi secara lebih lambat dibandingkan risperidone. Kondisi ini berpotensi memberikan durasi kerja yang lebih panjang karena senyawa dapat bertahan lebih lama dalam sirkulasi sistemik. Selain itu, tidak adanya interaksi dengan OCT2 menunjukkan risiko interaksi obat pada tingkat ekskresi ginjal yang relatif rendah. Menurut Pramod *et al.* (2010), eugenol memiliki profil farmakokinetik yang cukup baik dengan eliminasi yang tidak terlalu cepat sehingga mendukung aktivitas biologisnya.

α -Asarone memiliki nilai total clearance sebesar 0,441 dan tidak diprediksi sebagai substrat OCT2. Nilai ini menunjukkan tingkat eliminasi yang masih tergolong rendah hingga sedang, sehingga senyawa diperkirakan dapat mempertahankan konsentrasi terapeutik dalam tubuh lebih lama dibandingkan risperidone. Tidak adanya keterlibatan OCT2 juga mengindikasikan bahwa α -asarone memiliki risiko interaksi ekskresi yang rendah. Menurut Lam *et al.* (2016), α -asarone memiliki profil farmakokinetik

yang mendukung aktivitas biologisnya karena mampu bertahan cukup lama dalam sirkulasi sebelum dieliminasi.

Hasil yang sama juga diperoleh pada β -asarone, yang memiliki nilai total clearance sebesar 0,441 dan bukan substrat OCT2. Nilai clearance yang identik dengan α -asarone menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki karakteristik eliminasi yang hampir sama. Menurut Wang *et al.* (2018), β -asarone memiliki stabilitas farmakokinetik yang cukup baik dan mampu mempertahankan aktivitas biologisnya karena tidak mengalami eliminasi yang terlalu cepat.

Pada kelompok senyawa yang berasal dari bawang putih, quercetin menunjukkan nilai total clearance sebesar 0,407 dan tidak diprediksi sebagai substrat OCT2. Nilai tersebut menunjukkan bahwa quercetin memiliki laju eliminasi yang relatif lambat sehingga berpotensi bertahan lebih lama dalam tubuh. Tidak adanya interaksi dengan OCT2 menunjukkan bahwa proses ekskresi ginjal tidak banyak dipengaruhi oleh transporter tersebut. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa quercetin memiliki waktu paruh relatif panjang akibat distribusinya yang luas ke jaringan tubuh (D'Andrea, 2015).

Kaempferol memiliki nilai total clearance sebesar 0,477 dan bukan substrat OCT2. Nilai ini menunjukkan eliminasi yang sedikit lebih cepat dibandingkan quercetin, tetapi masih berada dalam kategori yang mendukung durasi kerja yang cukup baik. Selain itu, tidak adanya interaksi dengan OCT2 menunjukkan risiko interaksi obat yang rendah pada fase ekskresi. Menurut

Calderón-Montaña *et al.* (2011), kaempferol memiliki profil farmakokinetik yang relatif stabil karena proses eliminasinya berlangsung secara bertahap.

Senyawa aliin menunjukkan nilai total clearance sebesar 0,365 dan tidak diprediksi sebagai substrat OCT2. Nilai tersebut menunjukkan bahwa aliin dieliminasi lebih lambat dibandingkan α -asarone, β -asarone, maupun kaempferol. Eliminasi yang lambat berpotensi memperpanjang waktu keberadaan senyawa dalam tubuh sehingga dapat mendukung efek farmakologis yang lebih lama. Menurut Amagase (2006), senyawa organosulfur bawang putih memiliki karakteristik farmakokinetik yang memungkinkan senyawa bertahan cukup lama dalam sirkulasi sebelum dieliminasi.

Allicin memiliki nilai total clearance sebesar 0,714 dan tidak diprediksi sebagai substrat OCT2. Nilai ini merupakan yang tertinggi di antara seluruh ligan uji, sehingga menunjukkan bahwa allicin dieliminasi lebih cepat dibandingkan senyawa lainnya. Walaupun eliminasi yang lebih cepat dapat mengurangi risiko akumulasi dalam tubuh, durasi kerja senyawa juga cenderung lebih pendek. Menurut Borlinghaus *et al.* (2014), allicin merupakan senyawa yang relatif reaktif dan dapat mengalami transformasi metabolik yang cepat, sehingga mendukung nilai clearance yang lebih tinggi dibandingkan senyawa bawang putih lainnya.

Seluruh ligan uji menunjukkan profil ekskresi yang lebih baik dibandingkan ligan pembanding karena tidak diprediksi sebagai substrat Renal OCT2, sehingga memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah pada tingkat

ekskresi ginjal. Selain itu, nilai total clearance seluruh ligan uji berada di bawah risperidone, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut cenderung memiliki waktu tinggal (residence time) yang lebih lama dalam tubuh. Menurut Rowland dan Tozer (2011), karakteristik ini dapat mendukung kestabilan kadar obat dalam plasma dan memperpanjang durasi efek farmakologis.

4.2.3 Nilai *Probability to be Active* (Pa) dan *Probability to be Inactive* (Pi) pada Setiap Ligan terhadap Reseptor Dopamin 6CM4

Analisis nilai *Probability to be Active* (Pa) dan *Probability to be Inactive* (Pi) pada setiap ligan terhadap reseptor dopamin dilakukan untuk mengetahui potensi aktivitas biologis senyawa sebagai antagonis maupun agonis reseptor dopamin. Parameter Pa menunjukkan probabilitas suatu senyawa memiliki aktivitas biologis tertentu, sedangkan Pi menunjukkan probabilitas senyawa tidak memiliki aktivitas tersebut.

Suatu ligan diprediksi memiliki aktivitas terhadap target reseptor apabila nilai Pa lebih besar dibandingkan nilai Pi. Semakin tinggi nilai Pa dan semakin besar selisih antara Pa dan Pi, maka tingkat keyakinan prediksi aktivitas biologis senyawa terhadap reseptor target menjadi semakin kuat. Analisis ini penting dilakukan untuk mengevaluasi potensi interaksi masing-masing ligan terhadap reseptor dopamin yang berhubungan dengan mekanisme peningkatan hormon prolaktin serta pengaruhnya terhadap proses produksi ASI.

Tabel 4.8 Nilai *Probability to be Active* (Pa) dan Nilai *Probability to be Inactive* (Pi) Berdasarkan Aktivitas Ligan dengan Reseptor Dopamin dari Setiap Ligan Pembanding dan Ligan Uji

No	Asal Tumbuhan	Ligan	Aktivitas Ligan dengan Reseptor Dopamin	Nilai	
				<i>Probability to be Active (Pa)</i>	<i>Probability to be Inactive (Pi)</i>
Ligan Pembanding					
1	-	Risperidone	Dopamine D2L Antagonist	0,053	0,035
Ligan Uji					
1	Dringo	Eugenol	Dopamine D2S Antagonist	0,134	0,041
2		Alpha-asarone	Dopamine D2L Antagonist	0,059	0,030
3		Beta-asarone	MAO B Substrate	0,126	0,024
4	Bawang Putih	Quercetin	Dopamine D1A Antagonist	0,027	0,026
5		Kaempferol	Oxytocin Agonist	0,083	0,031
6		Alliin	Oxytotic	0,265	0,045
7		Allicin	Oxytotic	0,262	0,047

Keterangan:

Pa (Probability to be Active) : Menunjukkan probabilitas suatu senyawa memiliki aktivitas biologis tertentu.

Pi (Probability to be Inactive) : Menunjukkan probabilitas suatu senyawa tidak memiliki aktivitas biologis yang diprediksi.

Senyawa dianggap memiliki potensi aktivitas yang baik apabila $Pa > Pi$.

Berdasarkan hasil prediksi *Pass Online* yang disajikan pada Tabel 4.8, seluruh senyawa uji menunjukkan nilai *Probability to be Active* (Pa) yang lebih tinggi dibandingkan *Probability to be Inactive* (Pi). Menurut Lagunin *et al.* (2010), suatu senyawa diprediksi memiliki aktivitas biologis tertentu apabila nilai Pa lebih besar daripada Pi ($Pa > Pi$). Oleh karena itu, senyawa-senyawa yang terdapat pada jahe dan daun katuk memiliki potensi untuk menunjukkan aktivitas biologis yang berkaitan dengan sistem dopamin

maupun oksitosin. Aktivitas tersebut menjadi penting dalam mekanisme fisiologis laktasi karena dopamin dan oksitosin merupakan dua regulator utama yang memengaruhi produksi dan pengeluaran air susu ibu (ASI).

Ligan pembanding risperidon pada tabel diprediksi memiliki aktivitas sebagai antagonis reseptor dopamin D2L dengan nilai P_a sebesar 0,053 dan P_i sebesar 0,035. Hasil ini sesuai dengan mekanisme farmakologis risperidon yang diketahui bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin D2. Secara fisiologis, dopamin merupakan *prolactin inhibitory factor* yang menghambat sekresi prolaktin melalui ikatan dengan reseptor D2 pada sel laktotrof hipofisis anterior. Ketika reseptor D2 dihambat oleh antagonis dopamin, efek inhibisi tersebut berkurang sehingga terjadi peningkatan sekresi prolaktin dalam sirkulasi darah (Molitch, 2023). Peningkatan kadar prolaktin selanjutnya merangsang sintesis protein susu, laktosa, dan komponen ASI lainnya pada sel epitel alveolus kelenjar mammae (Stuebe *et al.*, 2021). Oleh karena itu, risperidon digunakan sebagai ligan pembanding karena mekanismenya telah diketahui mampu meningkatkan kadar prolaktin melalui blokade reseptor dopamin.

Pada ligan senyawa eugenol menunjukkan aktivitas sebagai antagonis reseptor dopamin D2S dengan nilai P_a tertinggi (0,134) dibandingkan senyawa lain yang berhubungan dengan sistem dopamin. Selain itu, α -asaron juga diprediksi memiliki aktivitas sebagai antagonis dopamin D2L dengan nilai P_a sebesar 0,059 dan P_i sebesar 0,030. Aktivitas antagonisme terhadap reseptor dopamin D2 mengindikasikan bahwa kedua senyawa tersebut

berpotensi mengurangi efek penghambatan dopamin terhadap sekresi prolaktin. Reseptor dopamin D2 merupakan reseptor utama yang terlibat dalam regulasi prolaktin, sehingga antagonisme pada reseptor ini akan menyebabkan peningkatan pelepasan hormon prolaktin dari hipofisis anterior (Fitzgerald dan Dinan, 2008). Dengan demikian, eugenol dan α -asaron diduga berkontribusi terhadap peningkatan produksi ASI melalui mekanisme peningkatan kadar prolaktin. Temuan ini sejalan dengan konsep penggunaan antagonis dopamin sebagai galaktagog yang mampu meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui (Mortel dan Mehta, 2013).

Senyawa β -asaron menunjukkan aktivitas sebagai substrat monoamine oxidase-B (MAO-B) dengan nilai P_a sebesar 0,126 dan P_i sebesar 0,024. MAO-B merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme neurotransmitter monoamin, termasuk dopamin. Interaksi senyawa dengan MAO-B dapat memengaruhi ketersediaan dopamin dalam sistem saraf, meskipun efeknya terhadap prolaktin tidak berlangsung secara langsung seperti antagonisme reseptor D2 (Youdim dan Bakhle, 2006). Oleh karena itu, kontribusi β -asaron terhadap peningkatan laktasi kemungkinan terjadi melalui modulasi jalur dopaminergik secara tidak langsung dan masih memerlukan pembuktian lebih lanjut melalui penelitian eksperimental.

Senyawa quercetin diprediksi memiliki aktivitas sebagai antagonis reseptor dopamin D1A dengan nilai P_a sebesar 0,027 dan P_i sebesar 0,026. Meskipun nilai P_a sedikit lebih tinggi dibandingkan P_i , selisih yang sangat kecil menunjukkan tingkat kepercayaan prediksi yang relatif rendah. Selain

itu, reseptor D1 diketahui tidak berperan dominan dalam pengaturan sekresi prolaktin dibandingkan reseptor D2 (Ben-Jonathan dan Hnasko, 2001). Oleh karena itu, potensi quercetin dalam meningkatkan prolaktin diperkirakan tidak sebesar eugenol maupun α -asaron yang bekerja pada reseptor D2.

Kaempferol diprediksi sebagai agonis oksitosin dengan nilai P_a sebesar 0,083 dan P_i sebesar 0,031, sedangkan alliin dan allicin diprediksi memiliki aktivitas oksitosik dengan nilai P_a masing-masing sebesar 0,265 dan 0,262. Nilai tersebut merupakan yang tertinggi di antara seluruh aktivitas yang diprediksi pada table 4.8, sehingga menunjukkan potensi yang cukup kuat dalam memengaruhi sistem oksitosin. Oksitosin merupakan hormon yang disekresikan oleh hipofisis posterior dan berperan dalam refleksi pengeluaran ASI (*milk ejection reflex*). Hormon ini menyebabkan kontraksi sel mioepitel yang mengelilingi alveolus mammae sehingga ASI yang telah diproduksi dapat terdorong menuju duktus laktiferus dan keluar melalui puting susu (Brown et al., 2008). Berbeda dengan prolaktin yang berfungsi meningkatkan sintesis ASI, oksitosin lebih berperan dalam memperlancar pengeluaran ASI yang telah diproduksi (Gorewit et al., 1983).

Berdasarkan keseluruhan hasil prediksi, mekanisme peningkatan laktasi yang ditunjukkan oleh senyawa-senyawa dalam penelitian ini diduga melibatkan dua jalur utama. Jalur pertama adalah peningkatan produksi ASI melalui peningkatan kadar prolaktin akibat antagonisme reseptor dopamin, terutama oleh eugenol dan α -asaron. Jalur kedua adalah peningkatan refleksi pengeluaran ASI melalui aktivasi sistem oksitosin yang ditunjukkan oleh

kaempferol, alliin, dan allicin. Kombinasi kedua mekanisme tersebut berpotensi menghasilkan efek galaktagog yang sinergis, yaitu meningkatkan produksi sekaligus memperlancar pengeluaran ASI. Temuan ini mendukung penggunaan dringo dan bawang putih sebagai tumbuhan yang secara empiris telah lama dimanfaatkan untuk meningkatkan laktasi pada ibu menyusui dan memberikan dasar ilmiah mengenai mekanisme molekuler yang mungkin terlibat (Mortel dan Mehta, 2013; Stuebe et al., 2021).

4.2.4 Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan Nilai *Binding Affinity*

Dalam proses *docking*, parameter yang diamati untuk mengetahui interaksi dari reseptor dan ligan adalah salah satunya dengan melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan nilai *binding affinity*. RMSD dalam hasil proses docking adalah parameter penting yang digunakan untuk mengukur perbedaan posisi atom-atom dalam konformasi ligan yang dihasilkan oleh docking dibandingkan dengan konformasi ligan asli atau kristalografi referensi (Fatriansyah *et al.*, 2022). RMSD mengukur rata-rata jarak perpindahan atom setelah superposisi, dinyatakan dalam angstrom (Å). Nilai RMSD yang kecil, biasanya di bawah 2 Å, menandakan bahwa hasil docking sangat akurat dan pose ligan yang diprediksi sangat mirip dengan struktur eksperimental asli. Sebaliknya, nilai RMSD yang lebih besar dari 2 Å menunjukkan perbedaan yang signifikan sehingga hasil docking dianggap kurang valid (Prasetyo *et al.*, 2024), sehingga apabila nilai RMSD semakin mendekati 0 akan lebih baik (Ningrat, 2022). Oleh karena itu, RMSD sering digunakan untuk validasi metode docking dan

memastikan prediksi ikatan ligan terhadap target protein dapat dipercaya dalam konteks penemuan obat dan studi interaksi molekul.

Semua ligan pada tabel 4.8., menunjukkan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) sebesar 0, baik pada RMSD/upper bound maupun RMSD/lower bound. Nilai RMSD digunakan untuk mengukur deviasi posisi ligan hasil docking terhadap posisi referensi atau pose awalnya. Nilai RMSD sebesar 0 menunjukkan bahwa posisi ligan hasil prediksi memiliki kesesuaian sempurna dengan model referensi, yang berarti hasil docking sangat stabil dan replikasi pose ligan konsisten (Pagadala *et al.*, 2017). Hal ini mengindikasikan bahwa proses docking yang dilakukan dengan menggunakan PyRx menghasilkan konformasi ligan yang valid dan dapat dipercaya.

Nilai *binding affinity* menggambarkan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target. Nilai ini biasanya dinyatakan dalam satuan kilokalori per mol (kcal/mol) dan merepresentasikan energi bebas terbentuknya kompleks ligan-protein (Ramadhani *et al.*, 2025). Semakin rendah nilai *binding affinity* (lebih negatif), maka afinitas ikatan antara ligan dan protein semakin tinggi, yang berarti ligan tersebut memiliki potensi yang lebih baik untuk berikatan dengan targetnya. Sebaliknya, nilai *binding affinity* yang lebih tinggi (kurang negatif) menandakan interaksi yang lebih lemah (Ningrat, 2022). Nilai ini dihasilkan dari perhitungan energi total interaksi dan digunakan untuk memprediksi stabilitas konformasi kompleks yang terbentuk (Puspita *et al.*, 2022). Dengan demikian, nilai *binding affinity* menjadi parameter penting dalam desain dan penemuan obat baru untuk

menilai potensi efektivitas kandidat ligan dalam mengikat target biologis tertentu sebagaimana yang dijelaskan pada tabel 4.9.

Tabel 4.9 Nilai Binding Afinity dari Reseptor Dopamin PDB ID 6CM4 dengan Setiap Ligan

No	Ligan	Tanaman (Asal Ligan)	Binding Affinity (kcal/mol)
1	Natif ligan reseptor 6CM4 (Risperidone)	-	-12.0
2	Quercetin	<i>Allium sativum</i>	-9.8
3	Kaempferol	<i>Allium sativum</i>	-9.5
4	Eugenol	<i>Acorus calamus</i>	-6.4
5	Alpha-asarone	<i>Acorus calamus</i>	-5.7
6	Beta-asarone	<i>Acorus calamus</i>	-5.6
7	Alliin	<i>Allium sativum</i>	-4.7
8	Allicin	<i>Allium sativum</i>	-4.1

Keterangan:

Nilai RMSD pada setiap ligan adalah 0, baik RMSD lower bound maupun upper bound.

Tabel 4.9 menampilkan nilai *binding affinity* antara reseptor dopamin (PDB ID 6CM4) dengan berbagai ligan yang berasal dari senyawa bioaktif alami. Nilai *binding affinity* menunjukkan kekuatan interaksi antara reseptor dan ligan, di mana semakin rendah (lebih negatif) nilai energi yang dihasilkan, maka semakin kuat interaksi yang terbentuk. Berdasarkan hasil pada tabel, ligan natif atau risperidone memiliki nilai *binding affinity* paling tinggi sebesar $-12,0$ kcal/mol, yang menunjukkan afinitas alami tertinggi terhadap reseptor dopamin. Di antara senyawa uji, risperidone yaitu sebagai kontrol positif menunjukkan nilai $-12,0$ kcal/mol, sementara senyawa alami seperti quercetin ($-9,8$ kcal/mol) dan kaempferol ($-9,5$ kcal/mol) juga memiliki nilai afinitas yang cukup kuat dan

mendekati risperidone. Hal ini mengindikasikan bahwa kedua senyawa flavonoid tersebut berpotensi berinteraksi dengan reseptor dopamin secara stabil dan efektif.

Senyawa lain seperti eugenol (−6,4 kcal/mol), alpha-asarone (−5,7 kcal/mol), beta-asarone (−5,6 kcal/mol), alliin (−4,7 kcal/mol), dan allicin (−4,1 kcal/mol) menunjukkan nilai afinitas yang lebih tinggi (kurang negatif), menandakan interaksi yang relatif lebih lemah dibandingkan quercetin dan kaempferol. Nilai RMSD (*root mean square deviation*) untuk semua ligan berada pada kisaran 0, yang berarti konformasi hasil docking stabil dan tidak mengalami pergeseran signifikan. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif menandakan interaksi yang lebih stabil antara ligan dan protein target (Sliwoski *et al.*, 2016). Dengan demikian, quercetin memiliki kemampuan pengikatan paling kuat terhadap reseptor dopamin di antara semua senyawa uji yang dianalisis.

Nilai *binding affinity* dalam rentang −5 hingga −10 kcal/mol umumnya dikategorikan sebagai interaksi yang kuat dan stabil menurut Masula *et al.* (2018). Semakin rendah nilai energi ikatan, semakin besar kecenderungan ligan untuk berikatan secara spontan dengan situs aktif protein. Dalam konteks ini, hasil menunjukkan bahwa quercetin dan kaempferol, dua senyawa flavonoid utama dalam *Allium sativum*, berpotensi berinteraksi kuat dengan reseptor dopamin melalui ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, π – π stacking, dan gaya van der Waals. Temuan ini sejalan dengan penelitian Rahman *et al.* (2023) yang melaporkan bahwa flavonoid dengan gugus hidroksil aromatik ganda memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor dopamin karena mampu membentuk beberapa ikatan hidrogen sekaligus pada domain pengikatan ortosterik.

Stabilitas ikatan quercetin terhadap reseptor dopamin yang tercermin dari nilai *binding affinity* yang tinggi juga sejalan dengan karakteristik kimiawinya sebagai flavonoid dengan banyak gugus hidroksil. Menurut Shao *et al.* (2022), gugus hidroksil pada struktur aromatik memungkinkan pembentukan jembatan hidrogen yang kuat dengan residu polar di situs aktif protein, meningkatkan afinitas pengikatan dan menurunkan energi bebas sistem. Mekanisme ini dapat menjelaskan mengapa quercetin menunjukkan afinitas pengikatan paling tinggi dibandingkan senyawa lain seperti alliin atau allicin, yang memiliki struktur alifatik dan kurang mampu membentuk interaksi π - π maupun ikatan hidrogen multipel.

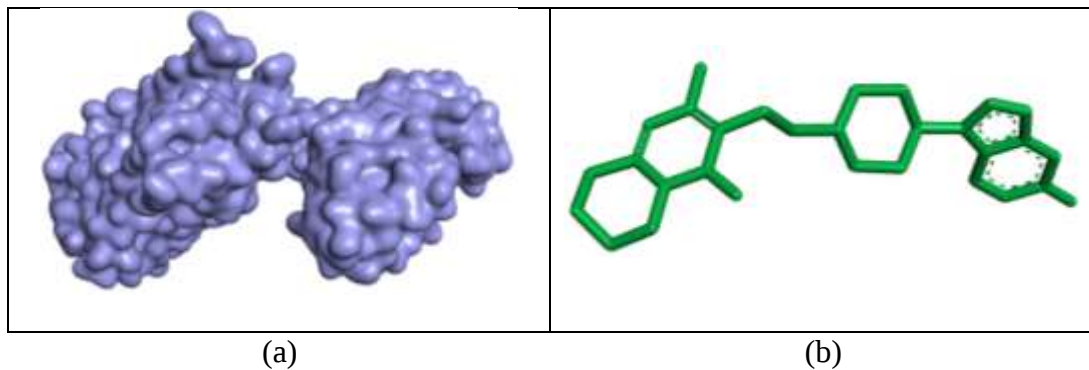
Secara biologis, tingginya nilai afinitas quercetin dan kaempferol terhadap reseptor dopamin menunjukkan potensi keduanya sebagai senyawa penghambat aktivitas dopaminergik. Penghambatan ini dapat meningkatkan sekresi hormon prolaktin, yang berperan penting dalam proses laktasi, sehingga mendukung hipotesis bahwa *Allium sativum* memiliki efek galaktagogik alami. Penelitian oleh Wang *et al.* (2020) mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa senyawa fenolik dari tanaman mampu berinteraksi langsung dengan reseptor dopamin, menghambat ikatannya terhadap dopamin endogen, dan meningkatkan pelepasan prolaktin. Dengan demikian, data *binding affinity* dan RMSD pada tabel 4.8 memperkuat dugaan bahwa quercetin merupakan kandidat utama dalam aktivitas biologis bawang putih terhadap sistem dopaminergik.

Selain quercetin dan kaempferol yang memiliki nilai *binding affinity* paling tinggi di antara ligan-ligan yang lain, eugenol yang berasal dari tanaman

dringo (*Acorus calamus*) juga memiliki nilai binding affinity sebesar -6.4. Menurut Masula *et al* (2018), nilai *binding affinity* dalam rentang -5 hingga -10 kcal/mol umumnya dikategorikan sebagai interaksi yang kuat dan stabil. Secara biologis, tingginya nilai afinitas eugenol terhadap reseptor dopamin menunjukkan potensinya sebagai senyawa penghambat aktivitas dopaminergik meskipun tidak sebaik quercetin dan kaempferol. Dengan demikian, data *binding affinity* dan RMSD pada tabel 4.9. memperkuat dugaan bahwa ekstrak kombinasi dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu kandidat galaktagog yang dapat menghambat sistem dopaminergik dalam aktivitas biologisnya.

4.2.4 Visualisasi Hasil Docking dan Interaksi Asam Amino

Langkah awal sebelum melakukan *molecular docking* adalah preparasi reseptor dopamin ID 6CM4 dan ligan-lian yang berasal dari senyawa-senyawa tumbuhan dringo dan bawang putih. Identitas reseptor atau protein yang dipilih 6CM4 yang merupakan struktur kristal dari hormon dopamin dari organisme *Homo sapiens* yang diperoleh dari difraksi sinar-X (X-ray Diffraction) dengan resolusi 2.87 Å. Setelah diunduh, maka didapatkan struktur reseptor yang terikat dengan ligan dan molekul air. Ligan dan molekul air tersebut kemudian dihilangkan karena *native ligand* dapat menghalangi ligan lain untuk berikatan, sedangkan molekul air dihilangkan agar proses perhitungan *docking* lebih mudah dan maksimal. Proses penghilangan ini dapat menggunakan aplikasi AutoDock Tools 1.5.6.



Gambar 4.3 Hasil preparasi reseptor dopamin 6CM4: (a) Tampilan 3D *molecular surface*; (b) *Native ligand* (Risperidone) yang telah dipisahkan

Gambar 4.3 merupakan visualisasi hasil *molecular docking* antara reseptor dopamin 6CM4 dengan *native ligand*. Visualisasi hasil *molecular docking* merupakan tahap penting untuk memahami bagaimana ligan berinteraksi dengan residu asam amino pada sisi aktif protein target.



Gambar 4.4 Superposisi ligan-ligan hasil simulasi *docking* pada *binding site* reseptor dopamin 6CM4

Gambar 4.4, memvisualisasikan posisi ligan-ligan dengan reseptor dopamin 6CM4. Setelah proses *docking* menghasilkan nilai *binding affinity* dan prediksi orientasi ligan, analisis berikutnya difokuskan pada identifikasi jenis ikatan dan residu kunci yang berperan dalam stabilisasi kompleks protein–ligan. Interaksi-interaksi ini dapat berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, ikatan

π - π , π -cation, elektrostatik, maupun kontak van der Waals, yang masing-masing memberikan kontribusi berbeda terhadap kekuatan dan spesifisitas pengikatan.

Tabel 4.10 Interaksi Asam Amino pada Reseptor 6CM4 dengan Natif Ligan Reseptor 6CM4 dan Ligan dari *Bioactive Compound* Tanaman Bawang Putih dan Dringo

No	Ligan	Interaksi Asam Amino
Ligan Pembanding		
1	Risperidone (Natif Ligan pada Reseptor 6CM4)	• Van der Waals (Tyr A:416, Asp A:114, Phe A:189, Ser A:193, Thr A:119, Ala A:122, Phe A:382, Phe A:198, Ile A:184, dan Ser A:409) • Hidrogen Karbon (Ser A:197) • Halogen (Cys A:118) • Pi-Sigma (Thr A:412) • Pi-Pi T-shaped (Phe A:390 dan Trp A:386) • Alkyl (Phe A:110, Trp A:100, Val A:91, Leu A:94, Val A:115, Phe A:389, dan Tyr A:408)
Ligan Uji		
1	Quercetin	• Van der Waals (Ile A:184, Phe A:189, Val A:115, Phe A:198, Ala A:122, Phe A:382, dan Thr A:412) • Hidrogen Konvensional (Ser A:193, Thr A:119, dan Tyr A:416) • Hidrogen Karbon (Ser A:197) • Pi-Anion (Asp A:114) • Pi-Pi T-shaped (Trp A:386, Phe A:389, dan Phe A:390) • Pi-Alkyl (Cys A:118)
2	Kaempferol	• Van der waals (Ile A:184, Phe A:189, Val A:115, Ser A:194, Ser A:197, Thr A:119, Ser A:121, Ala A:122, Phe A:382, Phe A:198, dan Thr A:412) • Hidrogen Konvensional (Ser A:193, Cys A:118, dan Tyr A:416) • Pi-Anion (Asp A:114) • Pi-Pi T-shaped (Trp A:386, Phe A:389, dan Phe A:390)
3	Eugenol	• Van der Waals (Thr A:119, Phe A:189, Ser A:193, dan Ser A:197)

	• Hidrogen Karbon (Asp A:114) • Pi-Pi- T-shaped (Trp A:386, Phe A:390) • Alkyl (Ala A:122, Val A:115, Cys A:118, Phe A:198, Phe A:382, Phe A:389, dan Tyr A:416)
4	Alpha-asarone • Hidrogen konvensional (Ser A:409) • Hidrogen Karbon (Thr A:412) • Alkyl (Val A:91, Leu A:94, Trp A:100, Phe A:110, Phe A:389, Pro A:405, Tyr A:408, dan Tyr A:416)
5	Beta-asarone • Van der Waals (Leu A:41, Phe A:110, dan Tyr A:416) • Hidrogen Konvensional (Ser A:409) • Hidrogen Karbon (Val A:91, Glu A:95, dan Thr A:412) • Pi-Pi T-shaped (Trp A:413) • Alkyl (Leu A:94, Trp A:100, dan Tyr A:408)
6	Alliin • Van der Waals (Phe A:389, Thr A:412, Tyr A:416, Tyr A:408, dan Pro A:405) • Hidrogen Konvensional (Ser A:409 dan Trp A:413) • Alkyl (Val A:91, Leu A:94, Trp A:100, dan Phe A:110)
7	Allicin • Van der Waals (Glu A:95) • Hidrogen Konvensional (Thr A:412) • Hidrogen Karbon (Ser A:409) • Alkyl (Val A:91, Leu A:94, Trp A:413, dan Tyr A:416)

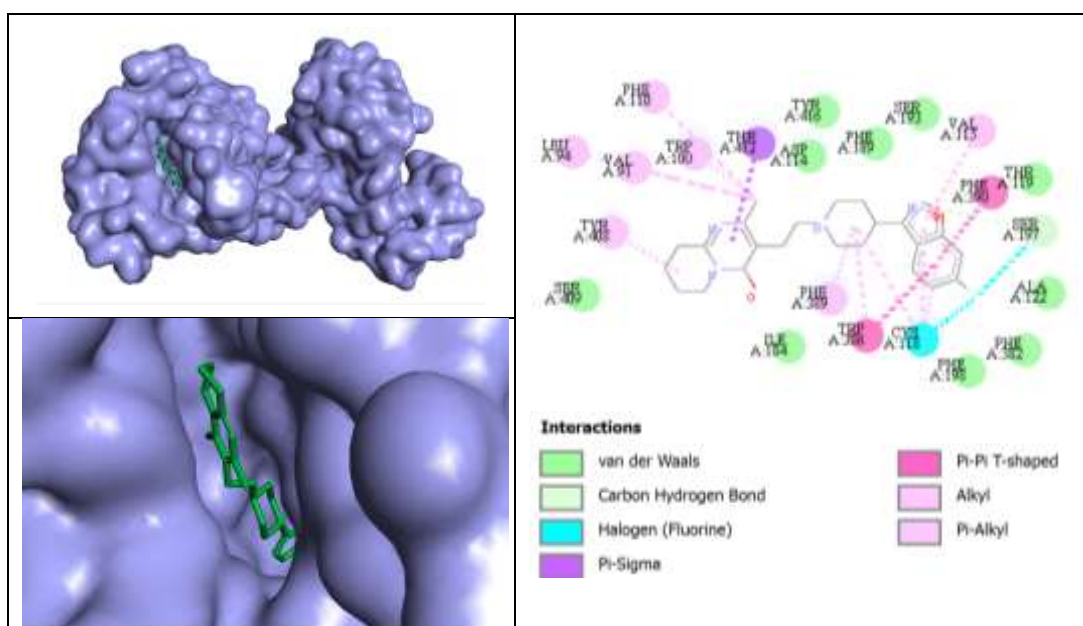
Keterangan:

Residu yang ditandai (highlight kuning) merupakan residu yang sama interaksinya dengan natif ligan pada reseptor dopamin PDB ID 6CM4

4.2.4.1 Risperidone (Natif Ligan Reseptor 6CM4)

Struktur kristal reseptor dopamin D₂ (Dopamine Receptor D₂, DRD2) dengan kode PDB ID: 6CM4 merupakan salah satu pencapaian penting dalam studi biologi struktural reseptor GPCR (G Protein-Coupled Receptor). Struktur ini berhasil ditentukan oleh Wang *et al.* (2018) menggunakan pendekatan kristalografi sinar-X, yang menampilkan bentuk inaktif dari reseptor DRD2 terikat

dengan ligan antagonis risperidone. Reseptor DRD2 sendiri merupakan bagian dari keluarga GPCR kelas A, yang berperan vital dalam sistem neurotransmitter dopaminergik di otak manusia. Aktivitas reseptor ini mengatur berbagai proses fisiologis seperti motivasi, kontrol gerak, dan emosi, sehingga menjadi target utama dalam terapi berbagai gangguan psikiatri seperti skizofrenia dan gangguan bipolar (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Dalam konteks struktur 6CM4, risperidone bertindak sebagai ligan antagonis, yaitu senyawa yang berikatan dengan reseptor namun tidak mengaktifasi sinyal intraseluler. Pengikatan antagonis seperti risperidone menstabilkan reseptor pada keadaan inaktif dan mencegah agonis endogen seperti dopamin untuk menempati kantung pengikatan (Martínez *et al.*, 2021).



Gambar 4.5 Interaksi molekuler ligan risperidone dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.5, beberapa residu penting yang terlibat antara lain Phe110, Asp114, Val115, Cys118, Thr119, dan Ile122 pada heliks III; Ser193,

Ser197, dan Phe198 pada heliks V; serta Phe382, Trp386, Phe389, Tyr408, dan Tyr416 pada heliks VI dan VII. Interaksi antara gugus aromatik risperidone dan residu Phe110 serta Trp386 menghasilkan kontak π - π stacking yang memperkuat kestabilan kompleks ligan–reseptor. Sementara itu, gugus karbonil dan benzisoxazole risperidone membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ser197, yang berperan sebagai jangkar polar untuk menjaga orientasi ligan di dalam kantung pengikatan (Martínez *et al.*, 2021). Selain ikatan hidrogen, risperidone juga membentuk ikatan van der Waals, ikatan Halogen, ikatan Pi-Sigma, ikatan Pi-Pi T-shaped, dan ikatan Alkyl (Tabel 4.9).

Di bagian depan kantung ligan, terdapat “hydrophobic patch” yang tersusun oleh Leu94, Trp100, dan Ile184. Ketiga residu ini membentuk permukaan hidrofobik yang mengarahkan posisi awal risperidone saat memasuki situs pengikatan (Wang *et al.*, 2018). Interaksi hidrofobik pada daerah ini tidak hanya berfungsi sebagai pintu masuk ligan, tetapi juga membantu menstabilkan bagian piperidinil dan rantai butiril dari risperidone melalui gaya alkil dan π -alkil interactions. Gaya non-polar ini berkontribusi besar terhadap afinitas total pengikatan karena bersifat energetik stabil walaupun relatif lemah per interaksi (Cortés-Cabrera *et al.*, 2020).

Gugus benzisoxazole pada risperidone memiliki atom fluorin, yang diketahui membentuk interaksi halogen (halogen bond) dengan residu polar (Ser A:197) di sekitar heliks V dan VI (Martínez *et al.*, 2021). Serine termasuk asam amino polar karena memiliki gugus –OH (hidroksil) pada rantai sampingnya. Ikatan halogen ini memiliki arah yang spesifik dan memberikan kontribusi elektrostatik yang

memperkuat kompleks DRD2–risperidone. Keberadaan atom fluorin juga meningkatkan lipofilisitas ligan, sehingga memperdalam penetrasi risperidone ke dalam kantung hidrofobik reseptor. Studi *in silico* oleh Azam & Bello (2022) pada Jurnal RSC Advances, menunjukkan bahwa interaksi halogen tersebut mempengaruhi orientasi cincin benzisoxazole agar sejajar dengan permukaan residu aromatik seperti Phe198 dan Phe389, menghasilkan kestabilan tambahan melalui efek tumpang tindih orbital π .

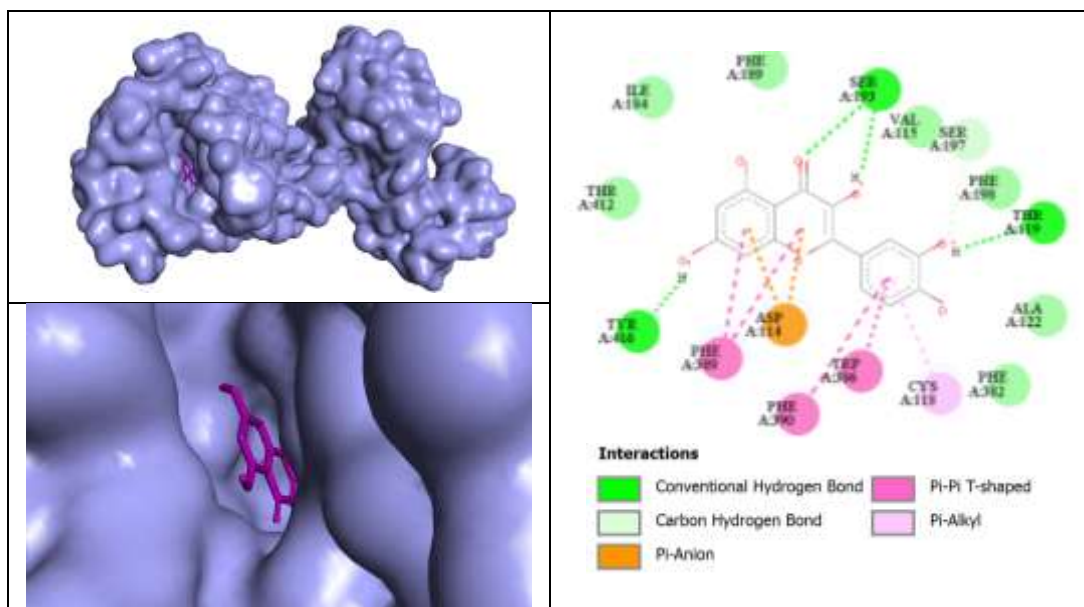
Salah satu temuan paling menarik dari struktur 6CM4 adalah keberadaan *Extended Binding Pocket* (EBP) yaitu sebuah rongga tambahan yang membentang di antara heliks VI dan VII. Ruang ini tidak digunakan oleh ligan endogen dopamin, tetapi dimanfaatkan oleh risperidone dan antagonis besar lainnya untuk meningkatkan afinitas pengikatan (Wang *et al.*, 2018). Dengan demikian, pengikatan risperidone tidak hanya bersifat kompetitif terhadap dopamin, tetapi juga mengunci reseptor dalam keadaan inaktif secara struktural (Wang *et al.*, 2018; Beuming *et al.*, 2022).

Dari segi topologi, dopamin berikatan terutama pada kantung ortosterik klasik tanpa menembus ke EBP. Interaksinya terpusat pada residu Asp114, yang berperan sebagai donor ikatan ionik terhadap gugus amina dopamin, serta residu polar lain seperti Ser193 dan Ser197 (Beuming *et al.*, 2022). Tidak adanya penetrasi ke EBP membuat dopamin mudah terlepas setelah aktivasi sinyal selesai, sedangkan risperidone menunjukkan durasi pengikatan yang lebih lama (*residence time*) akibat keterlibatannya dengan EBP. Perbedaan ini menjadi dasar

farmakologis mengapa risperidone memiliki efek antagonis yang lebih stabil dan berkepanjangan dibandingkan dopamin endogen.

4.2.4.2 Quercetin

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan quercetin menunjukkan pola interaksi non-kovalen yang kompleks dan kuat, menandakan afinitas tinggi antara keduanya. Jenis interaksi yang terbentuk meliputi, ikatan van der Waals di sekitar situs aktifnya ikatan hidrogen konvensional, ikatan hidrogen karbon, ikatan Pi-Pi T-shaped, dan ikatan Pi-Alkyl. Beberapa residu yang dihasilkan oleh interaksi reseptor 6CM4 dengan ligan quercetin memiliki kemiripan pengikatan dengan ligan risperidone atau natif ligan reseptor 6CM4. Kemiripan pengikatan tersebut di antaranya adalah 5 residu yang sama pada ikatan van der Waals, 1 residu pada ikatan hidrogen karbon, 1 residu pada ikatan Pi-Pi T-shaped (Tabel 4.9).



Gambar 4.6 Interaksi molekuler ligan quercetin dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.6 residu Ser A:193, Ser A:197, dan Thr A:119 membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan gugus hidroksil quercetin. Jenis ikatan ini memiliki kontribusi utama dalam kestabilan kompleks karena gugus hidroksil flavonoid bersifat polar dan mudah membentuk ikatan donor atau akseptor proton dengan residu polar protein. Menurut Ravindranath *et al.* (2023), ikatan hidrogen yang melibatkan residu serin dan treonin sering menjadi pengikat utama dalam interaksi ligan–reseptor dopamin, yang berperan dalam menentukan orientasi ligan di dalam saku aktif. Selain itu, ikatan hidrogen karbon yang terbentuk antara quercetin dan residu non-polar berfungsi memperkuat posisi ligan tanpa menimbulkan repulsi sterik yang signifikan.

Salah satu interaksi penting yang ditemukan adalah π -anion antara cincin aromatik quercetin dan residu bermuatan negatif Asp A:114. Interaksi ini terjadi akibat gaya elektrostatik antara elektron π dari sistem aromatik quercetin dan muatan negatif dari gugus karboksilat aspartat. Menurut Tsuzuki dan Lüthi (2021), interaksi π -anion sering kali memberikan kontribusi besar terhadap stabilitas kompleks protein–ligan karena sifatnya yang kuat dan arahnya yang spesifik. Dalam konteks reseptor dopamin, interaksi ini dapat meningkatkan kemampuan quercetin untuk meniru mekanisme pengikatan dopamin endogen, yang juga berinteraksi melalui sisi aromatik bermuatan.

Interaksi π - π T-shaped yang merupakan bentuk tumpang tindih awan elektron aromatik antara cincin benzopiran quercetin dan cincin aromatik residu aromatik protein berperan besar dalam menjaga orientasi dan spesifisitas ligan terhadap reseptor dopamin, karena residu triptofan dan fenilalanin adalah bagian penting

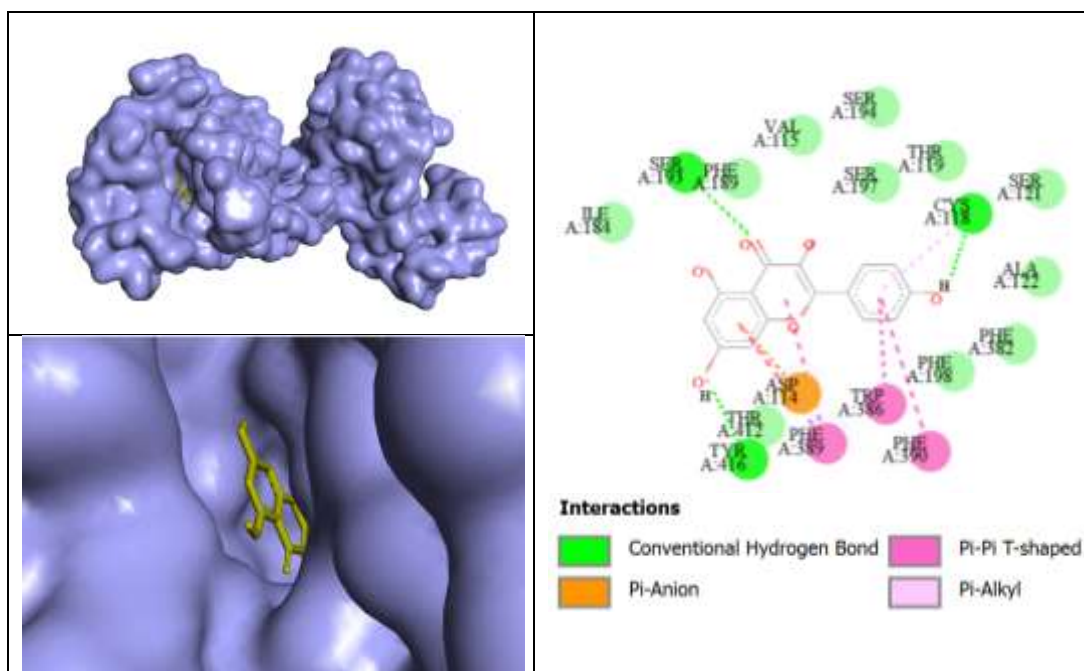
dari situs pengikatan aromatik dopamin (Shao *et al.*, 2022). Interaksi tambahan berupa π -alkil antara quercetin dan residu Tyr A:416 menunjukkan adanya gaya hidrofobik lemah yang turut menstabilkan konformasi kompleks secara keseluruhan. Gabungan dari interaksi hidrogen, π -anion, π - π , dan hidrofobik tersebut mengindikasikan bahwa quercetin memiliki kemampuan yang sangat baik dalam berinteraksi dengan reseptor dopamin. Kombinasi kelima interaksi ini menunjukkan bahwa quercetin memiliki kemampuan pengikatan yang optimal melalui gaya elektrostatik, hidrofobik, dan aromatik yang saling mendukung.

Mekanisme ini mendukung peran quercetin sebagai senyawa bioaktif yang berpotensi memodulasi sistem dopaminergik dan meningkatkan sekresi prolaktin melalui mekanisme antagonisme dopamin. Temuan ini konsisten dengan laporan Rahman *et al.* (2023) yang menyatakan bahwa quercetin memiliki aktivitas neurofarmakologis dengan kemampuan mengikat reseptor dopamin secara kompetitif, serta penelitian Wang *et al.* (2020) yang menunjukkan keterlibatan jalur dopamin–prolaktin dalam aktivitas galaktagog. Dengan demikian, hasil *in silico* ini memperkuat hipotesis bahwa bawang putih (*Allium sativum*) dapat berfungsi sebagai agen galaktagog alami berkat kandungan flavonoid aktif seperti quercetin.

4.2.4.3 Kaempferol

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan kaempferol yang berasal dari tanaman bawang putih (*Allium sativum*) menunjukkan berbagai interaksi non-kovalen yang berperan penting dalam menentukan kestabilan dan afinitas kompleks ligan–reseptor. Berdasarkan

visualisasi dua dimensi, kaempferol berinteraksi dengan sejumlah residu asam amino di situs aktif. Pada tabel 4.9 dapat diketahui bahwa ikatan yang dihasilkan oleh ligan kaempferol memiliki beberapa kemiripan dengan interaksi yang dihasilkan oleh natif ligan reseptor dopamin 6CM4, di antaranya 6 residu pada ikatan van der Waals, dan satu residu pada ikatan Pi-Pi T-shaped.



Gambar 4.7 Interaksi molekuler ligan kaempferol dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Residu Ser A:193 dan Cys A:118 membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan gugus hidroksil kaempferol. Interaksi ini penting karena ikatan hidrogen berperan dalam orientasi ligan dan penguatan afinitas ikatan. Menurut Ravindranath *et al.* (2023), ikatan hidrogen antara residu polar dan gugus fenolik senyawa flavonoid dapat meningkatkan kestabilan kompleks melalui kontribusi elektrostatis dan penurunan energi bebas ikatan. Selain itu, kehadiran ikatan hidrogen ganda menunjukkan bahwa gugus hidroksil kaempferol berperan penting

sebagai donor maupun akseptor proton di dalam saku pengikatan reseptor dopamin.

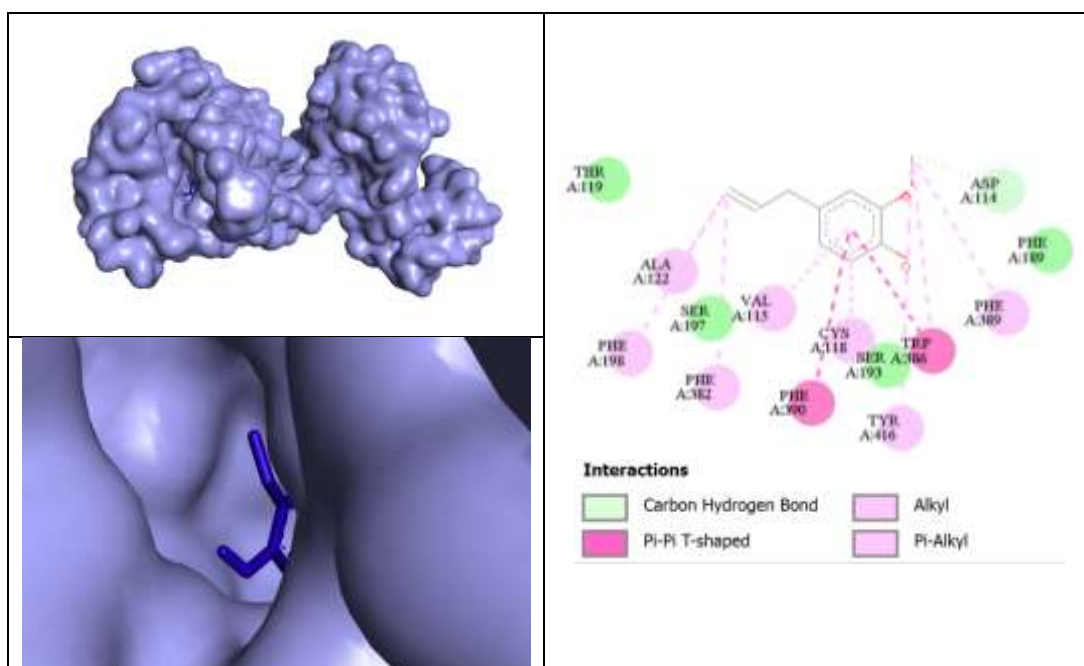
Salah satu interaksi penting lainnya adalah π -anion antara gugus aromatik kaempferol dan residu bermuatan negatif Asp A:114. Jenis interaksi ini melibatkan gaya elektrostatik antara elektron π dari cincin aromatik kaempferol dan muatan negatif pada gugus karboksilat Asp, yang membantu menstabilkan posisi ligan dalam lingkungan bermuatan. Menurut Tsuzuki dan Lüthi (2021), interaksi π -anion memiliki kontribusi besar terhadap kekuatan ikatan dalam sistem biologis yang melibatkan ligan aromatik, termasuk senyawa flavonoid pada reseptor protein. Dalam konteks ini, interaksi π -anion mendukung peran kaempferol sebagai modulator aktivitas dopaminergik.

Kombinasi interaksi polar dan non-polar ini menunjukkan bahwa kaempferol memiliki kemampuan pengikatan yang kuat terhadap reseptor dopamin. Berdasarkan hal tersebut, dapat diasumsikan bahwa kaempferol dari bawang putih (*Allium sativum*) memiliki potensi untuk memodulasi sistem dopaminergik dengan meningkatkan afinitas terhadap reseptor dopamin. Temuan ini mendukung sejumlah laporan bahwa senyawa flavonoid, termasuk kaempferol, dapat berperan dalam regulasi hormon prolaktin dan aktivitas galaktagog, sebagaimana dijelaskan oleh Wang *et al.* (2020) dan Rahman *et al.* (2023).

4.2.4.4 Eugenol

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan eugenol yang berasal dari tanaman dringo (*Acorus calamus*) dengan protein target reseptor dopamin menunjukkan adanya interaksi non-kovalen yang

berperan penting dalam kestabilan kompleks ligan–reseptor. Berdasarkan gambar, β -asarone berinteraksi dengan sejumlah residu asam amino yang masing-masing menunjukkan kontribusi berbeda terhadap pengikatan ligan pada situs aktif reseptor. Interaksi yang teridentifikasi meliputi ikatan van der Waals, hidrogen karbon, interaksi π - π T-shaped, serta alkil, yang secara sinergis membentuk jaringan ikatan stabil untuk mempertahankan orientasi ligan. Pada tabel 4.9, dapat diketahui bahwa ikatan yang dihasilkan oleh ligan eugenol memiliki beberapa kemiripan dengan interaksi yang dihasilkan oleh natif ligan reseptor dopamin 6CM4, di antaranya 3 residu pada ikatan Van der Waals, dan 2 residu pada ikatan Alkyl.



Gambar 4.8 Interaksi molekuler ligan eugenol dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.8 residu Asp A:114 membentuk ikatan hidrogen karbon dengan atom karbon eugenol, yang berperan dalam menjaga posisi gugus aromatik ligan pada orientasi yang sesuai terhadap saku pengikatan reseptor.

Menurut penelitian oleh Ravindranath *et al.* (2023), interaksi hidrogen karbon, meskipun tergolong lemah, berperan penting dalam penentuan konformasi optimal ligan di lingkungan aktif protein yang kaya residu polar. Interaksi ini juga memperkuat keterikatan awal sebelum terjadi ikatan hidrofobik yang lebih stabil.

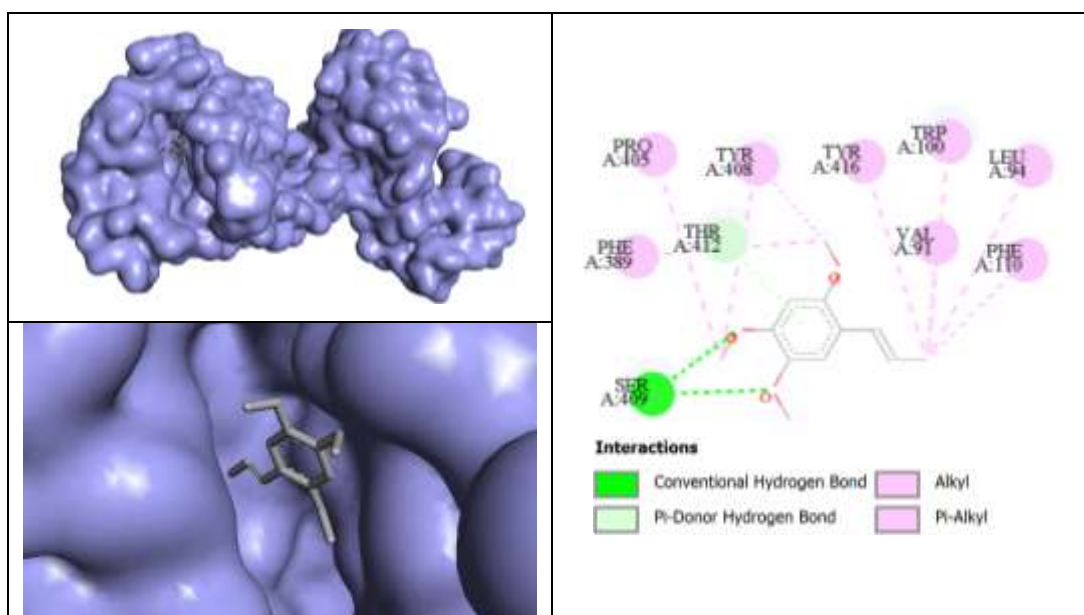
Terdapat beberapa interaksi π - π T-shaped yang kuat antara cincin aromatik eugenol dan residu aromatik. Jenis interaksi ini melibatkan tumpang tindih awan elektron π dari dua cincin aromatik dalam orientasi tegak lurus (T-shaped), yang memberikan kontribusi besar terhadap stabilitas kompleks protein-ligan. Studi oleh (Shao *et al.*, 2022) Dalam konteks eugenol, keberadaan interaksi ini menunjukkan kemampuan senyawa tersebut untuk meniru ikatan alami dopamin dengan residu aromatik di situs aktif.

Kombinasi interaksi hidrofobik dan π - π ini secara keseluruhan menunjukkan bahwa eugenol memiliki potensi yang tinggi untuk berinteraksi dengan reseptor dopamin. Mekanisme pengikatan ini mendukung hipotesis bahwa eugenol dapat memodulasi sistem dopaminergik, yang berkaitan erat dengan peningkatan sekresi prolaktin. Oleh karena itu, hasil ini memperkuat dugaan bahwa tanaman dringo (*Acorus calamus*) berpotensi sebagai agen galaktagog alami, sesuai dengan konsep regulasi hormonal melalui jalur dopamin–prolaktin (Salehi *et al.*, 2020).

4.2.4.5 Alpha Asarone

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan alpha-asarone menunjukkan pola interaksi kompleks antara ligan dan residu-residu dalam situs pengikatan. Pada tabel 4.9 dapat diketahui bahwa ikatan yang dihasilkan oleh ligan Alpha-asarone memiliki beberapa kemiripan dengan

interaksi yang dihasilkan oleh natif ligan reseptor dopamin 6CM4 pada ikatan Alkyl yaitu 6 residu. Sebuah ikatan hidrogen konvensional terbentuk dengan Ser A:409, suatu interaksi tipe pi-donor dengan Thr A:412, serta banyak kontak hidrofob/alkil dan interaksi π -alkil yang melibatkan residu aromatik seperti Trp, Tyr, dan Phe serta residu alifatik seperti Leu dan Val. Kombinasi antara ikatan polar terarah (hidrogen/ π -H) dan kontak hidrofob/ π -alkil inilah yang pada umumnya menentukan afinitas dan orientasi ligan di situs aktif.



Gambar 4.9 Interaksi molekuler ligan alpha-asarone dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.9 ikatan hidrogen konvensional antara gugus donor/akseptor ligan dan residu Ser A:409 biasanya bersifat satu arah (linearitas sudut H-bond penting) dan memberikan kontribusi entalpi yang nyata terhadap stabilitas kompleks; ikatan semacam ini sering berperan sebagai jangkar orientasi ligan sehingga gugus fungsional lain dapat mengoptimalkan kontak hidrofob dan π . Analisis kuantitatif modern menunjukkan bahwa geometri (panjang dan sudut)

ikatan hidrogen memengaruhi kekuatan ikatan dan implikasi SAR sehingga modifikasi ligan yang memendekkan jarak H-bond atau memperbaiki sudutnya dapat meningkatkan ΔH terikat tanpa selalu memperburuk sifat farmakokinetik (Madushanka *et al.*, 2023).

Interaksi yang dilabeli “pi-donor hydrogen bond” ($X-H\cdots\pi$) merepresentasikan situasi di mana atom-hidrogen dari suatu donor (contoh: OH pada Thr) membentuk kontak arah terhadap π cincin aromatik ligan; fenomena ini telah dicatat secara luas dalam struktur protein dan dapat menstabilkan heliks/ujung untaian maupun orientasi ligan. Meskipun energi per unit relatif lebih lemah dibandingkan ikatan $O-H\cdots O$ yang kuat, interaksi $X-H\cdots\pi$ memberikan kontribusi kumulatif yang penting, terutama bila terkooperasi dengan ikatan hidrogen lain atau kontak hidrofob terdekat. Oleh karena itu, keberadaan Thr A:412 yang membentuk $X-H\cdots\pi$ terhadap cincin aromatik ligan kemungkinan membantu menahan posisi cincin tersebut sehingga interaksi π -alkil lainnya menjadi lebih efektif (Steiner & Koellner, 2001).

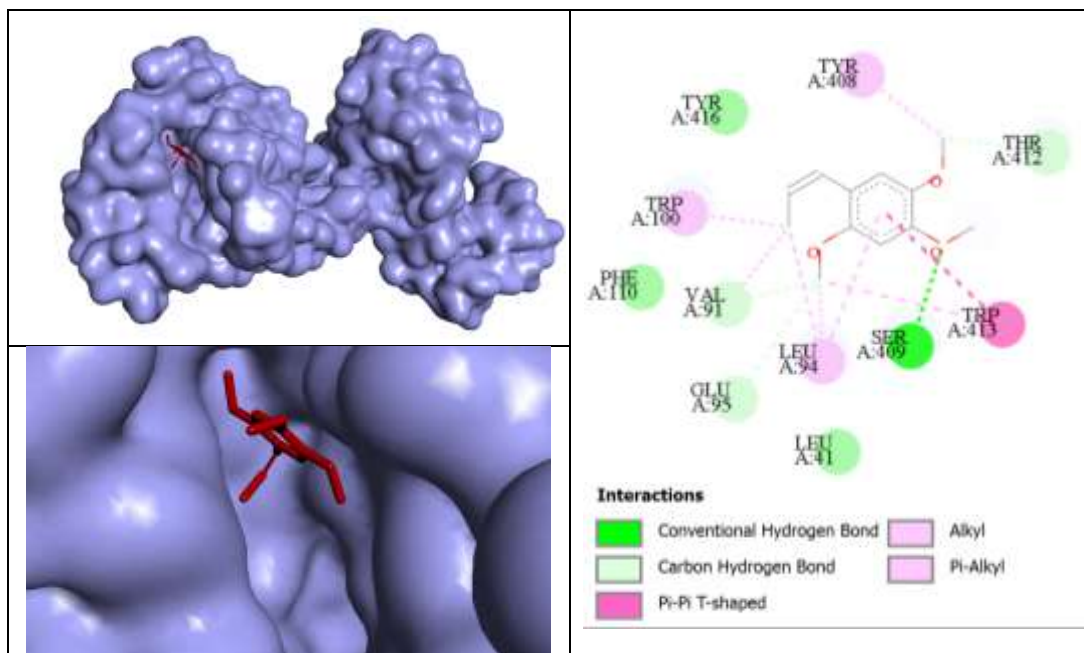
Residuen aromatik (Trp, Tyr, Phe) yang terlihat pada gambar umumnya terlibat dalam berbagai jenis interaksi π : π - π stacking, cation- π , CH- π , dan π -alkyl. Interaksi ini sering bersifat campuran antara kontribusi elektrostatik (khususnya pada cation- π) dan komponen dispersif/van-der-Waals, efeknya bisa signifikan untuk selektivitas dan afinitas meskipun energi masing-masing kontak relatif moderat. Studi eksperimental menunjukkan bahwa perubahan muatan/elektron pada cincin aromatik dapat mengubah kontribusi elektrostatik interaksi π dan menurunkan atau menaikkan afinitas secara terukur yaitu

pendekatan yang relevan jika memisahkan kontribusi elektrostatis dari kontribusi dispersif pada interaksi Trp/Tyr yang terlibat (Shao *et al.*, 2022).

Kontak alkil dan interaksi pi-alkil umumnya berkontribusi melalui efek hidrofob dan gaya van-der-Waals. Analisis skala besar terhadap struktur protein–ligan menunjukkan bahwa fitur hidrofob kerap meningkatkan efisiensi ligan (binding efficiency) dan sering terlihat pada ligan berdaya tinggi namun termodinamika perubahan hidrofobitas tidak sederhana pelepasan air terstruktur dari *binding pocket* atau reorganisasi jaringan air dapat menghasilkan kompensasi entalpi-entropi yang kompleks (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

4.2.4.6 Beta Asarone

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan β -asarone yang berasal dari tanaman dringo (*Acorus calamus*) dengan protein target reseptor dopamin menunjukkan adanya berbagai jenis interaksi non-kovalen yang berperan penting dalam kestabilan kompleks ligan–reseptor. Berdasarkan visualisasi menggunakan perangkat lunak PyRx, β -asarone membentuk ikatan hidrogen konvensional (conventional hydrogen bond) dengan residu asam amino polar, seperti Ser A:409, yang mengindikasikan kontribusi ikatan elektrostatis spesifik terhadap orientasi ligan dalam situs aktif reseptor. Selain itu, terdapat ikatan yang dihasilkan oleh ligan Beta-asarone yang memiliki beberapa kemiripan dengan interaksi yang dihasilkan oleh natif ligan reseptor dopamin 6CM4, di antaranya 1 residu pada ikatan van der Waals, dan 3 residu pada ikatan Alkyl.



Gambar 4.10 Interaksi molekuler ligan beta-asarone dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

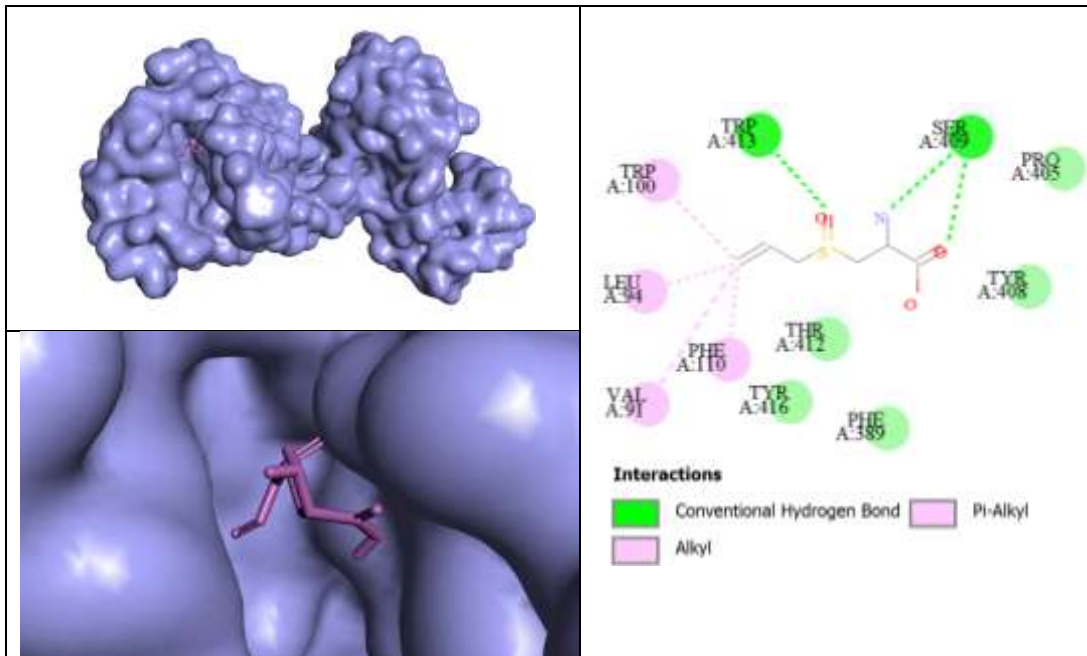
Berdasarkan gambar 4.10 interaksi π - π T-shaped teramati antara cincin aromatik β -asarone dan residu aromatik Trp A:413, yang berperan dalam menstabilkan kompleks melalui tumpang tindih elektron π dalam konfigurasi tegak lurus. Interaksi jenis ini dilaporkan memiliki kontribusi penting dalam afinitas ligan terhadap reseptor dopamin, mengingat residu aromatik seperti triptofan dan tirosin berfungsi sebagai penstabil ikatan hidrofobik dan π - π pada situs pengikatan dopamin (Shao *et al.*, 2022). Selain itu, keberadaan interaksi alkil dan π -alkil pada residu non-polar seperti Leu A:94 dan Val A:91 menunjukkan adanya gaya hidrofobik yang signifikan dalam menstabilkan konformasi ligan di dalam kantung aktif reseptor. Kombinasi interaksi polar dan non-polar ini memperlihatkan bahwa β -asarone memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor dopamin, mendukung hipotesis bahwa senyawa ini berpotensi memodulasi aktivitas dopaminergik.

Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa β -asarone memiliki kemampuan berinteraksi dengan reseptor dopamin melalui interaksi hidrofobik dan π - π , yang dapat memengaruhi sistem neuroendokrin serta meningkatkan pelepasan prolaktin, sehingga mendukung perannya sebagai agen galaktagog alami (Salehi *et al.*, 2020). Dengan demikian, hasil *in silico* ini memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk mendukung pemanfaatan tanaman dringo sebagai kandidat fitoterapeutik dalam peningkatan produksi ASI melalui modulasi reseptor dopamin.

4.2.4.7 Alliin

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan alliin mengacu pada peta interaksi pada gambar 4.11 Peta interaksi menunjukkan suatu *binding pocket* yang menampilkan kombinasi interaksi polar dan nonpolar: dua ikatan hidrogen konvensional yang menambat ligan terhadap Ser (A:409) dan Trp (A:413), serta beberapa kontak hidrofobik/alkil dan kontak π (π -alkyl / CH- π) terhadap residu alifatik dan aromatik. Kombinasi tipe-tipe interaksi ini umum dijumpai pada kompleks protein–ligan dan secara kolektif menentukan orientasi (pose), stabilitas, dan spesifisitas pengikatan ligan; survei besar data PDB menegaskan bahwa ligan berdaya ikat tinggi sering menggabungkan interaksi polar terarah (mis. H-bond) dengan titik-titik kontak hidrofobik yang menutup ligan di dalam kantong pengikatan (Bissantz *et al.*, 2010). Pada tabel 4.9 dapat diketahui bahwa ikatan yang dihasilkan oleh ligan alliin memiliki beberapa kemiripan dengan interaksi yang dihasilkan oleh natif

ligan reseptor dopamin 6CM4, di antaranya 1 residu pada ikatan van der Waals dan 4 residu pada ikatan Alkyl.



Gambar 4.11 Interaksi molekuler ligan aliin dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.11 ikatan hidrogen konvensional bersifat arah (directional) dan biasanya berkontribusi pada keuntungan entalpi dari pengikatan, sehingga menjadi faktor penting dalam menetapkan pose ligan dan selektivitas pengenalan molekul. Namun, kontribusi termodinamik dari H-bond bergantung pada desolvasinya yakni kehilangan interaksi dengan molekul air ketika donor/akseptor menjadi terikat sehingga H-bond yang terlindung (buried) di dalam *pocket* sering memberikan dampak neto yang lebih besar terhadap ΔG pengikatan dibandingkan H-bond yang terekspos pada permukaan. Dengan demikian, H-bond yang ditunjukkan pada Ser:409 dan Trp:413 kemungkinan besar berfungsi sekaligus sebagai penentu orientasi ligan dan penyumbang entalpi yang relevan bagi afinitas (Chen *et al.*, 2016).

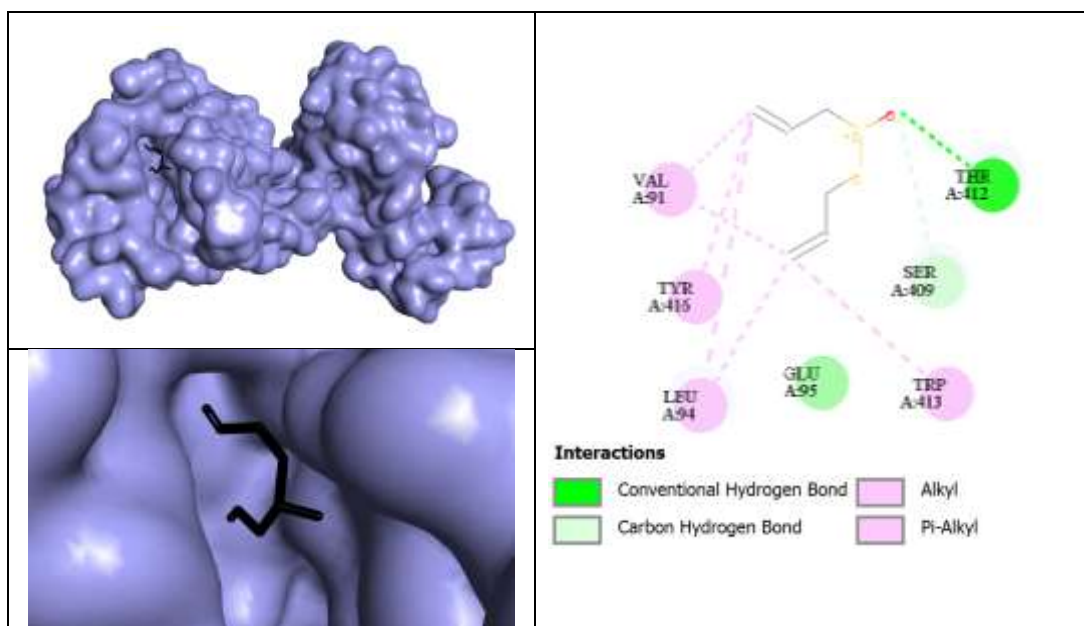
Interaksi yang lebih lemah seperti C–H $\cdots$ O dapat berperan sebagai penstabil kumulatif. Meskipun energi per ikatan C–H $\cdots$ O lebih kecil dibandingkan O–H $\cdots$ O atau N–H $\cdots$ O, kajian teoretis dan survei PDB menunjukkan bahwa C–H yang termodifikasi secara elektronik atau berdekatan dengan pusat bermuatan (mis. N⁺–CH) dapat membentuk interaksi yang cukup signifikan untuk memengaruhi aktivitas inhibitor. Oleh karena itu, kontak lemah semacam ini bila ditempatkan pada geometri yang menguntungkan dapat membantu mempertahankan pose ligan dan meningkatkan kontribusi total ikatan bukan kovalen (Itoh *et al.*, 2019).

Residu alifatik (Val, Leu) dan substituen alkil pada ligan sering berfungsi sebagai jangkar hidrofobik yang mengisi ruang nonpolar pada *pocket*. Kontribusi utama tipe interaksi ini biasanya bersifat entropis melalui penolakan molekul air terstruktur dari dalam kantong sehingga meningkatkan entropi sistem dan memperbaiki ΔG pengikatan; studi PDB menunjukkan pula bahwa interaksi hidrofobik relatif lebih sering ditemukan pada ligan dengan efisiensi tinggi. Oleh karena itu, kontak Val91 dan Leu94 kemungkinan berperan sebagai elemen stabilisasi yang menutup bagian alifatik ligan, sedangkan Phe/Trp menambah kontribusi dispersi/polarizabilitas yang penting untuk afinitas (Sun, 2022).

4.2.4.8 Allicin

Interaksi asam amino yang ditimbulkan oleh reseptor dopamin 6CM4 dan ligan allicin menjelaskan makna kimiawi dan biologis dari peta interaksi yang terdeteksi yaitu ikatan hidrogen konvensional dengan Thr A:412 berupa ikatan C–H (carbon-hydrogen) dengan Ser A:409, interaksi alkil dengan Val A:91 dan Leu

A:94, interaksi pi-alkyl/pi-aromatik dengan Tyr A:416 dan Trp A:413 disertai implikasi untuk afinitas dan rancangan obat. Pada tabel 4.9 dapat diketahui bahwa ikatan yang dihasilkan oleh ligan allicin memiliki beberapa kemiripan dengan interaksi yang dihasilkan oleh natif ligan reseptor dopamin 6CM4, di antaranya 2 residu pada ikatan Alkyl.



Gambar 4.12 Interaksi molekuler ligan allicin dengan asam amino reseptor dopamin 6CM4

Berdasarkan gambar 4.12 menunjukkan bahwa ligan ditempatkan dalam suatu *binding pocket* yang menampilkan kombinasi interaksi polar dan nonpolar yaitu satu ikatan hidrogen konvensional (conventional H-bond) dengan Thr (A:412), satu kontak C–H···O (carbon-hydrogen bond) dengan Ser (A:409), beberapa kontak alkil (Van der Waals/hidrofobik) dengan residu alifatik Val (A:91) dan Leu (A:94), serta kontak π -alkyl/CH– π dengan residu aromatik Tyr (A:416) dan Trp (A:413). Kombinasi tipe-tipe interaksi ini umum ditemui pada kompleks protein-ligan dan secara kolektif menentukan baik orientasi (pose)

maupun kekuatan ikatan (affinity) ligan terhadap protein target. Studi statistik pada struktur PDB juga memperlihatkan bahwa pola gabungan (hidrogen + hidrofobik + interaksi aromatik) seringkali berkorelasi dengan afinitas yang baik dan spesifisitas pengikatan (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

Ikatan hidrogen konvensional antara gugus penerima/donor ligan dan gugus hidroksil Thr412 berperan penting sebagai penentu arah dan selektivitas pengikatan; sifat arah (directionality) dan geometri ikatan hidrogen membantu menempatkan ligan dalam konformasi yang mengoptimalkan kontak lain di sekitarnya. Dalam konteks termodinamika, ikatan hidrogen umumnya memberikan kontribusi entalpi (ΔH) yang menguntungkan, tetapi nilai keseimbangan energetik akhir bergantung pula pada kehilangan interaksi ligan-air dan protein-air (desolvasi). Oleh karena itu, keberadaan ikatan hidrogen yang terlindungi dari air dalam kantong pengikatan dapat meningkatkan kontribusinya terhadap ΔG pengikatan (Chen *et al.*, 2016).

Kontak yang dilabeli sebagai *carbon-hydrogen bond* ($C-H\cdots O$) dengan Ser409 diketahui sebagai interaksi lemah tetapi relevan secara kumulatif: meskipun energi per ikatan lebih kecil dibandingkan $O-H\cdots O$ atau $N-H\cdots O$, $C-H\cdots O$ sangat sering ditemukan pada kompleks protein-ligan dan dapat meningkatkan stabilitas pose ligan serta mempengaruhi aktivitas biologis bila ditempatkan secara geometri yang menguntungkan. Beberapa kajian kuantum-kimia dan survei PDB menunjukkan bahwa $C-H$ yang teraktivasi (mis. berdekatan dengan atom bermuatan positif atau dalam konjugasi) dapat membentuk kontak $C-H\cdots O$ yang energi-nya cukup berarti untuk

dipertimbangkan dalam desain obat. Dengan demikian, interaksi Ser409–ligan pada gambar kemungkinan memberikan kontribusi penstabilan yang meskipun relatif kecil namun penting secara kolektif (Itoh *et al.*, 2019).

Residu alifatik seperti Val dan Leu biasanya berkontribusi melalui interaksi hidrofobik/alkil (van der Waals) yang tidak bersifat *highly directional* tetapi krusial untuk menutup ligan ke dalam *hydrophobic pocket*. Kontribusi utama tipe interaksi ini biasanya bersifat entropis yaitu pembebasan molekul air terstruktur dari *binding pocket* saat ligan masuk akan memberikan keuntungan entropi dengan menambah nilai ΔG pengikatan dan secara pragmatis sering menjadi faktor dominan dalam afinitas ligan terhadap protein. Oleh karena itu, kontak Val91 dan Leu94 pada gambar kemungkinan besar bertindak sebagai jangkar hidrofobik yang menstabilkan rangka utama ligan (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

Amino-acid aromatik (Tyr, Trp) di sekitar ligan biasanya terlibat dalam interaksi π -type (π – π stacking, CH– π , atau π -alkyl). Interaksi semacam ini dapat memanfaatkan permukaan aromatik yang luas untuk memperkuat pengikatan melalui kontribusi elektrostatis dan disperse. Interaksi π -alkyl yang tampak dengan Tyr416 dan Trp413 kemungkinan meningkatkan orientasi ligan (menahan ujung rantai yang mengandung ikatan rangkap atau cincin aromatik) dan bersama-sama memperbesar energi interaksi tidak-kovalen yang bersifat dispersi. Oleh karenanya, modifikasi kecil pada cincin aromatik ligan atau substituen alkil yang berdekatan dapat mengubah interaksi ini secara signifikan, sehingga berdampak pada SAR (struktur-aktivitas) (Brylinski, 2018).

4.2.5 Hubungan Struktur Aktivitas (SAR) antara Ligan dan Reseptor Dopamin

Hubungan antara nilai binding affinity dengan jenis dan jumlah interaksi non-kovalen yang terbentuk pada kompleks protein–ligan menunjukkan korelasi yang kuat terhadap kestabilan pengikatan dan aktivitas biologis suatu senyawa. Berdasarkan data pada Tabel 4.8, ligan quercetin memiliki nilai binding affinity paling tinggi yaitu $-9,8$ kcal/mol dibandingkan dengan ligan-ligan uji yang lain kemudian diikuti oleh kaempferol ($-9,5$ kcal/mol). Hasil ini sejalan dengan visualisasi interaksi yang menunjukkan bahwa kedua senyawa flavonoid tersebut membentuk beberapa ikatan hidrogen konvensional, interaksi π – π T-shaped, dan interaksi π –alkil dengan residu aromatik pada reseptor dopamin, seperti Trp386, Phe389, dan Tyr416.

Menurut Shao *et al.* (2022), kombinasi antara ikatan hidrogen dan interaksi π – π merupakan penentu utama dalam pengenalan ligan oleh reseptor dopaminergik. Quercetin yang memiliki gugus hidroksil pada posisi 3', 4', dan 5' mampu bertindak baik sebagai donor maupun akseptor hidrogen, sehingga membentuk jembatan hidrogen yang stabil dengan residu polar seperti Ser193, Asp114, dan Cys118. Selain itu, cincin aromatik ganda pada struktur quercetin memperkuat afinitas pengikatan melalui π – π stacking dengan residu Trp386 dan Phe389, sebagaimana terlihat pada peta aromatic surface interaction. Pola ini menghasilkan energi interaksi total yang lebih rendah, yang menjelaskan nilai binding affinity yang paling negatif di antara seluruh ligan.

Kaempferol memiliki struktur yang mirip dengan quercetin namun dengan satu gugus hidroksil lebih sedikit pada cincin B. Hal ini menyebabkan jumlah

ikatan hidrogen yang terbentuk sedikit lebih rendah, sehingga menghasilkan binding affinity yang sedikit lebih lemah ($-9,5$ kcal/mol). Temuan ini sejalan dengan penelitian Rahman et al. (2023) yang menyatakan bahwa semakin banyak gugus hidroksil aromatik yang dimiliki suatu flavonoid, maka semakin besar pula peluang terbentuknya ikatan hidrogen multipel dan interaksi π - π sinergis dengan residu aromatik protein.

Ligan eugenol dan β -asarone menunjukkan nilai binding affinity yang lebih rendah ($-6,4$ dan $-5,6$ kcal/mol) karena keduanya merupakan senyawa fenolik dengan struktur alifatik yang tidak sepenuhnya aromatik. Struktur tersebut membatasi pembentukan ikatan π - π tumpuk maupun T-shaped yang stabil dengan residu aromatik protein. Sebagai gantinya, interaksi yang dominan berasal dari gaya van der Waals dan ikatan hidrofobik ringan dengan residu nonpolar seperti Leu94 dan Val115. Hal ini sesuai dengan laporan Meyer *et al.* (2021) yang menjelaskan bahwa ligan dengan sistem cincin aromatik tunggal umumnya memiliki energi pengikatan lebih tinggi (kurang negatif) dibandingkan ligan poliaromatik seperti flavonoid.

Selain jenis interaksi, distribusi spasial juga berpengaruh terhadap kestabilan kompleks. Visualisasi 3D dari quercetin menunjukkan bahwa ligan ini menempati saku hidrofobik yang dikelilingi oleh residu aromatik, menciptakan efek aromatic cage yang memperkuat pengikatan melalui gaya dispersi π . Menurut Tsuzuki & Lüthi (2021), efek aromatic cage pada situs pengikatan dopamin memainkan peran penting dalam menstabilkan ligan dengan sistem konjugasi π yang luas, seperti flavonoid. Dengan demikian, keberadaan interaksi

π - π stacking, π -anion, dan ikatan hidrogen ganda pada quercetin menjelaskan secara struktural mengapa senyawa ini memiliki nilai binding affinity paling tinggi.

Secara biologis, korelasi antara struktur aromatik flavonoid dan kekuatan interaksi dengan reseptor dopamin mendukung potensi quercetin dan kaempferol sebagai agen galaktagog alami. Kedua senyawa ini diperkirakan mampu berikatan dengan reseptor dopamin D2 dan menurunkan aktivitas dopaminergik, sehingga meningkatkan sekresi prolaktin (Wang *et al.*, 2020). Kombinasi ikatan hidrogen dan π -interaksi yang kuat berkontribusi terhadap kestabilan jangka panjang kompleks ligan-reseptor, yang merupakan indikator penting efektivitas biologis dalam konteks regulasi hormonal.

Dapat disimpulkan bahwa semakin banyak jumlah dan semakin kuat jenis interaksi non-kovalen (terutama ikatan hidrogen dan π - π stacking) yang terbentuk antara ligan dan reseptor, maka semakin tinggi pula nilai *binding affinity* yang dihasilkan. Korelasi ini menegaskan pentingnya desain senyawa dengan sistem aromatik dan gugus polar optimal dalam pengembangan fitokomponen aktif dari *Allium sativum* sebagai kandidat modulator dopaminergik alami.

4.3 Potensi Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus Calamus*) dan Bawang Putih (*Allium Sativum*) terhadap Volume ASI Induk Mencit dan Berat Neonatal Mencit

Penelitian ini diawali dengan pemberian suspensi dari ekstrak kombinasi dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) secara oral pada beberapa kelompok perlakuan induk mencit untuk mengetahui perbedaan volume

ASI dan berat badan neonatal mencit. Dringo dan bawang putih berpotensi memodulasi hormon prolaktin melalui inhibisi dopamin, sehingga merangsang sintesis ASI di kelenjar mammae mencit. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih meningkatkan sekresi ASI pada induk mencit, sementara kombinasi dengan tanaman seperti dringo dapat memperkuat efek ini melalui sinergisme farmakologis.

Senyawa bioaktif dalam kombinasi ekstrak bekerja secara sinergis dengan menghambat *dopamine transporter* dan reseptor D2, yang meningkatkan kadar prolaktin serta oksitosin untuk produksi dan pengeluaran ASI yang optimal pada induk mencit. Allicin dari bawang putih berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel alveolus payudara, sementara fenilpropanoid dringo mendukung efek estrogenik ringan guna memperbesar volume ASI (Indrawan *et al.*, 2013). Efek ini juga berdampak pada peningkatan berat neonatal melalui peningkatan nutrisi dari ASI yang lebih melimpah.

4.3.1 Hasil Uji Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus Calamus*) dan Bawang Putih (*Allium Sativum*) terhadap Volume ASI Induk Mencit

Pengambilan data pada penelitian volume ASI induk mencit ini dilakukan menggunakan metode *Weigh-Suckle-Weigh* (WSW) atau selisih bobot badan neonatal mencit sebelum (B1) dan sesudah (B2) mengkonsumsi ASI dan dihitung selisihnya. Perlakuan tersebut dilaksanakan pada hari ke-8, hari ke-11, dan hari ke-14 menyusui. Penimbangan berat badan dilakukan dua kali pada setiap hari perlakuan yaitu 4 jam sebelum menyusui dan setelah menyusui. Perbedaan selisih berat badan neonatal mencit sebelum dan sesudah mengkonsumsi ASI dapat dilihat pada Lampiran 3.

Tabel 4.11 Rata-rata selisih berat badan neonatal mencit sebelum dan sesudah mengonsumsi ASI berdasarkan perbedaan hari dengan dosis 0,08 mg/g BB

No	Perlakuan	Rata-Rata Selisih BB $\pm$ SD (gram)		
		Hari Ke-8	Hari Ke-11	Hari Ke-14
1	Kontrol Normal (P0)	0.15 $\pm$ 0.006 ^a	0.20 $\pm$ 0.008 ^a	0.30 $\pm$ 0.008 ^a
2	100% Dringo (PI)	0.13 $\pm$ 0.010 ^b	0.19 $\pm$ 0.006 ^b	0.29 $\pm$ 0.006 ^b
3	100% Bawang Putih (PII)	0.18 $\pm$ 0.006 ^c	0.22 $\pm$ 0.008 ^d	0.32 $\pm$ 0.008 ^c
4	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII)	0.14 $\pm$ 0.010 ^a	0.21 $\pm$ 0.010 ^{ac}	0.31 $\pm$ 0.010 ^a
5	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV)	0.19 $\pm$ 0.005 ^d	0.25 $\pm$ 0.005 ^e	0.35 $\pm$ 0.005 ^d
6	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV)	0.12 $\pm$ 0.006 ^e	0.22 $\pm$ 0.005 ^{cd}	0.31 $\pm$ 0.010 ^a

Tabel 4.11 menunjukkan rata-rata selisih berat badan neonatal mencit pada hari ke-8, 11, dan 14 setelah pemberian perlakuan berupa kontrol, dringo, bawang putih, serta kombinasi dringo dan bawang putih. Secara umum, seluruh kelompok mengalami peningkatan berat badan dari hari ke-8 hingga hari ke-14, yang menunjukkan bahwa proses pertumbuhan tetap berlangsung pada semua kelompok. Namun, terdapat perbedaan nilai rata-rata antar perlakuan. Kelompok kombinasi 25% dringo dan 75% bawang putih (PIV) menunjukkan nilai rata-rata selisih berat badan tertinggi pada ketiga waktu pengamatan, yaitu 0,19; 0,25; dan 0,35 gram. Sebaliknya, kelompok 75% dringo dan 25% bawang putih (PV) cenderung memiliki nilai yang lebih rendah, khususnya pada hari ke-8. Hal ini menunjukkan bahwa proporsi bahan herbal dapat memengaruhi respon pertumbuhan neonatal mencit.

Peningkatan berat badan yang relatif lebih baik pada kelompok yang mengandung bawang putih lebih tinggi dapat dikaitkan dengan kandungan

senyawa bioaktif seperti allicin, flavonoid, dan senyawa sulfur yang berperan dalam meningkatkan metabolisme dan status kesehatan hewan uji. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih dapat memperbaiki parameter metabolik dan kondisi fisiologis, yang pada akhirnya mendukung kondisi tubuh yang lebih baik (Suandy *et al.*, 2025). Selain itu, penggunaan kombinasi bawang putih dan jahe pada hewan percobaan juga dilaporkan mampu memperbaiki kondisi metabolik dan parameter fisiologis, sehingga berpotensi mendukung pertumbuhan dan keseimbangan energi tubuh (Fadil *et al.*, 2021).

Hasil pada tabel 4.11 juga memperlihatkan bahwa kelompok kontrol tetap mengalami peningkatan berat badan, namun tidak selalu menjadi yang tertinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian bahan herbal tertentu tidak menghambat pertumbuhan neonatal, bahkan pada beberapa kombinasi dapat memberikan kecenderungan peningkatan selisih berat badan. Temuan ini sejalan dengan penelitian pada hewan yang diberi suplementasi jahe dan bawang putih, di mana terjadi peningkatan performa pertumbuhan dan kondisi fisiologis dibandingkan kelompok tanpa perlakuan (Kanani *et al.*, 2014).

Data pada tabel menunjukkan bahwa variasi komposisi dringo dan bawang putih memberikan respon pertumbuhan yang berbeda pada neonatal mencit. Kombinasi dengan proporsi bawang putih lebih tinggi cenderung memberikan peningkatan selisih berat badan yang lebih besar. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan efek sinergis senyawa bioaktif kedua tanaman yang berperan dalam metabolisme energi, antioksidan, dan peningkatan kondisi fisiologis tubuh, sebagaimana dilaporkan dalam berbagai penelitian nasional dan internasional.

Berdasarkan data tersebut kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan *SPSS 26.0 for Windows*. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan homogenitas *Levene test* menunjukkan bahwa data berat badan neonatal mencit memiliki nilai signifikansi $p > 0,05$ (Lampiran 3).

Selisih berat badan neonatal mencit pada hari ke-8, 11, dan 14, dapat dilihat bahwa seluruh nilai *F* hitung lebih besar dibandingkan dengan nilai signifikansi (Lampiran 3). Pada hari ke-8 diperoleh *F* hitung sebesar 59,692, pada hari ke-11 sebesar 34,914, dan pada hari ke-14 sebesar 28,600, sedangkan nilai signifikansi sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan bahwa pada ketiga waktu pengamatan, sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Dengan demikian, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan terhadap selisih berat badan neonatal mencit.

Secara statistik, hasil ini menunjukkan bahwa variasi perlakuan berupa pemberian dlingo, bawang putih, serta kombinasi keduanya memberikan pengaruh nyata terhadap perubahan berat badan neonatal mencit pada setiap waktu pengamatan. Nilai *F* hitung yang sangat tinggi, khususnya pada hari ke-8, mengindikasikan bahwa perbedaan antar kelompok perlakuan sudah terlihat sejak fase awal pengamatan. Meskipun nilai *F* hitung cenderung menurun pada hari ke-11 dan ke-14, nilainya tetap jauh di atas nilai signifikansi, sehingga pengaruh perlakuan masih tergolong signifikan hingga akhir periode pengamatan.

Penurunan nilai *F* hitung dari hari ke-8 ke hari ke-14 dapat mengindikasikan bahwa perbedaan antar kelompok perlakuan menjadi relatif lebih kecil seiring waktu, kemungkinan karena proses adaptasi fisiologis neonatal

atau pertumbuhan alami yang terjadi pada semua kelompok. Namun, karena nilai F hitung tetap lebih besar dari nilai signifikansi, dapat disimpulkan bahwa perlakuan tetap memberikan efek yang bermakna terhadap selisih berat badan.

Dengan adanya perbedaan yang signifikan berdasarkan uji ANCOVA, maka analisis perlu dilanjutkan dengan uji Duncan untuk mengetahui kelompok perlakuan mana saja yang memiliki perbedaan nyata satu sama lain dan analisis nilai estimasi untuk mengetahui perkiraan nilai efek atau rata-rata yang sudah disesuaikan setelah memperhitungkan kovariat. Hal ini penting untuk menentukan kombinasi perlakuan yang paling efektif dalam memengaruhi pertumbuhan berat badan neonatal mencit.

Hasil pada tabel ini menegaskan bahwa perlakuan herbal yang diberikan memiliki pengaruh signifikan terhadap perubahan berat badan neonatal mencit pada seluruh waktu pengamatan, sehingga mendukung hipotesis penelitian bahwa terdapat perbedaan efek antar perlakuan. Selanjutnya, dilakukan uji lanjut menggunakan uji Duncan untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan. Uji lanjut hanya dilakukan pada data selisih berat badan neonatal mencit yang menunjukkan nilai yang signifikan.

Berdasarkan tabel 4.11, hasil Uji Duncan menunjukkan bahwa kontrol normal (P0) selalu berada pada kelompok huruf “a” di semua hari pengamatan, yang menandakan hasilnya berbeda nyata dibanding perlakuan lain. Sementara itu, perlakuan kombinasi dringo dan bawang putih dengan proporsi tertentu cenderung memiliki huruf yang lebih jauh (d atau e), yang menunjukkan

perbedaan signifikan yang lebih besar terhadap kontrol. Secara umum, semakin jauh perbedaan huruf antarperlakuan, semakin besar perbedaan rata-rata hasilnya.

4.3.2 Hasil Uji Ekstrak Kombinasi Dringo (*Acorus Calamus*) dan Bawang Putih (*Allium Sativum*) terhadap Berat Badan Neonatal Mencit

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan menggunakan metode penimbangan berat badan neonatal mencit sebelum dan setelah perlakuan yang dapat diambil dari data berat badan mencit hari ke-2 partus sebagai *pretest* dan data berat badan mencit hari ke-14 sebagai skor *posttest*. Perlakuan terhadap setiap kelompok dibedakan oleh konsentrasi dosis ekstrak kombinasi dringo dan bawang putih. Penimbangan berat badan mencit dilakukan dua kali selama penelitian. Penimbangan pertama dilakukan setelah aklimatisasi dan sebelum perlakuan yang kemudian disebut *pre test*. Sedangkan, penimbangan neonatal mencit yang kedua dilakukan setelah perlakuan yang disebut sebagai *post test*. Perbedaan berat badan neonatal mencit dapat dilihat pada tabel 4.12 berikut:

Tabel 4.12 Peningkatan Berat Neonatal Mencit Sebelum dan Sesudah Perlakuan serta Peningkatan Berat Badan Neonatal Mencit dengan dosis 0,08 mg/g BB

No	Kelompok Perlakuan	N	Nilai Rerata		Peningkatan
			<i>Pre Test</i> $\pm$ SD	<i>Post Test</i> $\pm$ SD	
1	Kontrol Normal (P0)	4	1.8 $\pm$ 0.13	8.8 $\pm$ 0.22	7.0 ^a
2	100% Dringo (PI)	4	1.4 $\pm$ 0.10	8.0 $\pm$ 0.30	6.6 ^b
3	100% Bawang Putih (PII)	4	1.3 $\pm$ 0.13	9.0 $\pm$ 0.13	7.7 ^a
4	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII)	4	1.5 $\pm$ 0.13	8.5 $\pm$ 0.39	7.0 ^a
5	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV)	4	1.4 $\pm$ 0.13	9.5 $\pm$ 0.41	8.1 ^c
6	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV)	4	1.5 $\pm$ 0.14	8.5 $\pm$ 0.32	7.0 ^a

Tabel 4.12 menyajikan hasil penimbangan berat badan neonatal mencit yang induknya diberikan perlakuan berbeda selama periode penelitian *in vivo*. Data ditampilkan dalam bentuk perbandingan skor *pre-test* dan *post-test*, yang merepresentasikan kondisi awal dan akhir berat badan neonatal, serta nilai peningkatan sebagai indikator pertumbuhan. Setiap kelompok perlakuan, baik kontrol normal maupun kelompok yang menerima dringo (*Acorus calamus*), bawang putih (*Allium sativum*), serta kombinasi keduanya dalam berbagai proporsi, menunjukkan adanya peningkatan berat badan neonatal dengan besaran yang bervariasi.

Variasi peningkatan ini mengindikasikan bahwa pemberian bahan herbal pada induk mencit berpotensi memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan neonatal, yang diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif yang dapat nutrisi kesehatan induk selama masa gestasi dan laktasi. Dringo mengandung komponen aktif seperti asarone yang dilaporkan berperan dalam stimulasi sistem pencernaan dan peningkatan nafsu makan (Rajput *et al.*, 2013), sedangkan bawang putih diketahui mengandung senyawa organosulfur seperti allicin yang memiliki aktivitas antioksidan dan meningkatkan efisiensi metabolisme (Carmia, 2001). Data tersebut dapat disimpulkan bahwa konsentrasi dosis terhadap perkembangan berat badan neonatal mencit signifikan. Kemudian, dilakukan analisis pada kolom estimasi.

Tabel 4.13 Estimasi kelompok perlakuan dosis terhadap perkembangan berat badan neonatal mencit dengan dosis 0,08 mg/g BB

No	Kelompok Perlakuan	Mean Post Test	Std. Error	95% CI Lower	95% CI Upper
1	25% Dringo + 75% Bawang Putih	9,498	0,158	9,164	9,833
2	100% Bawang Putih	8,967	0,168	8,614	9,321
3	Kontrol Normal	8,783	0,160	8,445	9,121
4	75% Dringo + 25% Bawang Putih	8,484	0,166	8,134	8,835
5	50% Dringo + 50% Bawang Putih	8,469	0,160	8,132	8,805
6	100% Dringo	7,948	0,158	7,614	8,283

Berdasarkan hasil analisis *ANCOVA* pada variabel *PostTest* dengan *PreTest* sebagai kovariat diperoleh estimasi nilai rata-rata *PostTest* yang telah dikontrol oleh kemampuan awal responden. Penggunaan *ANCOVA* dalam penelitian ini bertujuan untuk meminimalkan bias akibat perbedaan nilai awal antar kelompok, sehingga perbedaan skor *PostTest* yang muncul dapat diinterpretasikan sebagai dampak dari perlakuan yang diberikan. Pendekatan ini sejalan dengan rekomendasi dalam penelitian kuasi-eksperimental, yang menekankan pentingnya kontrol kovariat untuk meningkatkan validitas internal hasil penelitian.

Hasil estimasi menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 25% dringo + 75% bawang putih memiliki nilai rata-rata *PostTest* tertinggi (Mean = 9,498) dengan interval kepercayaan 95% sebesar 9,164–9,833. Temuan ini mengindikasikan bahwa kombinasi perlakuan dengan proporsi bawang putih yang

lebih dominan memberikan pengaruh paling optimal terhadap peningkatan hasil PostTest dibandingkan kelompok lainnya. Sebaliknya, kelompok 100% dringo menunjukkan nilai rata-rata *PostTest* terendah (Mean = 7,948), yang mengisyaratkan bahwa penggunaan dringo secara tunggal kurang efektif jika dibandingkan dengan perlakuan kombinasi maupun bawang putih murni.

Kelompok 100% bawang putih juga memperlihatkan nilai *PostTest* yang relatif tinggi (Mean = 8,967), yang mendukung temuan penelitian terdahulu mengenai potensi bawang putih sebagai bahan alami yang memiliki aktivitas biologis kuat. Berbagai studi internasional melaporkan bahwa bawang putih mengandung senyawa aktif seperti allicin yang berperan dalam meningkatkan efektivitas biologis melalui mekanisme antioksidan dan antimikroba, sehingga berdampak positif terhadap hasil perlakuan (Borlinghaus *et al.*, 2014; Bayan *et al.*, 2014). Selain itu, interval kepercayaan yang relatif sempit pada seluruh kelompok menunjukkan bahwa estimasi nilai mean bersifat stabil dan memiliki tingkat presisi yang baik.

Menurut Karo *et al.* (2023) dalam artikel *The Effectiveness of Galactagogue Content on Breast Milk Production: A Scoping Review* menunjukkan bahwa efektivitas galaktagog sangat dipengaruhi oleh kandungan senyawa bioaktif yang terdapat dalam bahan alami. Senyawa tersebut bekerja melalui beberapa mekanisme, antara lain stimulasi hormon prolaktin, peningkatan refleksi let-down, serta perbaikan kondisi fisiologis ibu menyusui. Selain itu, beberapa tanaman juga memiliki efek farmakologis lain seperti antiinflamasi dan peningkatan metabolisme, yang secara tidak langsung mendukung proses laktasi.

Dalam konteks ini, bawang putih dapat dikategorikan sebagai tanaman dengan kandungan senyawa aktif yang memengaruhi respons fisiologis ibu menyusui, sedangkan dringo, sebagai tanaman rimpang, berpotensi memiliki mekanisme kerja serupa dengan tanaman galactagog lain yang telah diteliti di Indonesia. Oleh karena itu, penggunaan kedua bahan tersebut secara tradisional dapat dijelaskan secara ilmiah melalui pendekatan farmakologi modern. Hal ini dapat diketahui dari adanya peningkatan volume ASI induk mencit dan berat badan neonatal mencit setelah diberi perlakuan kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih dengan dosis 0,08 mg/g BB.

Berdasarkan uji *in silico* dan uji HPLC pada kombinasi dringo dan bawang putih dapat diketahui mengandung quercetin yang dapat menekan dopamin sehingga dapat meningkatkan ASI. Sebagaimana menurut Kelleher *et al.* (2024) dalam artikel *Polyphenols and Lactation: Molecular Evidence to Support the Use of Botanical Galactagogues*, diketahui bahwa senyawa polifenol, termasuk quercetin yang memiliki peran penting dalam mendukung fungsi kelenjar mammae. Polifenol bekerja melalui berbagai jalur molekuler, seperti aktivasi sinyal Stat5 yang berperan dalam diferensiasi sel epitel mammae serta regulasi jalur mTOR yang berkaitan dengan produksi energi selama laktasi.

Secara hormonal, pemberian kombinasi ekstrak dosis 0,08 mg/g dengan konsentrasi 25% dringo dan 75% bawang putih pada mencit memberikan efek umpan balik positif. Peningkatan volume ASI pada induk mencit diduga berkaitan dengan adanya senyawa bioaktif dalam kedua tanaman yang bekerja secara sinergis dalam merangsang hormon laktasi, khususnya prolaktin.

Peningkatan produksi ASI yang lebih tinggi pada kombinasi quercetin dan senyawa fenolik dibandingkan quercetin tunggal menunjukkan adanya kemungkinan efek sinergis antarsenyawa bioaktif. Quercetin merupakan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan fitoestrogenik yang dapat mendukung fungsi kelenjar mammae selama masa laktasi (Li *et al.*, 2016). Namun, aktivitas biologis quercetin tidak bekerja secara terpisah dalam tanaman karena secara alami senyawa ini berada bersama berbagai senyawa fenolik lainnya yang dapat meningkatkan efektivitas biologisnya.

Salah satu mekanisme yang mungkin terjadi adalah peningkatan kapasitas antioksidan. Masa laktasi merupakan periode dengan kebutuhan metabolik tinggi yang dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dan stres oksidatif pada jaringan mammae. Quercetin diketahui mampu menangkap radikal bebas melalui gugus hidroksilnya, sedangkan senyawa fenolik lain seperti asam galat, asam ferulat, asam kafeat, atau turunan fenol lainnya juga memiliki kemampuan antioksidan yang kuat. Kombinasi beberapa antioksidan sering kali menghasilkan kapasitas antioksidan yang lebih besar dibandingkan senyawa tunggal karena masing-masing bekerja melalui mekanisme yang berbeda dalam menetralisasi spesies oksigen reaktif (Rice-Evans *et al.*, 1997). Kondisi jaringan mammae yang lebih terlindungi dari stres oksidatif akan mendukung sintesis dan sekresi ASI secara optimal.

Interaksi antara quercetin dan senyawa fenolik dapat meningkatkan aktivitas fitoestrogenik. Beberapa senyawa fenolik diketahui mampu berikatan dengan reseptor estrogen atau memodulasi ekspresi gen yang berkaitan dengan

aktivitas estrogen. Estrogen berperan penting dalam perkembangan jaringan alveolus dan duktus mammae yang mendukung proses laktasi (Hassiotou dan Geddes, 2013). Ketika quercetin bekerja bersama senyawa fenolik lainnya, efek stimulasi terhadap jaringan kelenjar mammae dapat menjadi lebih kuat dibandingkan apabila hanya terdapat quercetin saja.

Dari sisi farmakokinetik, senyawa fenolik juga dapat meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas quercetin. Quercetin memiliki kelarutan air yang rendah dan absorpsi usus yang terbatas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan senyawa fenolik lain dapat membantu mempertahankan quercetin dalam bentuk yang lebih stabil serta mengurangi degradasi oksidatif sehingga jumlah quercetin yang tersedia untuk memberikan efek biologis menjadi lebih besar (D'Andrea, 2015). Dengan demikian, efek fisiologis yang dihasilkan kombinasi senyawa menjadi lebih tinggi dibandingkan penggunaan quercetin tunggal.

Apabila dikaitkan dengan mekanisme hormonal laktasi, quercetin yang pada hasil prediksi PASS menunjukkan aktivitas antagonis dopamin D1A dapat berkontribusi terhadap peningkatan prolaktin meskipun aktivitasnya relatif rendah. Ketika quercetin berada bersama senyawa fenolik lain yang memiliki aktivitas antioksidan dan fitoestrogenik, terjadi penguatan respons fisiologis yang mendukung proliferasi sel alveolar, sintesis protein susu, dan aktivitas hormon prolaktin. Dengan kata lain, quercetin berperan sebagai salah satu komponen aktif, sedangkan senyawa fenolik lain bertindak sebagai *supporting compounds* yang memperkuat lingkungan biologis yang diperlukan untuk produksi ASI.

Fenomena ini dikenal sebagai *phytochemical synergy*, yaitu kondisi ketika efek biologis campuran senyawa lebih besar dibandingkan jumlah efek masing-masing senyawa secara terpisah (Williamson, 2001). Oleh karena itu, peningkatan ASI yang lebih tinggi pada kombinasi quercetin dan senyawa fenolik dibandingkan quercetin tunggal dapat dijelaskan melalui sinergisme aktivitas antioksidan, fitoestrogenik, modulasi hormonal, serta peningkatan bioavailabilitas senyawa aktif yang secara bersama-sama mendukung proses laktasi.

Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak tanaman herbal pada hewan laktasi mampu meningkatkan produksi susu melalui peningkatan ekspresi prolaktin dan perbaikan struktur kelenjar mammae (Intan *et al.*, 2024). Selain itu, peningkatan berat badan neonatal mencit dalam penelitian ini mengindikasikan bahwa kualitas dan kuantitas ASI yang dihasilkan induk mencit mengalami perbaikan, mengingat berat badan anak mencit merupakan indikator tidak langsung dari kecukupan asupan susu selama masa laktasi (Intan *et al.*, 2024). Dengan demikian, kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih pada dosis tersebut dapat dikatakan memberikan efek galaktagog yang optimal, yang tidak hanya meningkatkan produksi ASI tetapi juga berdampak pada pertumbuhan neonatal mencit.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih dengan dosis 0,08 mg/g berat badan, dengan komposisi 25% dringo dan 75% bawang putih, memberikan efek positif terhadap peningkatan volume air susu induk mencit serta berat badan neonatal mencit. Peningkatan ini mengindikasikan adanya perbaikan fungsi fisiologis laktasi yang berdampak

langsung pada pertumbuhan anak menciit. Fenomena tersebut dapat dikaitkan dengan firman Allah dalam Al-Qur'an, khususnya dalam Surah Luqman ayat 14:

وَوَصَّيْنَا الْإِنْسَانَ بِوَالِدَيْهِ حَمَلَتْهُ أُمُّهُ ۖ وَهْنًا عَلَىٰ وَهْنٍ وَفَصَّالَهُ ۖ فِي عَامَيْنِ أَنِ اشْكُرْ لِي وَلِوَالِدَيْكَ

إِلَى الْمَصِيرِ ﴿١٤﴾

Artinya: “Kami mewasiatkan kepada manusia (agar berbuat baik) kepada kedua orang tuanya. Ibunya telah mengandungnya dalam keadaan lemah yang bertambah-tambah dan menyapihnya dalam dua tahun. (Wasiat Kami,) “Bersyukurlah kepada-Ku dan kepada kedua orang tuamu.” Hanya kepada-Ku (kamu) kembali.”

Berdasarkan Tafsir Ibnu Katsir, QS. Luqman ayat 14 menjelaskan besarnya pengorbanan seorang ibu terhadap anaknya sejak masa kehamilan hingga proses menyusui. Frasa “*hamalat-hu ummuhu wahnin ‘alā wahnin*” (ibunya telah mengandungnya dalam keadaan lemah yang bertambah-tambah) ditafsirkan sebagai gambaran penderitaan dan kesulitan yang dialami ibu selama mengandung, mulai dari kelemahan fisik, kelelahan, hingga beban yang semakin berat seiring pertumbuhan janin. Selanjutnya, penyebutan “*wa fiṣāluhu fī ‘āmain*” (penyapihannya dalam dua tahun) menunjukkan anjuran masa penyusuan yang ideal bagi anak. Oleh karena itu, Allah memerintahkan manusia untuk berbakti kepada kedua orang tua, terutama kepada ibu yang telah melalui perjuangan besar dalam mengandung, melahirkan, dan menyusui. Menurut Ibnu Katsir, ayat ini juga mengandung pesan agar anak senantiasa bersyukur kepada Allah dan berterima kasih kepada kedua orang tua atas pengorbanan yang telah mereka berikan.

Menurut Tafsir Al-Misbah karya M. Quraish Shihab, QS. Luqman ayat 14 menekankan penghormatan terhadap ibu karena besarnya peran dan

pengorbanannya dalam proses reproduksi dan pengasuhan anak. Ungkapan *“kelemahan di atas kelemahan”* dipahami sebagai kondisi yang menggambarkan berbagai tantangan fisik dan psikologis yang dialami ibu selama kehamilan. Penyebutan masa penyapihan selama dua tahun dipandang sebagai petunjuk mengenai pentingnya pemberian ASI bagi pertumbuhan dan perkembangan anak secara optimal. Dengan demikian, hasil penelitian ini tidak hanya memiliki implikasi ilmiah, tetapi juga selaras dengan nilai-nilai spiritual dalam Islam yang menekankan pentingnya pemberian ASI sebagai upaya menjaga keberlangsungan hidup dan kualitas generasi. Ayat ini serasi dengan surat Taha ayat 53 yang secara tersirat menjelaskan tentang nikmat diciptakannya berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang dapat dimanfaatkan oleh Manusia.

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَوَسَّلَكَ لَكُمُ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ ۖ أَزْوَاجًا

مِنْ نَبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

Artinya: *“(Dialah Tuhan) yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan dan meratakan jalan-jalan di atasnya bagimu serta menurunkan air (hujan) dari langit.” Kemudian, Kami menumbuhkan dengannya (air hujan itu) beraneka macam tumbuh-tumbuhan.”*

Firman Allah dalam Al-Qur'an pada Surah Taha ayat 53 menjelaskan bahwa Allah telah menjadikan bumi sebagai hamparan, menyediakan jalan-jalan, serta menurunkan air hujan dari langit yang kemudian menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang beraneka ragam. Ayat ini menunjukkan adanya keteraturan sistem alam yang diciptakan untuk menunjang kehidupan makhluk hidup, termasuk manusia. Dalam Tafsir Ibnu Katsir dijelaskan bahwa air hujan yang diturunkan Allah menjadi sebab tumbuhnya berbagai tanaman yang bermanfaat,

baik sebagai sumber pangan maupun sebagai bahan pengobatan. Sementara itu, dalam Tafsir Al-Misbah dijelaskan bahwa keberagaman tumbuhan yang diciptakan Allah mengandung hikmah besar sebagai sumber kehidupan dan sarana pemenuhan kebutuhan manusia, termasuk dalam aspek kesehatan. Dengan demikian, ayat ini dapat dikaitkan dengan hasil penelitian mengenai pemanfaatan tanaman herbal seperti dringo dan bawang putih, yang merupakan bagian dari keanekaragaman hayati yang Allah ciptakan. Kandungan senyawa bioaktif dalam tanaman tersebut yang berperan dalam meningkatkan volume ASI menunjukkan bahwa tumbuhan tidak hanya berfungsi sebagai sumber nutrisi, tetapi juga memiliki potensi terapeutik yang mendukung keberlangsungan kehidupan. Oleh karena itu, pemanfaatan tanaman sebagai galaktagog dapat dipahami sebagai bentuk pemanfaatan nikmat Allah yang telah disediakan melalui mekanisme alamiah yang teratur dan penuh hikmah.

Perbedaan pemberian konsentrasi kombinasi ekstrak dringo dan bawang putih dalam meningkatkan volume ASI induk mencit dan berat badan neonatal mencit. Konsentrasi dosis tersebut diberikan secara berbeda-beda dengan tujuan untuk mengetahui konsentrasi yang tepat agar mencapai keseimbangan fisiologis, sehingga dapat digunakan oleh manusia untuk agen galaktagog. Hal tersebut dikarenakan segala sesuatu berjalan sesuai dengan kadan dan ukurannya. Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Qamar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

Artinya: *“Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu sesuai dengan ukuran.”*

Ayat tersebut memberikan pemahaman bahwa seluruh fenomena di alam semesta, termasuk proses biologis dalam tubuh makhluk hidup, berlangsung berdasarkan ketetapan dan ukuran yang telah ditentukan oleh Allah. Dalam Tafsir Ibnu Katsir dijelaskan bahwa ayat ini menegaskan konsep takdir, di mana setiap ciptaan telah ditetapkan kadar, waktu, dan sifatnya secara tepat tanpa ada yang bersifat kebetulan. Sementara itu, dalam Tafsir Al-Misbah dijelaskan bahwa kata *biqadar* tidak hanya merujuk pada ketentuan takdir, tetapi juga pada keseimbangan, proporsi, dan hukum-hukum alam yang teratur. Dalam konteks penelitian ini, peningkatan volume ASI dan penambahan berat badan neonatal mencit sebagai respons terhadap pemberian kombinasi ekstrak herbal dapat dipahami sebagai bagian dari mekanisme biologis yang berjalan sesuai hukum alam yang telah ditetapkan oleh Allah. Dengan demikian, setiap perubahan fisiologis yang terjadi bukanlah sesuatu yang acak, melainkan berlangsung dalam kerangka ketetapan dan keseimbangan yang telah diatur secara sempurna, sehingga memperkuat integrasi antara temuan ilmiah dan nilai-nilai teologis dalam memahami fenomena kehidupan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perlakuan kombinasi 25% dringo dan 75% bawang putih lebih efektif dibandingkan perlakuan lainnya, khususnya pada kombinasi dengan proporsi bawang putih yang lebih tinggi. Temuan ini memperkuat konsep efek sinergis, yaitu kombinasi dua bahan aktif dapat menghasilkan pengaruh yang lebih besar dibandingkan penggunaan secara terpisah.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hasil HPLC sampel bawang putih tunggal menunjukkan puncak kromatogram dengan waktu retensi 5,750 menit dengan luas area sebesar 828,896, yang mengindikasikan adanya kandungan quercetin dengan konsentrasi uji sebesar 55,25 mg/L dan konsentrasi nyata 46,82 mg/g s (sampel) atau (4,682 mg/g). Nilai ini menunjukkan bahwa bawang putih (*Allium sativum*) mengandung quercetin dalam jumlah yang terdeteksi dan signifikan. Sedangkan, sampel kombinasi bawang putih dan dringo (*Acorus calamus*) hasil HPLC menunjukkan puncak kromatogram dengan waktu retensi 6,275 menit, yang berbeda dari waktu retensi standar quercetin yang mengindikasikan bahwa quercetin tidak terdeteksi secara langsung.
2. Hasil uji *in Silico* pada satu ligan pembanding (Risperidone) dan 7 ligan uji memiliki hasil bahwa quercetin merupakan senyawa paling mirip dengan risperidone berdasarkan nilai RMSD dan nilai *Binding Affinity*. Hal tersebut memperkuat dugaan bahwa ekstrak kombinasi dringo (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu kandidat galaktagog yang dapat menghambat sistem dopaminergik dalam aktivitas biologisnya.
3. Hasil uji *in vivo* menggunakan hewan uji mencit dengan dosis 0,08 mg/g BB menunjukkan bahwa perlakuan IV yaitu kombinasi 25% dringo + 75%

bawang putih paling berpengaruh terhadap volume ASI induk mencit dan berat badan neonatal mencit.

5.2 Saran

Beberapa saran yng diperluan untuk penelitian lebih lanjut di antaranya:

1. Penelitian HPLC ini pada sampel kombinasi dringo dan bawang putih mengalami ketidak munculan puncak quercetin, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut berupa *spike recovery* dan *LC-MS profiling* untuk memastikan apakah quercetin mengalami degradasi, kompleksasi, atau sekadar tertutupi oleh komponen lain dalam matriks ekstrak.
2. Penelitian *in silico* ini memiliki keterbatasan pada jumlah senyawa yang dianalisis serta parameter yang digunakan dalam proses simulasi. Oleh karena itu, disarankan agar penelitian selanjutnya dapat mengembangkan cakupan studi dengan menambahkan lebih banyak variasi senyawa serta melakukan analisis lanjutan seperti prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas untuk memperoleh gambaran yang lebih menyeluruh.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait dengan ekstrak murni quercetin pada kombinasi tanaman dringo dan bawang putih untuk menentukan pengaruh quercetin terhadap volume ASI induk mencit dan berat badan neonatal mencit.
4. Disarankan agar proses pemeliharaan mencit (*Mus musculus*) dilakukan secara mandiri oleh peneliti untuk menjaga keseragaman siklus estrus pada induk mencit sehingga dapat meminimalkan variasi biologis yang berpotensi memengaruhi hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aalami-Harandi R, Karamali M, Asemi Z. The favorable effects of garlic intake on metabolic profiles, hs-CRP, biomarkers of oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(17):2020-7. doi: 10.3109/14767058.2014.977248. Epub 2014 Nov 7. Update in: *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct;35(20):4030. doi: 10.1080/14767058.2020.1842963. Retraction in: *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024 Dec;37(1):2364978. doi: 10.1080/14767058.2024.2364978. PMID: 25316559.
- Afrianti, R., & Hardianti, G. F. (2021). Uji Efek Laktagogum Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) terhadap Mencit Putih Betina. *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis E*, 4(2), 2622–2256.
- Amalia, A., Elfiyani, R., & Chenia, A. (2021). *Peningkatan Laju Difusi Alisin dalam Sistem Fitosom Ekstrak Bawang Putih (Enhancement of Allicin Diffusion Rate in The Garlic Extract Phytosome System)*. 19(1), 1–8.
- Amalia, S., Hasibuan, L. S., Arianti, N. A., Fasya, A. G., Dewi, D. C., & Kadarani, D. K. (2024). Sweet flag (*Acorus calamus* L.) rhizomes chromatography column isolates potential as rich antioxidant compounds. *Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry*, 9(2), 66–73. <https://doi.org/10.24845/ijfac.v9.i2.66>
- Amagase, H. (2006). Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *The Journal of Nutrition*, 136(3), 716S–725S.
- Asniati, A., Rahmalia, W., & Sayekti, E. (2024). *Aktivitas Antioksidan Fraksi Etil Asetat Biji Kesumba (Bixa orellanaL.), Fraksi Etil Asetat Kunyit (Curcuma longa L.), dan Kombinasinya*. 20(1), 15–30.
- Astria.N., Dwi.R., Liani.S. (2024). Utilization of Medicinal Plants as Galactagogues to Increase Breast Milk Production as an Effort to Achieve Exclusive Breast Milk in Realizing the Golden Generation of 2045. *Indonesian Journal of Global Helath Research Vol.6, No.S6*.
- Atomik, J. (2024). *SKRINING FITOKIMIA DAN UJI TOKSISITAS EKSTRAK DIKLOROMETANA RIMPANG TEMU KUNCI (Boesenbergia rotunda) PHYTOCHEMICAL SCREENING AND TOXICITY ASSAY OF DICHLOROMETHANE EXTRACT OF FINGER ROOT (Boesenbergia rotunda) RHIZOME*. 9(2), 62–68.
- Aulia, N., Eka, N., Putri, K., & Agustina, R. (n.d.). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 15–17.
- Ayu, I., Mahadewi, T., & Yowani, S. C. (2023). *Aktivitas Kandungan Bioaktif Allicin Pada Bawang Putih (Allium sativum L .) sebagai Anti Hipertensi*. 2,

780–793.

- Azizah, S.N., & Azis, S. (2023). Aktivitas Antivirus Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Model *Newcastle Disease*. *Ushada Jurnal of Pharmacy* Vol.2, No.3.
- Azwanida, N. (2015). *A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation*. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4(3), 196.
- Bazzano, A. N., Hofer, R., Thibeu, S., Gillispie, V., Jacobs, M., & Theall, K. P. (2016). A review of herbal and pharmaceutical galactagogues for breastfeeding. *Ochsner Journal*, 16(4), 511–524.
- Beuming, T., Sherman, W., & Banks, J. L. (2022). Molecular determinants of dopamine receptor selectivity. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(9), 2314–2328. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01327[https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01327]
- Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C. H., Nwachukwu, I. D., & Slusarenko, A. J. (2014). Allicin: Chemistry and biological properties. *Molecules*, 19(8), 12591–12618. <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/8/12591>
- Brigger I., Catherine D., and Patrick C. (2012). Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 64, pages 24-36.
- Calderón-Montaña, J. M., Burgos-Morón, E., Pérez-Guerrero, C., & López-Lázaro, M. (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(4), 298–344.
- Carmia, B. (2001). Antioxidant Health Effect of Aged Garlic Extract. *The Journal of Nutrition* Vol. 131, Issues 3, Pages 10105-10155. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.10105>
- Chairunnisa, O. P. (2019). *LITERATUR REVIEW Efek Bawang Putih (Allium Sativum L) Sebagai Pengobatan Penyakit Jantung Koroner*. 10(2), 250–254. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.160>
- Cheng, Z., Shu, H., Zhang, S., Luo, B., Gu, R., Zhang, R., Ji, Y., Li, F., & Long, C. (2020). From Folk Taxonomy to Species Confirmation of *Acorus* (Acoraceae): Evidences Based on Phylogenetic and Metabolomic Analyses. *Frontiers in Plant Science*, 11(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00965>
- Chonsut, P., Wetchakul, P., Naphatthalung, J., Punsawad, C., Pradana, F., & Sanpinit, S. (2023). Potential Galactagogue Effect of Tri-Than-Thip Remedy on Milk Synthesis in Lactating Rats: Impact on Milk Production-Related

- Parameters. *International Journal of Medical Sciences*, 20(9), 1135–1143.
<https://doi.org/10.7150/ijms.83869>
- Chowdhury, R., Bhuia, M. S., Rakib, A. I., Hasan, R., Coutinho, H. D. M., Araújo, I. M., de Menezes, I. R. A., & Islam, M. T. (2023). Assessment of Quercetin Antiemetic Properties: In Vivo and In Silico Investigations on Receptor Binding Affinity and Synergistic Effects. *Plants*, 12(24), 4189.
<https://doi.org/10.3390/plants12244189>
- Cicili, A., Aligita, W., & Susilawati, E. (2022). A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 18(1), 13–25. <https://doi.org/10.20885/jif.vol18.iss1.art2>
- Claudine M., Williamson G., Morand C., Scalbert A. and Remesy C. (2005). Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans. I. Review of 97 Bioavailability Studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* Vol. 81 pages 230S-242S.
- Cortés-Cabrera, Á., Gil-Redondo, R., & Moro, S. (2020). Structural insights into GPCR–ligand interactions: Lessons from dopamine receptor structures. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1502. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01502>
- D’Andrea, G. (2015). Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*, 106, 256–271.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
- Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., et al. (2014). *Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 296–302.
- Dwiantini, F., Pamungkasari, E. P., & Adriani, R. B. (2024). Meta Analysis: Effect of Exclusive Breastfeeding on Child’s Development. *Journal of Maternal and Child Health*, 9(1), 47–61. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2024.09.01.05>
- Effendi, N., Saputri, N. airin, Purnomo, H., & Aminah. (2023). ADME-T dan. *Media Farmasi*, 19(1), 10.
- Ene, C.B., Chukwunonso A.O., Paschal U.C., Celestine O.A., Matthew J.O., Francis U.A., Etim B.D.C.N., Anyaehie B.U. 2017. The effect of Allium Sativum (Garlic) on Pregnancy, Fetal Weights, and Some Hematological Parameters in Albino Rats. *Journal of Medical Science and Clinical Research; an official publication of IGM publication*.
- Ekambaram, G. (2023). Effect of Allium sativum consumption for breast feeding

- among postnatal Indian mothers. *Bioinformation*, 19(6), 698–702. <https://doi.org/10.6026/97320630019698>
- Ene, S. K., Hadi, S. P. I., & Kusumawardani, L. A. (2022). Pengaruh Terapi Akupresur terhadap Peningkatan Produksi Asi pada Ibu Post Partum: Systematic Literature Review. *Malahayati Nursing Journal*, 4(8), 2070–2087. <https://doi.org/10.33024/mnj.v4i8.6425>
- Fadil, H. K., & Sheikh Yousef, K. M. (2021). Effect of garlic and ginger extracts on the levels of glucose and Peptide-c in diabetic mice. *Journal of Agricultural, Environmental and Veterinary Sciences*, 5(4), 119–105. <https://doi.org/10.26389/AJSRP.L010721>
- Fajar, E., & Bimo, R. H. (2022). Potensi rekayasa genetik bawang putih terhadap kandungan senyawa komponen bioaktif. *Pangan*, 31(2), 167–190.
- Febri F.A., Tiara C.M.P., Anis F.K., dan Anjas W. (2023). Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas pada Kandungan Fenolik Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Menggunakan In Silico pkCSM dan Protox II, *Jurnal Bina Cipta Husada Vol. XIX, No. I*.
- Foong, S. C., Tan, M. L., Foong, W. C., Marasco, L. A., Ho, J. J., & Ong, J. H. (2020). Oral galactagogues (natural therapies or drugs) for increasing breast milk production in mothers of non-hospitalised term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011505.pub2>
- Gaidhani, K. A., Harwalkar, M., Bhambere, D., & Nirgude, P. S. (2021). World Journal of Pharmaceutical research FORMULATION. *SJIF Journal*, 2(5), 1685–1703. <https://doi.org/10.20959/wjpr202317-29690>
- Ganesan, K., Mickymaray, S., Al Aboody, M. S., Alfaiz, F. A., Thatchinamoorthi, R., & Xu, B. (2020). Immunomodulatory and antineoplastic efficacy of common spices and their connection with phenolic antioxidants. *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 3(2), 15–31. <https://doi.org/10.31989/bchd.v3i2.687>
- Gayatri, M. (2021). Exclusive Breastfeeding Practice in Indonesia: A Population-Based Study. *Korean Journal of Family Medicine*, 42(5), 395–402. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0131>
- Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., et al. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 215–236.
- Gregerson, K. A. (2005). Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 80(4), 1703–1726. <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>

- Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70–83.
- Guyton AC, Hall JE. 2021. *Textbook of Medical Physiology*. 14th Edition. Philadelphia: Elsevier.
- Habibi, A. I., Firmansyah, R. A., & Setyawati, S. M. (2018). Skrining fitokimia ekstrak n-Heksan korteks batang salam (*Syzygium polyanthum*). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(1), 1–4.
- Handayany, G. N. (2020). *Manajemen Farmasi: Interaksi Pengobatan Dalam Kasus Infeksi*.
- Hardiansi, F., Afriliana, D., Munteira, A., & Wijayanti, E. D. (2020). PERBANDINGAN KADAR FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIMIKROBA RIMPANG JERINGAU (*Acorus calamus*) SEGAR DAN TERFERMENTASI. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 3(1), 16. <https://doi.org/10.35799/pmj.3.1.2020.28959>
- Hardodianto, R., Putra, P., Widyaningrum, I., & Fadli, M. Z. (2021). Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etil Asetat Rimpang Jahe Merah dan Lengkuas Merah. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)*, 1, 1–8.
- Haryanti, S., Sholikhah, I. Y. M., & Widiyastuti, Y. (2019). Efek Sinergis Kombinasi Ekstrak Etanolik Kayu Secang dan Rimpang Lempuyang pada Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.22435/jki.v9i1.324>
- Hasan, H., Chasanah, N., Deniyait, Kustiawan, P. M., Salampe, M., Krisnawati, M., Burhan, H. T., Asmah, N., Arisanty, D., Ghozaly, M. R., Rita, R. S., & Maliza, R. (2024). *Fitoterapi*.
- Hassiotou F, Geddes DT. 2013. Anatomy of the Human Mammary Gland: Current Status of Knowledge. *Clinical Anatomy*, 26(1):29–48.
- Hossen, M. S., Uddin, M. S., Rahman, M. M., & Rahman, M. A. (2023). Molecular docking and dynamics simulation of flavonoids targeting dopamine receptors: Implications for neuroprotective and endocrine modulation. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1134212. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1134212>
- Hutasuhut, D. A., Aspriyanto, D., & Krishnawan Firdaus, I. W. A. (2022). Uji FITOKIMIA KUALITATIF DAN KUANTITATIF EKSTRAK KULIT BUAH RAMBAI (*Baccaurea Motleyana*) KONSENTRASI 100%. *Dentin*, 6(2), 97–102. <https://doi.org/10.20527/dentin.v6i2.6394>
- Idris,H. & Dea, W.A. (2023). The Practice of Exclusive Breastfeeding by Region

in Indonesia. *Elsivier: Public Health Vol. 217, Pages 181-189.*

- Imam, H., Riaz, Z., Azhar, M., Sofi, G., & Hussain, A. (2013). Sweet flag (*Acorus calamus* Linn.): An incredible medicinal herb. *International Journal of Green Pharmacy*, 7(4), 288–296. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.122053>
- Idris,H. & Dea, W.A. (2023). The Practice of Exclusive Breasfeeding by Region in Indonesia. *Elsivier: Public Health Vol. 217, Pages 181-189.*
- Indrawan., Indi Y., Nancy D.Y., Arry. (2013). Penapisam Virtual Interaksi Senyawa Fenolik dan Amin Biogenis dengan Reseptor Dopamin D2 secara In Silico. Scientific Repository IPB University.
- Intan PR, Alegantina S, Isnawati A, Yunarto N, Ekawasti F, Rinendyaputri R, Sunarno S, Sani Y, Mariya SS, Handharyani E. Effects of a blend extract of *Sauropus androgynus*, *Moringa oleifera*, and *Coleus amboinicus* on milk production in lactating rats. *Open Vet J.* 2024 Dec;14(12):3630-3639. doi: 10.5455/OVJ.2024.v14.i12.44. Epub 2024 Dec 31. PMID: 39927372; PMCID: PMC11799640.
- Islam,A.F., Eny, A.W., Andi.H.E.D., Dwi.A. (2023). Efektivitas Ektrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Penyembuhan Influenza dan Batuk. *Fakumi Medical Journal Vol. 3, No. 12.*
- Isnaini, I., Biworo, A., Khatimah, H., Gufron, K. M., & Puteri, S. R. (2021). Antibacterial and Antifungal Activity of Galam (*Melaleuca cajuputi* subsp. *Cumingiana* (Turcz.) Barlow) Extract against *E. coli* bacteria and *C. albicans* fungi. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.19184/ams.v7i2.23467>
- Isrianto, P. L., & Tania, P. O. A. (2019). ANTIOXIDANT ACTIVITY IN COMBINATION EXTRACT OF *Acorus calamus* L. (DLINGU) AND *Allium sativum* (GARLIC). *International Journal of Applied Biology*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20956/ijab.v3i1.5471>
- Istiqomah, A., Kedokteran, F., Sriwijaya, U., Selatan, S., Ali, Z., Trial, P., Istiqomah, A., Ali, Z., & Saleh, I. (2022). *Effectiveness of Garlic Extract (Allium sativum) to Reduce Level of Malondialdehyde Serum and Improve Quality of Life in Patients with Chronic Hemodialysis : A Randomized Double-Blind Placebo- Controlled Trial Effectiveness of Garlic Extract (Allium sa.* 9(4). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v9i4.1022>
- Jannah, A. (2015). Uji Toksisitas Fraksi Polar dan Non Polar Eekstrak Rimpang Dringo (*Acorus calamus* L.) terhadap *Hypothenemus hampei* (Ferr.). *Skripsi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember.*
- Joo, K., Lee, J., Lee, J. (2012). Methods for Accurate Homology Modeling by Global Optimization. In: Orry, A., Abagyan, R. (eds) Homology Modeling.

Methods in Molecular Biology, vol 857. Humana Press.
https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6_7

- Kanani HG, Nobahar Z, Kakoolaki S, Jafarian H. Effect of ginger- and garlic-supplemented diet on growth performance, some hematological parameters and immune responses in juvenile *Huso huso*. *Fish Physiol Biochem*. 2014 Apr;40(2):481-90. doi: 10.1007/s10695-013-9859-6. PMID: 24122196.
- Karo, D. B., & Mufdlilah, M. (2023). The Effectiveness of Galactagogue Content on Breast Milk Production: A Scoping Review. *Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 8(4), 1846–1858. <https://doi.org/10.30604/jika.v8i4.2381>
- Kawabata, K., Yoshichika K., Junji T. (2010). Suppressive Effect of Quercetin on Acute Stress-induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response in Wistar Rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry Vol.21, Pages 374-380*.
- Kelleher SL, Burkinshaw S, Kuyooro SE. Polyphenols and Lactation: Molecular Evidence to Support the Use of Botanical Galactagogues. *Mol Nutr Food Res*. 2024 May;68(9):e2300703. doi: 10.1002/mnfr.202300703. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38676329.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Khan, A., Ahmad, M., Sultan, A., Khan, R., Raza, J., Ul Abidin, S. Z., Khan, S., Zafar, M., Uddin, M. N., & Kazi, M. (2024). Herbal Spices as Food and Medicine: Microscopic Authentication of Commercial Herbal Spices. *Plants*, 13(8), 1–26. <https://doi.org/10.3390/plants13081067>
- Khorshed Alam, M., Obydul Hoq, M., & Shahab Uddin, M. (2016). Medicinal plant *Allium sativum* = A Review. ~ 72 ~ *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(6), 72–79.
- Khotimah, K., As Satillah, S., Fitriani, V., Miranti, M., Maulida, M., Hasmalena, H., Pagarwati, L. D. A., & Zulaiha, D. (2024). Analisis Manfaat Pemberian Asi Eksklusif Bagi Ibu Menyusui dan Perkembangan Anak. *PAUDIA : Jurnal Penelitian Dalam Bidang Pendidikan Anak Usia Dini*, 13(2), 254–266. <https://doi.org/10.26877/paudia.v13i2.505>
- Kirsch, P., Kunadia, J., Shah, S., & Agrawal, N. (2022). Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Frontiers in Endocrinology*, 13(September). <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1002320>
- Kristiananda, D., Allo, J. L., Widayrahma, V. A., Lusiana, L., Noverita, J. M., Octa Riswanto, F. D., & Setyaningsih, D. (2022). AKTIVITAS BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) SEBAGAI AGEN ANTIBAKTERI. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 19(1), 46.

<https://doi.org/10.31942/jiffk.v19i1.6683>

- Kusuma, F.A. (2021). Uji Toksisitas dan Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder pada Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L.) Hasil Ekstraksi Ultrasonik Variasi Pelarut. *Skripsi*. UIN Malulana Malik Ibrahim Malang.
- Kolnikaj TS MD, Madalina M MD, Rezvan S MD, and Marta K MD. Pharmacological Causes of Hyperprolactinemia. 2024. *National Center for Biotechnology Informtion*.
- Lam, K. Y., Chen, J., Lam, C. T. W., et al. (2016). Neuroprotective effects of alpha-asarone and beta-asarone. *Neurochemistry International*, 97, 102–111.
- Lamsari, L., Taurhesia, S., & Djamil, R. (2023). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Krim Kombinasi Ekstrak Biji Kopi Hijau (*Coffea canephora* var Robusta) dan Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis* (L.)). *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*, 10(2), 99–107. <https://doi.org/10.33508/jfst.v10i2.5082>
- Latif, A. R., & Damayanti, R. (2024). Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kelor Terhadap Produksi Asi: Literatur Review. *KOLONI: Jurnal Multidisiplin Ilmu*, 3(3), 2828–6863.
- Li, K. S., & Wah, C. S. (2017). Antioxidant and antibacterial activity of *Acorus calamus*. L leaf and rhizome extracts. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 13(4), 144. <https://doi.org/10.22146/ijcn.17937>
- Li Y, Yao J, Han C, et al. 2016. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3):167.
- Liana Alin. (2021). Survei Pangan Nabati Berpotensi sebagai Galaktogogum. *Jurnal UIN Alauddin*, November, 402–405. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Lin J., Diana C.S, Sonia M.F.M., Jinghai J.X., Robert J.P., and Steven M.W. (2003). The Role of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity in Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry Vol.3, Issues 10, pages 1125-1154*. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026033452096>
- Lin M, Wang N, Yao B, Zhong Y, Lin Y, You T. (2018). Quercetin improves postpartum hypogalactia in milk-deficient mice via stimulating prolactin production in pituitary gland. *Phytother Res*. 2018 Aug;32(8):1511-1520. doi: 10.1002/ptr.6079. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29671937.
- Lutfiani, L., & Nasrulloh, N. (2023). Total Flavonoid and Antioxidant Activity of Food Bar Torbangun – Katuk on The Effectiveness of Breast Milk Production. *Amerta Nutrition*, 7(1), 88–97. <https://doi.org/10.20473/amnt.v7i1.2023.88-97>

- Makatita, F. A., Wardhani, R., & Nuraini. (2020). Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. *Jurnal ABDI*, 2(1), 59–67.
- Malikhana, A., Yuniastuti, A., Susanti, R., & Nugrahaningsih, W. (2021). STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA BIOAKTIF GEMBILI (*Dioscorea esculenta*) SEBAGAI LIGAN PADA RESEPTOR G6PD DAN PTPN1. *Prosiding Semnas Biologi Ke-9*, 244–249. <http://www.swisstargetprediction.ch/>.
- Manggala, A. F., Putri, R. A., Aliyah, S. H., Patimah, A. N. H., Ningrum, W. M., & Purnamasari, K. D. (2024). A Literature Review : Penggunaan Daun Katuk (*Sauropus Androgynus*) Untuk Meningkatkan Pemberian Asi. *Journal of Midwifery and Public Health*, 4(2), 62. <https://doi.org/10.25157/jmph.v4i2.16182>
- Masula, M., Khairudin, M., & Ibrahim, A. (2018). Evaluation of binding affinity in molecular docking: Understanding ligand–receptor stability. *Computational Biology Journal*, 22(3), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.cbj.2018.05.004>
- Mathiyalagan, S., Thangaraj, B., Kim, D. H., & Yang, D. C. (2020). Stability comparison of quercetin and its metal complexes: implications for biological activity. *Molecules*, 25 (5), 1201. <https://doi.org/10.3390/molecules25051201>
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., et al. (2018). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: An update. *EXCLI Journal*, 17, 1163–1191.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. 2016. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th Edition. Philadelphia: Elsevier.
- Meriem, S., Armita, D., Alir, R. F., & Masriany, M. (2021). KARAKTER MORFOLOGI DAN FISIOLOGI PERKECAMBAHAN UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) PADA PENYIMPANAN SUHU RENDAH. *Teknosains: Media Informasi Sains Dan Teknologi*, 15(2), 221. <https://doi.org/10.24252/teknosains.v15i2.19992>
- Meyer, E. A., Castellano, R. K., & Diederich, F. (2021). Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(14), 7528–7551. <https://doi.org/10.1002/anie.202004352>
- Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., & Agil, M. (2021). Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen? (ER-?) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains Dan*

- Kesehatan*, 3(4), 512–519. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i4.640>
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2012). Treatments for schizophrenia: A critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1206–1227.
- Moulia, M. N., Syarief, R., Iriani, E. S., Kusumaningrum, H. D., & Suyatma, N. E. (2018). Antimikroba Ekstrak Bawang Putih Antimikroba Ekstrak Bawang Putih Antimicrobial of Garlic Extract. *Jurnal Pangan*, 27(1), 55–66.
- Muchtaromah, B., Lailiyah, A. Q. A., Aini, S., & Sharmin, T. (2020). *Effect of Allium sativum , Curcuma mangga and Acorus calamus Combination on the Uterus and Hormonal Profile in Rat Induced by Cisplatin ABSTRACT : 13(November), 5438–5442. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00949.X>*
- Nag, A., Paul, S., Banerjee, R., & Kundu, R. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Nguyen, M. H., Pham, T. T., & Le, T. N. (2023). RP-HPLC-based flavonoid profiling accompanied with multivariate analysis for the characterization of plant extracts. *Plants*, 12 (18), 3255. <https://doi.org/10.3390/plants12183255>
- Noviyanti, I. (2021). *Makna Pasangan Mulia: Analisis terhadap Lafal Zauj Karim dalam Surah Al-Syu'ara' Ayat 7*. Jakarta: Program Studi Ilmu Al-Qur'an dan Tafsir Fakultas Ushuluddin UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Obach, R. S., Lombardo, F., & Waters, N. J. (2008). Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 36(7), 1385–1405.
- Olennikov, D. N., Kashchenko, N. I., & Chirikova, N. K. (2014). Chelating activity of flavonoids and plant extracts. *Molecules*, 19 (12), 18202–18222. <https://doi.org/10.3390/molecules191218202>
- Patel, S., Dhingra, V., & Sharma, A. (2023). Molecular docking and pharmacological validation of Acorus calamus constituents as prolactin-enhancing agents. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1178932. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1178932>
- Permata, D. A., Nurseta, T., & Ariani, N. (2024). Therapeutic Effects of Garlic (*Allium Sativum*) Compounds from Different Pretreatment Processes on

- Women's Reproductive Health: A Narrative Review. *Jurnal Info Kesehatan*, 22(3), 521–531. <https://doi.org/10.31965/infokes.vol22.iss3.1610>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Pramod, K., Ansari, S. H., & Ali, J. (2010). Eugenol: A natural compound with versatile pharmacological actions. *Natural Product Communications*, 5(12), 1999–2006.
- Prasathkumar, M., Anisha, S., Dhriya, C., Becky, R., & Sadhasivam, S. (2021). Therapeutic and pharmacological efficacy of selective Indian medicinal plants – A review. *Phytomedicine Plus*, 1(2), 100029. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100029>
- Prasiska Wulandari, R., Gabriel, K., Aulia Nurdin, H., Hanna F. Pakhrul, D., Salmandhiya Harits, S., Prameswari, N., Puteri Agustina Pribadi, A., & Lia Aulifa, D. (2023). Indonesian Journal of Chemical Science In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 216–228. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Prastiyani, L. M. M., & Nuryanto, N. (2019). Hubungan Antara Asupan Protein Dan Kadar Protein Air Susu Ibu. *Journal of Nutrition College*, 8(4), 246–253. <https://doi.org/10.14710/jnc.v8i4.25838>
- Pratika Viogenta, Wahidah, L. K., & Saputri, I. H. (2017). Fraksi etanol rimpang jeringau (*Acorus calamus* L.) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Ethanol. *Jurnal Farmasi Lampung*, 6(2), 46–55.
- Prayoga, D. G. E., Nocianitri, K. A., & Puspawati, N. N. (2019). Identifikasi Senyawa Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kasar Daun Pepe. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 8(2), 111. <https://doi.org/10.24843/itepa.2019.v08.i02.p01>
- Punam V. wankhade, Vinayak A. Katekar, & Swati Deshmukh. (2023). A review: Ethanopharmacological review of native traditional medicinal plants as a memory booster. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 231–244. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.25.1.0422>
- Puspita, P. J., Liliyani, N. P. P., & Ambarsari, L. (2022). Potential of Active Compounds in Leaves, Seeds, and Peel of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as In Silico Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 73–87. <https://doi.org/10.29244/cb.9.2.3>
- Putri, W. E., & Anung Anindhita, M. (2022). Optimization of cardamom fruit ethanol extract gel with combination of HPMC and Sodium Alginate as the

gelling agent using Simplex Lattice Design Optimasi formula gel ekstrak etanol buah kapulaga dengan kombinasi gelling agent HPMC dan Natrium Alginat men. *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy) Special Edition*, 2022, 107–120. <http://journal.uui.ac.id/index.php/JIF>

- Rahman, M. M., Islam, M. R., & Hasan, M. R. (2023). Kaempferol as a potential dopamine receptor modulator: Computational and pharmacological insights. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1198724. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1198724>
- Rahmi, Z., Harahap, D., & Sari, S. (2019). *The Effect Of Giving White Pure Ethanol Extract (Allium sativum) On The Growth Of Aeromonas hydrophyla Bacteria In Goldfish (Cypirinus carpio) cultivation*. 13(2), 159–165.
- Rajput SB, Tonge MB, Karuppayil SM. An overview on traditional uses and pharmacological profile of Acorus calamus Linn. (Sweet flag) and other Acorus species. *Phytomedicine*. 2014 Feb 15;21(3):268-76. doi: 10.1016/j.phymed.2013.09.020. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24200497.
- Ravindranath, P. A., Forli, S., Goodsell, D. S., Olson, A. J., & Sanner, M. F. (2023). Strength and nature of hydrogen bonding in protein–ligand complexes. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(2), 459–471. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01392>
- Riana, H. (2024). *Pentingnya Pemberian ASI Eksklusif Bagi Bayi di Posyandu Kelurahan Ulunggolaka*. 2(6), 89–99.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. 1997. Antioxidant Properties of Phenolic Compounds. *Trends in Plant Science*, 2(4):152–159.
- Rusmana, K.A.D. (2024). Konsep Chilfree dalam Pandangan Islam (Telaah Q.S. Luqman Ayat 14 dengan Pendekatan Ma’na Cum Maghza). *Skripsi*. Fakultas Ushuluddin Adab dan Dakwah Institut Agama Islam Negeri (IAIN) Ponorogo.
- Sa, N., Mardianingrum, R., Rezeki, S., & Endah, N. (2024). *Desain dan Studi In Silico Senyawa Daun Kelor (Moringa oleifera) sebagai Kandidat Antimikroba terhadap Staphylococcus aureus Design and In Silico Study of Moringa Leaf (Moringa oleifera) Compounds as an Antibacterial Candidate Against Staphylococcus*. 9(2), 72–82. <https://doi.org/10.18860/jip.v9i2.29099>
- Sa, R., & Hemalatha, G. (2021). *A study to assess the effect of garlic preparation intake in promotion of breastfeeding among postnatal mothers in a selected rural community area at Mangalore*. 7(5), 1–3.

- Saepudin, S., Dewi, L., & Nurmalasari, R. (2024). *Skrining Fitokimia dari Tiga Tanaman Famili Asteraceae dengan Berbagai Pereaksi Kimia*. 13(3), 333–347.
- Salman, Firawati, Deni S., Nuradi, Muzayyidah, Samsidar U., Rima P. S., Linggom K., Rani A., Girly R.F., Deniyati, Fika N.R., Monik K., Nidaul H., Rozi A., Rahmadhani T.A. (2024). FARMAKOKINETIKA. Purbalingga: EUREKA Media Aksara.
- Salsabila, Q., & Busman, H. (2021). *Pendahuluan Metode Hasil dan Pembahasan*. 10, 41–47.
- Sharma, T., Pandey, B., Shrestha, B. K., Koju, G. M., Thusa, R., & Karki, N. (2020). Phytochemical Screening of Medicinal Plants and Study of the Effect of Phytoconstituents in Seed Germination. *Tribhuvan University Journal*, 35(2), 1–11. <https://doi.org/10.3126/tuj.v35i2.36183>
- Singh, S. P., Mukadam, S. S., & Bisht, A. (2024). An extensive investigation into the bioactive component of breast milk, lactation, and clinical application of Galactagogues: A review. *The Journal of Phytopharmacology*, 13(2), 114–121. <https://doi.org/10.31254/phyto.2024.13205>
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2016). *Computational methods in drug discovery*. *Pharmacological Reviews*, 68(1), 159–196. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011163>
- Speisky, H., Shahidi, F., Costa de Camargo, A., & Fuentes, J. (2022). Revisiting the oxidation of flavonoids: Loss, conservation or enhancement of their antioxidant properties. *Antioxidants*, 11(8), 1336. <https://doi.org/10.3390/antiox11081336>
- Stahl SM. 2013. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stavělíková, H. (2008). Morphological characteristics of garlic (*Allium sativum* L.) genetic resources collection - Information. *Horticultural Science*, 35(3), 130–135. <https://doi.org/10.17221/661-hortsci>
- Suandy., Ratu M.R.J., Linda C. (2025). Efektifitas Ekstrak Bawang Putih Tunggal terhadap Kadar Gula Darah, HBA1C dan Histopatologi Pankreas *Rattus norvrgicus* Dislipidemia. *Jurnal Ners Vol.9 No.4 Hlm*. 7035-7044.
- Subositi, D. (2015). Keragaman genetik dringo (*Acorus calamus* L .). *Buletin Kebun Raya*, 18(2), 125–134.
- Suguna, L., Ganeshkumar, M., Iyappan, K., Gayathri, V., Ponrasu, T.,

- Madhukumar, K., & Sangeethapriya, V. (2014). Efficacy of *Acorus calamus* on collagen maturation on full thickness cutaneous wounds in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 10(38), 299. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.133283>
- Suryandari ,M., Galuh,G.K, Ade, F. (2022). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Bawang Putih (*Allium sativum*). *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional Vol. 2, No. 2*. Sutejo, W. P., Purwanti, N. U., & Susanti, R. (2022). Ekstrak Jeringau Merah (*Acorus* sp) Sebagai Antibakteri Dan Antijamur Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Dan *Malassezia furfur*. *Jurnal Kesehatan Khatulistiwa*, 8(2), 31. <https://doi.org/10.26418/jurkeswa.v8i2.56356>
- Suryandari ,M., Galuh,G.K, Ade, F. (2022). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Bawang Putih (*Allium sativum*). *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional Vol. 2, No. 2*.
- Sya'diyah, S., Waris, R., & Najib, A. (2016). UPAYA ISOLASI β -ASARONE PADA EKSTRAK n-HEKSAN RIMPANG DRINGO (*Acorus calamus* L.) ASAL KABUPATEN PINRANG. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 1(1), 6–13. <https://doi.org/10.33096/jffi.v1i1.194>
- Syafrizayanti S., Adetya P., Marniati S., dan Arif J.K. (2023). Simulasi Inhibisi Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Bioaktif Mikroalga *Spirulina platensis*. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, Vol. 19(2) hal.223-233.
- Tabares, F. P., Jaramillo, J. V. B., & Ruiz-Cortés, Z. T. (2014). Pharmacological Overview of Galactogogues. *Veterinary Medicine International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/602894>
- Tain, Y.-L., Hou, C.-Y., Chang-Chien, G.-P., Lin, S., & Hsu, C.-N. (2022). Perinatal Garlic Oil Supplementation Averts Rat Offspring Hypertension Programmed by Maternal Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 14(21), 4624. <https://doi.org/10.3390/nu14214624>
- Terhadap, S. L., Streptococcus, B., Dan, P., & Aeruginosa, P. (2019). *Journal of Vocational Health Studies AGAINST STREPTOCOCCUS PYOGENES AND PSEUDOMONAS*. 03, 72–77. <https://doi.org/10.20473/jvhs.V3I2.2019.72>
- Timilsina, R., Tandukar, P., & Pathak, I. (2022). Biological and Chemical Studies of Essential Oil and Extracts of Rhizome of *Acorus calamus* Linn. *Journal of Nepal Chemical Society*, 43(1), 35–42. <https://doi.org/10.3126/jncs.v43i1.46962>
- Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Plasma clearance. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004 Dec;27(6):415-25. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00605.x. PMID: 15601437.

- Triandini, I. G. A. A. H., Gumangsari, N. M. G., & Wangiyana, I. G. A. S. (2022). Penggalian Potensi Galaktagog Herbal Dalam Meningkatkan Capaian ASI Eksklusif Sebagai Indikator Prioritas SSDs Untuk Mewujudkan Generasi Emas di Kota Mataram. *Seminar Nasional Publikasi Hasi-Hasil Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat UNIMUS*, 873–881.
- Truong, D. H., Nguyen, D. H., Ta, N. T. A., et al. (2019). *Evaluation of the use of different solvents for phytochemical constituents, antioxidants, and in vitro anti-inflammatory activities of Severinia buxifolia*. *Journal of Food Quality*, 2019, 8178294.
- Tsopmo, A. (2018). Phytochemicals in human milk and their potential antioxidative protection. *Antioxidants*, 7(2). <https://doi.org/10.3390/antiox7020032>
- Tsuzuki, S., & Lüthi, H. P. (2021). The nature and strength of π -anion interactions: A quantum chemical perspective. *Journal of Physical Chemistry A*, 125(15), 3142–3151. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c00984>
- UNICEF. (2023). Global breastfeeding scorecard 2023. Rates of breastfeeding increase around the world through improved protection and support. <https://www.unicef.org/documents/global-breastfeeding-scorecard-2023>
- Van de Waterbeemd, H., Gifford, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?. *Nat Rev Drug Discov* 2, 192–204 (2003). <https://doi.org/10.1038/nrd1032>
- Veber D.F., Stephen R.J., Hung Yuan C., Brian R.S., Keith W.W., and Kenneth D.K., (2002). Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Vifta, R. L., Rahayu, R. T., & Luhurningtyas, F. P. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Buah Parijoto (*Medinilla Speciosa*) dan Rimpang Jahe Merah (*Zingiber Oficinale*) dengan Metode ABTS (2,2-Azinobis (3-Etilbenzotiazolin)-6-Asam Sulfonat). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 8(3), 197–201.
- Villa.C.H., Aaron C.A., Samir M., Vladimir M. (2016). Red Bloods Cells: Supercarriers for Drugs, Biologicals, and Nanoparticles and Inspiration for Advanced Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 106, Part A, Pages 88-103. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.02.007>
- Wang, N., Wang, H., Li, L., & Li, Y. (2018). β -Asarone and its pharmacological activities in neurological disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 172–179.

- WHO. (2023). *Mothers need more support amid decline in Indonesia's breastfeeding rates*. UNICEF and WHO appeal for better workplace provisions during World Breastfeeding Week.
- Widyastuti, R., Ratnawati, G., & Saryanto. (2019). PENGGUNAAN TUMBUHAN JERANGO (*Acorus calamus*) UNTUK PENGOBATAN BERBAGAI PENYAKIT PADA DELAPAN ETNIS DI PROVINSI ACEH. *Media Konservasi*, 24(1), 11–19.
- Williamson EM. 2001. Synergy and Other Interactions in Phytomedicines. *Phytomedicine*, 8(5):401–409.
- Winata, G. M., Hardinsyah, H., Marliyati, S. A., Rimbawan, R., & Andrianto, D. (2024). a Narrative Review of Known Plants Which Have Potential Benefits As Natural Galactagogues in Indonesia. *Media Gizi Indonesia*, 19(1), 57–72. <https://doi.org/10.20473/mgi.v19i1.57-72>
- Wulandari, narastri, Sugihantoro, H., inayatilah, fidiah rizkiah, Dwi atmaja, R. ramadhani, eka budiastutie, M. nindyasti, & Wardhani, W. kusuma. (2020). Gambaran Penggunaan Galaktagog (Obat Kimia Dan Herbal) Pada Ibu Menyusui Di Kota Malang. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 005(02), 85–90. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2020.005.02.3>
- Yuan J, Raza W, Huang Q, Shen Q. Quantification of the antifungal lipopeptide iturin A by high performance liquid chromatography coupled with aqueous two-phase extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011 Sep 15;879(26):2746-50. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.07.041. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21872538.
- Yuniartis, P. (2023). Penggunaan Galaktogog Alami Pada ibu Nifas. *Journal of Midwifery Science and Women's Health*, 3(2), 78–86. <https://doi.org/10.36082/jmswh.v3i2.1084>
- Yunita Hess, A., Zhahira Ramadhani, S., Nurfadila Andhryanti, R., Zhafirah, N., Oktavian Muljono, F., Muhammad Fardhan, F., & Novitasari, D. (2024). Indonesian Journal of Chemical Science In Silico Study of Bioactive Compounds in Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) toward Angiotensin Converting Enzyme (ACE) as target for hypertension. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 13(3), 208–219. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Zafar, I., Imtiaz, S., kanwal, F., Abbas, Z., Azmat, M., Unar, A., Khan, A. A., Alanazi, A. M., Nazir, S., & ul Ain, Q. (2024). In silico and in vitro study of bioactive compounds from *Allium sativum* with PTEN: A novel target and promising source for cancer diagnostic potentials. *Journal of King Saud University - Science*, 36(8), 103281. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2024.103281>

- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141.
- Zhang, L., Wang, D., Yang, C., & Wang, X. (2017). Pharmacokinetic properties and biological activities of asarone compounds: A review. *Fitoterapia*, 119, 41–52.
- Zhao, Y., Li, J., Cao, G., Zhao, D., Li, G., Zhang, H., & Yan, M. (2023). Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus L.* Genus: A Review. *Molecules*, 28(20). <https://doi.org/10.3390/molecules28207117>
- Zulkefli, A. F., Bt Hj Idrus, R., & Hamid, A. A. (2020). *Nigella sativa* as a Galactagogue: A Systematic Review. *Sains Malaysiana*, 49(7), 1719–1727. <https://doi.org/10.17576/jsm-2020-4907-22>
- Zuppa, A. A., Sindico, P., Orchi, C., Carducci, C., Cardiello, V., Romagnoli, C., & Catenazzi, P. (2010). Safety and efficacy of galactogogues: Substances that induce, maintain and increase breast milk production. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 162–174. <https://doi.org/10.18433/j3ds3r>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji Fitokimia Ekstrak Tunggal Bawang Putih dan Ekstrak Kombinasi Dringo dan Bawang Putih dengan Metode HPLC

1. Preparasi Sampel

Dringo (<i>Acorus calamus</i>)	Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)
PROSEDUR 1. Pengambilan sampel Dringo (Acorus calamus) dilakukan dengan cara memotong-motong menjadi bagian-bagian kecil (sekitar 1 cm) dan dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 2. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 3. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 4. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 5. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 6. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 7. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 8. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 9. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 10. Sampel Dringo (Acorus calamus) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan.	PROSEDUR 1. Pengambilan sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) dilakukan dengan cara memotong-motong menjadi bagian-bagian kecil (sekitar 1 cm) dan dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 2. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 3. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 4. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 5. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 6. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 7. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 8. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 9. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan. 10. Sampel Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>) kemudian dituangkan ke dalam wadah yang telah disediakan.

2. Hasil Pengeringan Sampel dan Ekstraksi

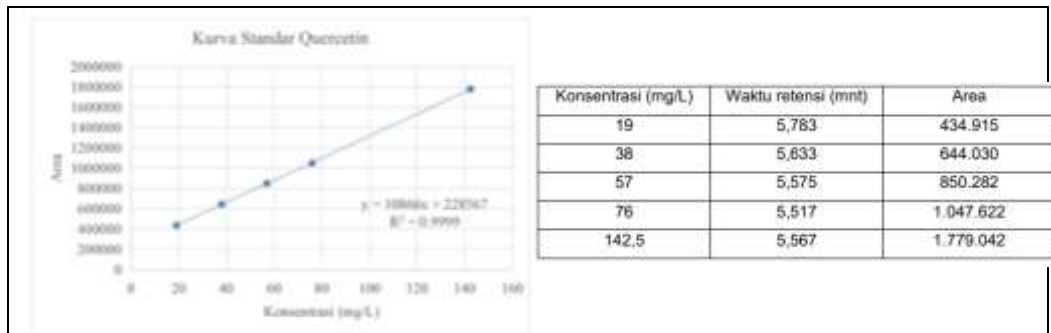
Dringo (<i>Acorus calamus</i>)			Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>)		
3. Hasil			3. Hasil		
No.	Parameter	Hasil	No.	Parameter	Hasil
1	Proses		1	Proses	
	a. Metode	Maserasi		a. Metode	Maserasi
	b. Jumlah perlakuan	1 Kali		b. Jumlah perlakuan	1 Kali
	c. Pelarut	Etanol 70%		c. Pelarut	Etanol 70%
	d. Jumlah pelarut	1.140 mL		d. Jumlah pelarut	1.270 mL
	e. Waktu evaporasi	1jam 10 menit		e. Waktu evaporasi	1 jam 24 menit
2	Hasil		2	Hasil	
	a. Berat	28,1 gram		a. Berat	72,5 gram
	b. Rendemen	24,6 %		b. Rendemen	57,1 %

3. Metode Uji HPLC

Metode Analisa

Analisa sample dilakukan menggunakan HPLC atau High Performance Liquid Chromatography (Jasco) dilengkapi dengan pompa (PU-2089 Plus, Jasco) dan detektor UV/Vis (UV-2077 Plus, Jasco). Kolom yang digunakan adalah kolom Surf C-18 100A 5µm 250x4.6mm (ImChem). Mobile phase yang digunakan adalah metanol - 0,2% asam fosfat (65 : 35, v/v). Setiap mobile phase yang dibuat difiltrasi dengan membran filter hidrofilik 0,45 µm (Labfil) dan disonikasi untuk menghilangkan gas terlarut. Pelarut yang digunakan adalah metanol (HPLC Grade, Fisher). Standar yang digunakan adalah Quercetin (HPLC ≥95%, Sigma Aldrich). Setiap sample difilter dengan membran PVDF 0,22 µm sebelum injeksi. Flow rate adalah 1 mL/menit; Volume sample yang diinjeksikan sebesar 10µL; Panjang gelombang deteksi adalah 250 nm.

4. Kurva Standar Quercetin



Kurva standar quercetin menggambarkan hubungan linear antara konsentrasi quercetin (mg/L) pada sumbu-x dan luas area puncak kromatogram pada sumbu-y. Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh persamaan regresi linear: $y = 10866x + 228567$, dengan koefisien determinasi (R^2) sebesar 0.9999. Analisis standar quercetin dilakukan pada lima variasi konsentrasi standar quercetin, yaitu 19 mg/L, 38 mg/L, 57 mg/L, 76 mg/L, dan 142,5 mg/L. Nilai waktu retensi (RT) yang diperoleh dengan rata-rata sekitar 5,6 menit. Nilai RT yang relatif konstan menunjukkan bahwa kondisi pemisahan pada kolom HPLC cukup stabil dan sistem memiliki reproduksibilitas yang baik. Artinya, metode HPLC yang digunakan memiliki akurasi dan presisi yang tinggi, serta dapat diandalkan untuk analisis kuantitatif quercetin dalam berbagai sampel.

5. Hasil Analisa Sampel

Hasil Analisa Sample

Nama sample	RT	Area (RT Quercetin)
Bawang Putih	5,750	828896
Bawang Putih + Dlingu	6,275	-

Catatan : Peak yang terdapat pada sample "Bawang Putih + Dlingu" memiliki waktu retensi yang berbeda dengan standar quercetin.

Nama Sample	Massa Sample (mg _s)	Konsentrasi Sample (mg _s /L)	Area	Konsentrasi Uji (mg _o /L)	Konsentrasi nyata (mg _o /g _s)
Bawang Putih	11,8	1180	828.896	55,2467	46,8192
Bawang Putih + Dlingu	12,3	1230	-	-	-

Catatan :

- Massa sample adalah massa sample yang ditimbang.
- Konsentrasi sample adalah hasil bagi dari massa sample dengan volume pelarut (10 ml).
- Konsentrasi uji adalah konsentrasi quercetin hasil HPLC yang terdapat dalam larutan sample, dihitung menggunakan kurva standar.
- Konsentrasi nyata adalah massa quercetin (mg) per gram sample.

$$\text{Konsentrasi nyata} \left(\frac{\text{mg}_o}{\text{g}_s} \right) = \frac{\text{Konsentrasi Uji} \left(\frac{\text{mg}_o}{\text{L}} \right)}{\text{Konsentrasi Sample} \left(\frac{\text{mg}_s}{\text{L}} \right)} \times \frac{1000 \text{ mg}_o}{1 \text{ g}_s}$$

6. Dokumentasi Uji HPLC



Proses Penimbangan Standar



Massa Sample Bawang Putih



Massa Sample Bawang Putih +
Dlingu



Alat HPLC



Proses Filtrasi Sample

Lampiran 2 Uji *In Siico*: *Docking* antara Reseptor Dopamin 6CM4 dengan Ligan Pembanding dan Ligan Uji

1. Grid Box



2. Hasil *docking* ligan pembanding dan ligan uji pada reseptor dopamin 6CM4

a. Risperidone (Native Ligand Reseptor Dopamin 6CM4)

Ligand	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Nativ_6cm4	-12.0	0	0.0	0.0
receptor_6_Nativ_6cm4	-11.3	1	1.948	2.438
receptor_6_Nativ_6cm4	-10.2	2	2.272	3.462
receptor_6_Nativ_6cm4	-10.1	3	3.054	4.467
receptor_6_Nativ_6cm4	-9.2	4	3.376	6.352
receptor_6_Nativ_6cm4	-6.2	5	4.328	7.683

b. Quercetin

Ligand	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Quercetin_6	-9.8	0	0.0	0.0
receptor_6_Quercetin_6	-8.3	1	6.762	11.72
receptor_6_Quercetin_6	-8.8	2	6.062	9.686
receptor_6_Quercetin_6	-7.9	3	6.382	10.883
receptor_6_Quercetin_6	-7.6	4	6.522	10.179
receptor_6_Quercetin_6	-7.7	5	7.206	11.46
receptor_6_Quercetin_6	-7.7	6	14.766	16.434
receptor_6_Quercetin_6	-7.6	7	14.828	16.183
receptor_6_Quercetin_6	-7.3	8	13.891	16.026

c. Kaempferol

receptor_6_Kaempferol_6	-6.2	0	0.0	0.0
receptor_6_Kaempferol_6	-6.6	1	1.793	2.866
receptor_6_Kaempferol_6	-6.1	2	6.966	11.472
receptor_6_Kaempferol_6	-6.0	3	6.5	10.326
receptor_6_Kaempferol_6	-7.9	4	5.572	6.895
receptor_6_Kaempferol_6	-7.9	5	6.142	9.884
receptor_6_Kaempferol_6	-7.8	6	6.117	10.406
receptor_6_Kaempferol_6	-7.8	7	4.756	7.076
receptor_6_Kaempferol_6	-7.6	8	2.846	8.822

d. Eugenol

Ligand	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Eugenol_6	-6.4	0	0.0	0.0
receptor_6_Eugenol_6	-4.3	1	2.582	4.646
receptor_6_Eugenol_6	-6.0	2	1.298	2.76
receptor_6_Eugenol_6	-5.8	3	1.807	4.794
receptor_6_Eugenol_6	-5.7	4	9.022	10.026
receptor_6_Eugenol_6	-6.6	5	3.422	6.903
receptor_6_Eugenol_6	-5.6	6	18.728	13.27
receptor_6_Eugenol_6	-5.6	7	2.946	5.63
receptor_6_Eugenol_6	-5.5	8	6.022	12.282

e. Alpha-asarone

Legend	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Alpha-asarone_8	-4.6	0	0.0	0.0
receptor_6_Alpha-asarone_8	-4.9	1	9.199	10.271
receptor_6_Alpha-asarone_8	-5.7	2	7.997	10.941
receptor_6_Alpha-asarone_8	-6.7	3	6.737	9.884
receptor_6_Alpha-asarone_8	-6.6	4	7.815	10.764
receptor_6_Alpha-asarone_8	-5.4	5	40.29	41.4
receptor_6_Alpha-asarone_8	-6.4	6	6.887	8.296
receptor_6_Alpha-asarone_8	-5.2	7	38.115	40.768
receptor_6_Alpha-asarone_8	-6.0	8	6.104	11.818

f. Beta-asarone

Legend	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Beta-asarone_8	-5.1	1	1.931	4.030
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.4	2	3.976	6.947
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.3	3	2.004	5.375
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.3	4	2.466	3.979
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.2	5	1.864	3.113
receptor_6_Beta-asarone_8	-5.3	6	5.152	8.176
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.1	7	45.759	47.204
receptor_6_Beta-asarone_8	-6.1	8	46.305	47.93

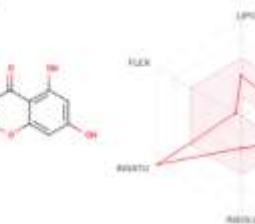
g. Alliin

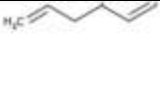
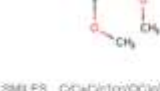
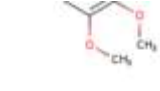
Legend	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Alliin_8	-4.7	0	0.0	0.0
receptor_6_Alliin_8	-4.5	1	2.929	4.34
receptor_6_Alliin_8	-4.3	2	8.002	9.496
receptor_6_Alliin_8	-4.3	3	3.931	5.174
receptor_6_Alliin_8	-4.2	4	47.522	48.221
receptor_6_Alliin_8	-4.1	5	3.242	4.558
receptor_6_Alliin_8	-4.1	6	47.113	47.989
receptor_6_Alliin_8	-4.1	7	1.737	1.946
receptor_6_Alliin_8	-4.0	8	17.857	18.595

h. Aliicin

Legend	Binding Affinity (scaled)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
receptor_6_Aliicin_8	-4.6	0	0.0	0.0
receptor_6_Aliicin_8	-4.4	1	1.946	3.072
receptor_6_Aliicin_8	-4.1	2	11.549	13.334
receptor_6_Aliicin_8	-4.1	3	11.076	12.456
receptor_6_Aliicin_8	-4.1	4	3.861	6.11
receptor_6_Aliicin_8	-4.0	5	11.402	13.03
receptor_6_Aliicin_8	-3.8	6	11.637	14.027
receptor_6_Aliicin_8	-3.7	7	38.647	38.484
receptor_6_Aliicin_8	-3.7	8	18.269	17.946

3. Hasil Prediksi *drug-likeness*

Risperidone	 SMILES: <chem>Fc1ccc2c(c1)nc(c2)C(=O)N(C)C(=O)C1=CC=C(C=C1)O(C)CCCC2</chem> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Physicochemical Properties</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Formula</td><td>C23H27FN4O2</td></tr> <tr><td>Molecular weight</td><td>410.48 g/mol</td></tr> <tr><td>Num. heavy atoms</td><td>30</td></tr> <tr><td>Num. atom. heavy atoms</td><td>18</td></tr> <tr><td>Fraction Csp3</td><td>0.52</td></tr> <tr><td>Num. rotatable bonds</td><td>4</td></tr> <tr><td>Num. H-bond acceptors</td><td>8</td></tr> <tr><td>Num. H-bond donors</td><td>0</td></tr> <tr><td>Molar Refractivity</td><td>117.71</td></tr> <tr><td>TPSA</td><td>84.10 Å²</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lipophilicity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Log P_{ow} (LOGP)</td><td>4.08</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (XLOGP3)</td><td>2.72</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (WLOGP)</td><td>3.83</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (MLOGP)</td><td>3.19</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (SILICOS-IT)</td><td>4.46</td></tr> <tr><td>Consensus Log P_{ow}</td><td>3.62</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tbody> <tr><td>Log S (SILICOS-IT)</td><td>-6.76</td></tr> <tr><td>Solubility</td><td>7.13e-05 mg/ml ; 1.74e-07 mol/l</td></tr> <tr><td>Class</td><td>Poorly soluble</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pharmacokinetics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>GI absorption</td><td>High</td></tr> <tr><td>BBB permeant</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>P-gp substrate</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP1A2 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP2C19 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP2C8 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP2D6 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP3A4 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Log K_p (skin permeation)</td><td>-6.87 cm/s</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Druglikeness</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Lipinski</td><td>Yes; 0 violation</td></tr> <tr><td>Ghose</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Veber</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Egan</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Muegge</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Bioavailability Score</td><td>0.55</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Medicinal Chemistry</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PAINS</td><td>0 alert</td></tr> <tr><td>Brenk</td><td>0 alert</td></tr> <tr><td>Leadlikeness</td><td>No; 1 violation: MW>350</td></tr> <tr><td>Synthetic accessibility</td><td>3.82</td></tr> </tbody> </table>	Physicochemical Properties		Formula	C23H27FN4O2	Molecular weight	410.48 g/mol	Num. heavy atoms	30	Num. atom. heavy atoms	18	Fraction Csp3	0.52	Num. rotatable bonds	4	Num. H-bond acceptors	8	Num. H-bond donors	0	Molar Refractivity	117.71	TPSA	84.10 Å²	Lipophilicity		Log P _{ow} (LOGP)	4.08	Log P _{ow} (XLOGP3)	2.72	Log P _{ow} (WLOGP)	3.83	Log P _{ow} (MLOGP)	3.19	Log P _{ow} (SILICOS-IT)	4.46	Consensus Log P _{ow}	3.62	Log S (SILICOS-IT)	-6.76	Solubility	7.13e-05 mg/ml ; 1.74e-07 mol/l	Class	Poorly soluble	Pharmacokinetics		GI absorption	High	BBB permeant	Yes	P-gp substrate	No	CYP1A2 inhibitor	Yes	CYP2C19 inhibitor	Yes	CYP2C8 inhibitor	Yes	CYP2D6 inhibitor	Yes	CYP3A4 inhibitor	Yes	Log K _p (skin permeation)	-6.87 cm/s	Druglikeness		Lipinski	Yes; 0 violation	Ghose	Yes	Veber	Yes	Egan	Yes	Muegge	Yes	Bioavailability Score	0.55	Medicinal Chemistry		PAINS	0 alert	Brenk	0 alert	Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350	Synthetic accessibility	3.82
Physicochemical Properties																																																																																							
Formula	C23H27FN4O2																																																																																						
Molecular weight	410.48 g/mol																																																																																						
Num. heavy atoms	30																																																																																						
Num. atom. heavy atoms	18																																																																																						
Fraction Csp3	0.52																																																																																						
Num. rotatable bonds	4																																																																																						
Num. H-bond acceptors	8																																																																																						
Num. H-bond donors	0																																																																																						
Molar Refractivity	117.71																																																																																						
TPSA	84.10 Å²																																																																																						
Lipophilicity																																																																																							
Log P _{ow} (LOGP)	4.08																																																																																						
Log P _{ow} (XLOGP3)	2.72																																																																																						
Log P _{ow} (WLOGP)	3.83																																																																																						
Log P _{ow} (MLOGP)	3.19																																																																																						
Log P _{ow} (SILICOS-IT)	4.46																																																																																						
Consensus Log P _{ow}	3.62																																																																																						
Log S (SILICOS-IT)	-6.76																																																																																						
Solubility	7.13e-05 mg/ml ; 1.74e-07 mol/l																																																																																						
Class	Poorly soluble																																																																																						
Pharmacokinetics																																																																																							
GI absorption	High																																																																																						
BBB permeant	Yes																																																																																						
P-gp substrate	No																																																																																						
CYP1A2 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP2C19 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP2C8 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP2D6 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP3A4 inhibitor	Yes																																																																																						
Log K _p (skin permeation)	-6.87 cm/s																																																																																						
Druglikeness																																																																																							
Lipinski	Yes; 0 violation																																																																																						
Ghose	Yes																																																																																						
Veber	Yes																																																																																						
Egan	Yes																																																																																						
Muegge	Yes																																																																																						
Bioavailability Score	0.55																																																																																						
Medicinal Chemistry																																																																																							
PAINS	0 alert																																																																																						
Brenk	0 alert																																																																																						
Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350																																																																																						
Synthetic accessibility	3.82																																																																																						
Quercetin	 SMILES: <chem>Oc1cc(O)c2cc(=c(c1O)c3cc(O)c(O)c3O)c(O)c2O</chem> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Physicochemical Properties</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Formula</td><td>C15H10O7</td></tr> <tr><td>Molecular weight</td><td>302.24 g/mol</td></tr> <tr><td>Num. heavy atoms</td><td>22</td></tr> <tr><td>Num. atom. heavy atoms</td><td>18</td></tr> <tr><td>Fraction Csp3</td><td>0.06</td></tr> <tr><td>Num. rotatable bonds</td><td>1</td></tr> <tr><td>Num. H-bond acceptors</td><td>7</td></tr> <tr><td>Num. H-bond donors</td><td>5</td></tr> <tr><td>Molar Refractivity</td><td>78.03</td></tr> <tr><td>TPSA</td><td>131.38 Å²</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lipophilicity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Log P_{ow} (LOGP)</td><td>1.83</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (XLOGP3)</td><td>1.84</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (WLOGP)</td><td>1.88</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (MLOGP)</td><td>-0.86</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (SILICOS-IT)</td><td>1.34</td></tr> <tr><td>Consensus Log P_{ow}</td><td>1.23</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tbody> <tr><td>Log S (SILICOS-IT)</td><td>-3.24</td></tr> <tr><td>Solubility</td><td>1.73e-01 mg/ml ; 5.73e-04 mol/l</td></tr> <tr><td>Class</td><td>Soluble</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pharmacokinetics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>GI absorption</td><td>High</td></tr> <tr><td>BBB permeant</td><td>No</td></tr> <tr><td>P-gp substrate</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP1A2 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP2C19 inhibitor</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP2C8 inhibitor</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP2D6 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP3A4 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Log K_p (skin permeation)</td><td>-7.55 cm/s</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Druglikeness</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Lipinski</td><td>Yes; 0 violation</td></tr> <tr><td>Ghose</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Veber</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Egan</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Muegge</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Bioavailability Score</td><td>0.55</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Medicinal Chemistry</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PAINS</td><td>1 alert: catechol, A</td></tr> <tr><td>Brenk</td><td>1 alert: catechol</td></tr> <tr><td>Leadlikeness</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Synthetic accessibility</td><td>3.23</td></tr> </tbody> </table>	Physicochemical Properties		Formula	C15H10O7	Molecular weight	302.24 g/mol	Num. heavy atoms	22	Num. atom. heavy atoms	18	Fraction Csp3	0.06	Num. rotatable bonds	1	Num. H-bond acceptors	7	Num. H-bond donors	5	Molar Refractivity	78.03	TPSA	131.38 Å²	Lipophilicity		Log P _{ow} (LOGP)	1.83	Log P _{ow} (XLOGP3)	1.84	Log P _{ow} (WLOGP)	1.88	Log P _{ow} (MLOGP)	-0.86	Log P _{ow} (SILICOS-IT)	1.34	Consensus Log P _{ow}	1.23	Log S (SILICOS-IT)	-3.24	Solubility	1.73e-01 mg/ml ; 5.73e-04 mol/l	Class	Soluble	Pharmacokinetics		GI absorption	High	BBB permeant	No	P-gp substrate	No	CYP1A2 inhibitor	Yes	CYP2C19 inhibitor	No	CYP2C8 inhibitor	No	CYP2D6 inhibitor	Yes	CYP3A4 inhibitor	Yes	Log K _p (skin permeation)	-7.55 cm/s	Druglikeness		Lipinski	Yes; 0 violation	Ghose	Yes	Veber	Yes	Egan	Yes	Muegge	Yes	Bioavailability Score	0.55	Medicinal Chemistry		PAINS	1 alert: catechol, A	Brenk	1 alert: catechol	Leadlikeness	Yes	Synthetic accessibility	3.23
Physicochemical Properties																																																																																							
Formula	C15H10O7																																																																																						
Molecular weight	302.24 g/mol																																																																																						
Num. heavy atoms	22																																																																																						
Num. atom. heavy atoms	18																																																																																						
Fraction Csp3	0.06																																																																																						
Num. rotatable bonds	1																																																																																						
Num. H-bond acceptors	7																																																																																						
Num. H-bond donors	5																																																																																						
Molar Refractivity	78.03																																																																																						
TPSA	131.38 Å²																																																																																						
Lipophilicity																																																																																							
Log P _{ow} (LOGP)	1.83																																																																																						
Log P _{ow} (XLOGP3)	1.84																																																																																						
Log P _{ow} (WLOGP)	1.88																																																																																						
Log P _{ow} (MLOGP)	-0.86																																																																																						
Log P _{ow} (SILICOS-IT)	1.34																																																																																						
Consensus Log P _{ow}	1.23																																																																																						
Log S (SILICOS-IT)	-3.24																																																																																						
Solubility	1.73e-01 mg/ml ; 5.73e-04 mol/l																																																																																						
Class	Soluble																																																																																						
Pharmacokinetics																																																																																							
GI absorption	High																																																																																						
BBB permeant	No																																																																																						
P-gp substrate	No																																																																																						
CYP1A2 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP2C19 inhibitor	No																																																																																						
CYP2C8 inhibitor	No																																																																																						
CYP2D6 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP3A4 inhibitor	Yes																																																																																						
Log K _p (skin permeation)	-7.55 cm/s																																																																																						
Druglikeness																																																																																							
Lipinski	Yes; 0 violation																																																																																						
Ghose	Yes																																																																																						
Veber	Yes																																																																																						
Egan	Yes																																																																																						
Muegge	Yes																																																																																						
Bioavailability Score	0.55																																																																																						
Medicinal Chemistry																																																																																							
PAINS	1 alert: catechol, A																																																																																						
Brenk	1 alert: catechol																																																																																						
Leadlikeness	Yes																																																																																						
Synthetic accessibility	3.23																																																																																						
Kaempferol	 SMILES: <chem>Oc1cc(O)c2cc(=c(c1O)c3cc(O)c(O)c3O)c(O)c2O</chem> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Physicochemical Properties</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Formula</td><td>C15H10O6</td></tr> <tr><td>Molecular weight</td><td>286.24 g/mol</td></tr> <tr><td>Num. heavy atoms</td><td>21</td></tr> <tr><td>Num. atom. heavy atoms</td><td>18</td></tr> <tr><td>Fraction Csp3</td><td>0.00</td></tr> <tr><td>Num. rotatable bonds</td><td>1</td></tr> <tr><td>Num. H-bond acceptors</td><td>8</td></tr> <tr><td>Num. H-bond donors</td><td>4</td></tr> <tr><td>Molar Refractivity</td><td>76.01</td></tr> <tr><td>TPSA</td><td>111.13 Å²</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lipophilicity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Log P_{ow} (LOGP)</td><td>1.70</td></tr> <tr><td>Log P_{ow} (XLOGP3)</td><td>1.80</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Water Solubility</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Log S (E3OL)</td><td>-3.31</td></tr> <tr><td>Solubility</td><td>1.40e-01 mg/ml ; 4.90e-04 mol/l</td></tr> <tr><td>Class</td><td>Soluble</td></tr> <tr><td>Log S (Alt)</td><td>-3.88</td></tr> <tr><td>Solubility</td><td>3.98e-02 mg/ml ; 1.29e-04 mol/l</td></tr> <tr><td>Class</td><td>Soluble</td></tr> <tr><td>Log S (SILICOS-IT)</td><td>-3.82</td></tr> <tr><td>Solubility</td><td>4.29e-02 mg/ml ; 1.50e-04 mol/l</td></tr> <tr><td>Class</td><td>Soluble</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pharmacokinetics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>GI absorption</td><td>High</td></tr> <tr><td>BBB permeant</td><td>No</td></tr> <tr><td>P-gp substrate</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP1A2 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP2C19 inhibitor</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP2C8 inhibitor</td><td>No</td></tr> <tr><td>CYP2D6 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>CYP3A4 inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Log K_p (skin permeation)</td><td>-6.70 cm/s</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Druglikeness</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Lipinski</td><td>Yes; 0 violation</td></tr> <tr><td>Ghose</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Veber</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Egan</td><td>Yes</td></tr> </tbody> </table>	Physicochemical Properties		Formula	C15H10O6	Molecular weight	286.24 g/mol	Num. heavy atoms	21	Num. atom. heavy atoms	18	Fraction Csp3	0.00	Num. rotatable bonds	1	Num. H-bond acceptors	8	Num. H-bond donors	4	Molar Refractivity	76.01	TPSA	111.13 Å²	Lipophilicity		Log P _{ow} (LOGP)	1.70	Log P _{ow} (XLOGP3)	1.80	Water Solubility		Log S (E3OL)	-3.31	Solubility	1.40e-01 mg/ml ; 4.90e-04 mol/l	Class	Soluble	Log S (Alt)	-3.88	Solubility	3.98e-02 mg/ml ; 1.29e-04 mol/l	Class	Soluble	Log S (SILICOS-IT)	-3.82	Solubility	4.29e-02 mg/ml ; 1.50e-04 mol/l	Class	Soluble	Pharmacokinetics		GI absorption	High	BBB permeant	No	P-gp substrate	No	CYP1A2 inhibitor	Yes	CYP2C19 inhibitor	No	CYP2C8 inhibitor	No	CYP2D6 inhibitor	Yes	CYP3A4 inhibitor	Yes	Log K _p (skin permeation)	-6.70 cm/s	Druglikeness		Lipinski	Yes; 0 violation	Ghose	Yes	Veber	Yes	Egan	Yes								
Physicochemical Properties																																																																																							
Formula	C15H10O6																																																																																						
Molecular weight	286.24 g/mol																																																																																						
Num. heavy atoms	21																																																																																						
Num. atom. heavy atoms	18																																																																																						
Fraction Csp3	0.00																																																																																						
Num. rotatable bonds	1																																																																																						
Num. H-bond acceptors	8																																																																																						
Num. H-bond donors	4																																																																																						
Molar Refractivity	76.01																																																																																						
TPSA	111.13 Å²																																																																																						
Lipophilicity																																																																																							
Log P _{ow} (LOGP)	1.70																																																																																						
Log P _{ow} (XLOGP3)	1.80																																																																																						
Water Solubility																																																																																							
Log S (E3OL)	-3.31																																																																																						
Solubility	1.40e-01 mg/ml ; 4.90e-04 mol/l																																																																																						
Class	Soluble																																																																																						
Log S (Alt)	-3.88																																																																																						
Solubility	3.98e-02 mg/ml ; 1.29e-04 mol/l																																																																																						
Class	Soluble																																																																																						
Log S (SILICOS-IT)	-3.82																																																																																						
Solubility	4.29e-02 mg/ml ; 1.50e-04 mol/l																																																																																						
Class	Soluble																																																																																						
Pharmacokinetics																																																																																							
GI absorption	High																																																																																						
BBB permeant	No																																																																																						
P-gp substrate	No																																																																																						
CYP1A2 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP2C19 inhibitor	No																																																																																						
CYP2C8 inhibitor	No																																																																																						
CYP2D6 inhibitor	Yes																																																																																						
CYP3A4 inhibitor	Yes																																																																																						
Log K _p (skin permeation)	-6.70 cm/s																																																																																						
Druglikeness																																																																																							
Lipinski	Yes; 0 violation																																																																																						
Ghose	Yes																																																																																						
Veber	Yes																																																																																						
Egan	Yes																																																																																						

Eugenol	 SMILES: <chem>C=CC1=CC(OC)=CC=C1</chem> Physicochemical Properties Formula: C10H12O2 Molecular weight: 164.20 g/mol Num. heavy atoms: 12 Num. atom. heavy atoms: 8 Fraction Csp3: 0.20 Num. rotatable bonds: 3 Num. H-bond acceptors: 2 Num. H-bond donors: 1 Molar Refractivity: 49.06 TPSA: 29.46 Å² Lipophilicity Log P_{OW} (LOGP): 2.57 Log P_{OW} (XLOGP3): 2.27 Log P_{OW} (WLOGP): 2.13 Log P_{OW} (MLOGP): 2.01 Log P_{OW} (SILICOS-IT): 2.48 Consensus Log P_{OW}: 2.29	Log S (SILICOS-IT): -2.79 Solubility: 2.05e-01 mg/ml ; 1.81e-03 mol/l Class: Soluble Pharmacokinetics GI absorption: High BBB permeant: Yes P-gp substrate: No CYP1A2 inhibitor: Yes CYP2C19 inhibitor: No CYP2C9 inhibitor: No CYP2D6 inhibitor: No CYP3A4 inhibitor: No Log K_p (skin permeation): -5.69 cm/s Druglikeness Lipinski: Yes; 0 violation Ghose: Yes Veber: Yes Egan: Yes Muegge: No; 1 violation: MW>200 Bioavailability Score: 0.55 Medicinal Chemistry FAINS: 0 alert Brenk: 1 alert: isolated_alkene Leadlikeness: No; 1 violation: MW>250 Synthetic accessibility: 1.58
Alpha-sasarone	 SMILES: <chem>CC(=C)C1=CC(OC)=CC=C1</chem> Physicochemical Properties Formula: C12H16O3 Molecular weight: 208.25 g/mol Num. heavy atoms: 16 Num. atom. heavy atoms: 8 Fraction Csp3: 0.33 Num. rotatable bonds: 4 Num. H-bond acceptors: 3 Num. H-bond donors: 0 Molar Refractivity: 60.82 TPSA: 27.89 Å² Lipophilicity Log P_{OW} (LOGP): 3.02 Log P_{OW} (XLOGP3): 3.00 Log P_{OW} (WLOGP): 2.64 Log P_{OW} (MLOGP): 1.97 Log P_{OW} (SILICOS-IT): 2.89 Consensus Log P_{OW}: 2.70	Log S (SILICOS-IT): -3.26 Solubility: 1.13e-01 mg/ml ; 5.45e-04 mol/l Class: Soluble Pharmacokinetics GI absorption: High BBB permeant: Yes P-gp substrate: No CYP1A2 inhibitor: Yes CYP2C19 inhibitor: Yes CYP2C9 inhibitor: No CYP2D6 inhibitor: No CYP3A4 inhibitor: No Log K_p (skin permeation): -5.44 cm/s Druglikeness Lipinski: Yes; 0 violation Ghose: Yes Veber: Yes Egan: Yes Muegge: Yes Bioavailability Score: 0.55 Medicinal Chemistry FAINS: 0 alert Brenk: 0 alert Leadlikeness: No; 1 violation: MW>250 Synthetic accessibility: 2.39
Beta-sasarone	 SMILES: <chem>CC(=C)C1=CC(OC)=CC=C1</chem> Physicochemical Properties Formula: C12H16O3 Molecular weight: 208.25 g/mol Num. heavy atoms: 16 Num. atom. heavy atoms: 8 Fraction Csp3: 0.33 Num. rotatable bonds: 4 Num. H-bond acceptors: 3 Num. H-bond donors: 0 Molar Refractivity: 60.82 TPSA: 27.89 Å² Lipophilicity Log P_{OW} (LOGP): 2.97 Log P_{OW} (XLOGP3): 3.00 Log P_{OW} (WLOGP): 2.64 Log P_{OW} (MLOGP): 1.97 Log P_{OW} (SILICOS-IT): 2.89 Consensus Log P_{OW}: 2.89	Log S (SILICOS-IT): -3.26 Solubility: 1.13e-01 mg/ml ; 5.45e-04 mol/l Class: Soluble Pharmacokinetics GI absorption: High BBB permeant: Yes P-gp substrate: No CYP1A2 inhibitor: Yes CYP2C19 inhibitor: Yes CYP2C9 inhibitor: No CYP2D6 inhibitor: No CYP3A4 inhibitor: No Log K_p (skin permeation): -5.44 cm/s Druglikeness Lipinski: Yes; 0 violation Ghose: Yes Veber: Yes Egan: Yes Muegge: Yes Bioavailability Score: 0.55 Medicinal Chemistry FAINS: 0 alert Brenk: 0 alert Leadlikeness: No; 1 violation: MW>250 Synthetic accessibility: 2.39

Alliin	 SMILES: <chem>N(C)[H]C(=O)O(CS(=S))=C(C)C=C</chem> Physicochemical Properties Formula: C₈H₁₁NO₃S Molecular weight: 177.22 g/mol Num. heavy atoms: 11 Num. arom. heavy atoms: 0 Fraction Csp³: 0.90 Num. rotatable bonds: 5 Num. H-bond acceptors: 4 Num. H-bond donors: 3 Molar Refractivity: 43.28 TPSA: 89.60 Å² Lipophilicity Log <i>P</i>_{ow} (XLOGP): 0.55 Log <i>P</i>_{ow} (XLOGP3): -3.53 Log <i>P</i>_{ow} (WLOGP): 0.20 Log <i>P</i>_{ow} (MLOGP): -2.88 Log <i>P</i>_{ow} (SILICO-SIT): -1.00 Consensus Log <i>P</i>_{ow}: -1.33	Log S (SILICO-SIT): -0.21 Solubility: 1.88e+02 mg/ml, 6.10e-01 mol/l Class: Soluble Pharmacokinetics GI absorption: High BBB permeant: No P-gp substrate: No CYP1A2 inhibitor: No CYP2C19 inhibitor: No CYP2C9 inhibitor: No CYP2D6 inhibitor: No CYP3A4 inhibitor: No Log <i>K_p</i> (skin permeation): -8.89 cm/s Druglikeness Lipinski: Yes, 0 violation Ghose: Yes Veber: Yes Egan: Yes Muegge: No, 2 violations: MW+200, XLOGP3<-3 Bioavailability Score: 0.55 Medicinal Chemistry PAINS: 0 alert Brenk: 1 alert: isolated_alkene Leadlikeness: No, 1 violation: MW+250 Synthetic accessibility: 5.21
	 SMILES: <chem>C=CCSS(=O)CC=C</chem> Physicochemical Properties Formula: C₆H₁₀O₂S₂ Molecular weight: 162.27 g/mol Num. heavy atoms: 9 Num. arom. heavy atoms: 0 Fraction Csp³: 0.33 Num. rotatable bonds: 5 Num. H-bond acceptors: 1 Num. H-bond donors: 0 Molar Refractivity: 45.38 TPSA: 61.58 Å² Lipophilicity Log <i>P</i>_{ow} (XLOGP): 1.85 Log <i>P</i>_{ow} (XLOGP3): 1.31 Log <i>P</i>_{ow} (WLOGP): 2.02 Log <i>P</i>_{ow} (MLOGP): 1.18 Log <i>P</i>_{ow} (SILICO-SIT): 0.98 Consensus Log <i>P</i>_{ow}: 1.61	Log S (SILICO-SIT): -1.70 Solubility: 3.24e+00 mg/ml, 2.00e-02 mol/l Class: Soluble Pharmacokinetics GI absorption: High BBB permeant: Yes P-gp substrate: No CYP1A2 inhibitor: No CYP2C19 inhibitor: No CYP2C9 inhibitor: No CYP2D6 inhibitor: No CYP3A4 inhibitor: No Log <i>K_p</i> (skin permeation): -6.30 cm/s Druglikeness Lipinski: Yes, 0 violation Ghose: No, 1 violation: #atoms<20 Veber: Yes Egan: Yes Muegge: No, 1 violation: MW+250 Bioavailability Score: 0.55 Medicinal Chemistry PAINS: 0 alert Brenk: 2 alerts: disulphide, isolated_alkene Leadlikeness: No, 1 violation: MW+250 Synthetic accessibility: 3.60

4. Hasil Prediksi ADME

Parameter	Ligan	Prediksi																								
Absorpsi	Risperidone	<table> <tr> <th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>Water solubility</td><td>-3.494</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>Caco2 permeability</td><td>1.254</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>Intestinal absorption (human)</td><td>94.226</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>Skin Permeability</td><td>-2.791</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>P-glycoprotein substrate</td><td>Yes</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>P-glycoprotein I inhibitor</td><td>Yes</td></tr> <tr> <td>Absorption</td><td>P-glycoprotein II inhibitor</td><td>Yes</td></tr> </table>	Property	Model Name	Predicted Value	Absorption	Water solubility	-3.494	Absorption	Caco2 permeability	1.254	Absorption	Intestinal absorption (human)	94.226	Absorption	Skin Permeability	-2.791	Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes	Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes
Property	Model Name	Predicted Value																								
Absorption	Water solubility	-3.494																								
Absorption	Caco2 permeability	1.254																								
Absorption	Intestinal absorption (human)	94.226																								
Absorption	Skin Permeability	-2.791																								
Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes																								
Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	Yes																								
Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	Yes																								

Quercetin	Property	Model Name	Predicted Value
	Absorption	Water solubility	-2.925
	Absorption	Caco2 permeability	-0.229
	Absorption	Intestinal absorption (human)	77.207
	Absorption	Skin Permeability	-2.735
	Absorption	P-glycoprotein substrate	Yes
	Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No
	Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No
	Kaempferol	Property	Model Name
Absorption		Water solubility	-3.04
Absorption		Caco2 permeability	0.032
Absorption		Intestinal absorption (human)	74.29
Absorption		Skin Permeability	-2.735
Absorption		P-glycoprotein substrate	Yes
Absorption		P-glycoprotein I inhibitor	No
Absorption		P-glycoprotein II inhibitor	No
Eugenol		Property	Model Name
	Absorption	Water solubility	-2.25
	Absorption	Caco2 permeability	1.559
	Absorption	Intestinal absorption (human)	92.041
	Absorption	Skin Permeability	-2.207
	Absorption	P-glycoprotein substrate	No
	Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No
	Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No
	Alpha-sasarone	Property	Model Name
Absorption		Water solubility	-2.536
Absorption		Caco2 permeability	1.914
Absorption		Intestinal absorption (human)	95.49
Absorption		Skin Permeability	-1.885
Absorption		P-glycoprotein substrate	No
Absorption		P-glycoprotein I inhibitor	No
Absorption		P-glycoprotein II inhibitor	No

	Beta-asarone	Property	Model Name	Predicted Value
		Absorption	Water solubility	-2.536
		Absorption	Caco2 permeability	1.914
		Absorption	Intestinal absorption (human)	95.49
		Absorption	Skin Permeability	-1.885
		Absorption	P-glycoprotein substrate	No
		Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No
		Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No
	Alliin	Property	Model Name	Predicted Value
		Absorption	Water solubility	-2.888
		Absorption	Caco2 permeability	0.619
		Absorption	Intestinal absorption (human)	76.495
		Absorption	Skin Permeability	-2.735
		Absorption	P-glycoprotein substrate	No
		Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No
		Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No
	Allicin	Property	Model Name	Predicted Value
		Absorption	Water solubility	-1.72
		Absorption	Caco2 permeability	1.316
		Absorption	Intestinal absorption (human)	96.229
		Absorption	Skin Permeability	-1.877
		Absorption	P-glycoprotein substrate	No
		Absorption	P-glycoprotein I inhibitor	No
		Absorption	P-glycoprotein II inhibitor	No
Distribusi	Risperidone	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	0.731
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.184
		Distribution	BBB permeability	0.387
		Distribution	CNS permeability	-2.148
	Quercetin	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	1.559
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.206
		Distribution	BBB permeability	-1.098
		Distribution	CNS permeability	-3.065
	Kaempferol	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	1.274
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.178
		Distribution	BBB permeability	-0.939
		Distribution	CNS permeability	-2.228

	Eugenol	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	0.24
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.251
		Distribution	BBB permeability	0.374
	Alpha- asarone	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	0.087
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.263
		Distribution	BBB permeability	0.229
	Beta-asarone	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	0.087
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.263
		Distribution	BBB permeability	0.229
	Alliin	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	-0.553
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.462
		Distribution	BBB permeability	-0.271
	Allicin	Property	Model Name	Predicted Value
		Distribution	VDss (human)	-8.945
		Distribution	Fraction unbound (human)	0.577
		Distribution	BBB permeability	0.506
		Distribution	CNS permeability	-2.312
Metabolisme	Risperidone	Property	Model Name	Predicted Value
		Metabolism	CYP2D6 substrate	No
		Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes
		Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No
		Metabolism	CYP2C19 inhibitor	Yes
		Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No
		Metabolism	CYP2D8 inhibitor	No
	Quercetin	Property	Model Name	Predicted Value
		Metabolism	CYP2D6 substrate	No
		Metabolism	CYP3A4 substrate	No
		Metabolism	CYP1A2 inhibitor	Yes
		Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No
		Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No
		Metabolism	CYP2D6 inhibitor	Running
		Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Running

	Kaempferol	Property Model Name Predicted Value Metabolism CYP2D6 substrate No Metabolism CYP3A4 substrate No Metabolism CYP1A2 inhibitor Yes Metabolism CYP2C19 inhibitor No Metabolism CYP2C9 inhibitor No Metabolism CYP2D6 inhibitor No Metabolism CYP3A4 inhibitor No
	Eugenol	Property Model Name Predicted Value Metabolism CYP2D6 substrate No Metabolism CYP3A4 substrate No Metabolism CYP1A2 inhibitor Yes Metabolism CYP2C19 inhibitor No Metabolism CYP2C9 inhibitor No Metabolism CYP2D6 inhibitor No Metabolism CYP3A4 inhibitor No
	Alpha- asarone	Property Model Name Predicted Value Metabolism CYP2D6 substrate No Metabolism CYP3A4 substrate No Metabolism CYP1A2 inhibitor Yes Metabolism CYP2C19 inhibitor No Metabolism CYP2C9 inhibitor No Metabolism CYP2D6 inhibitor No Metabolism CYP3A4 inhibitor No
	Beta-asarone	Property Model Name Predicted Value Metabolism CYP2D6 substrate No Metabolism CYP3A4 substrate No Metabolism CYP1A2 inhibitor Yes Metabolism CYP2C19 inhibitor No Metabolism CYP2C9 inhibitor No Metabolism CYP2D6 inhibitor No Metabolism CYP3A4 inhibitor No
	Alliin	Property Model Name Predicted Value Metabolism CYP2D6 substrate No Metabolism CYP3A4 substrate No Metabolism CYP1A2 inhibitor No Metabolism CYP2C19 inhibitor No Metabolism CYP2C9 inhibitor No Metabolism CYP2D6 inhibitor No Metabolism CYP3A4 inhibitor No

		<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP2D6 substrate</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP3A4 substrate</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP1A2 inhibitor</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP2C19 inhibitor</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP2C9 inhibitor</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP2D6 inhibitor</td><td>No</td></tr><tr><td>Metabolism</td><td>CYP3A4 inhibitor</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No
Property	Model Name	Predicted Value																								
Metabolism	CYP2D6 substrate	No																								
Metabolism	CYP3A4 substrate	No																								
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No																								
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No																								
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No																								
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No																								
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No																								
Ekskeresi	Risperidone	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.94</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>Yes</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.94	Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes															
		Property	Model Name	Predicted Value																						
		Excretion	Total Clearance	0.94																						
	Excretion	Renal OCT2 substrate	Yes																							
	Quercetin	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.407</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.407	Excretion	Renal OCT2 substrate	No															
		Property	Model Name	Predicted Value																						
		Excretion	Total Clearance	0.407																						
	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																							
	Kaempferol	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.477</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.477	Excretion	Renal OCT2 substrate	No															
		Property	Model Name	Predicted Value																						
		Excretion	Total Clearance	0.477																						
	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																							
	Eugenol	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.282</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.282	Excretion	Renal OCT2 substrate	No															
		Property	Model Name	Predicted Value																						
		Excretion	Total Clearance	0.282																						
	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																							
Alpha- asarone	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.441</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.441	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																
	Property	Model Name	Predicted Value																							
	Excretion	Total Clearance	0.441																							
Excretion	Renal OCT2 substrate	No																								
Beta-asarone	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.441</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.441	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																
	Property	Model Name	Predicted Value																							
	Excretion	Total Clearance	0.441																							
Excretion	Renal OCT2 substrate	No																								
Alliin	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.365</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.365	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																
	Property	Model Name	Predicted Value																							
	Excretion	Total Clearance	0.365																							
Excretion	Renal OCT2 substrate	No																								
Allicin	<table><tr><th>Property</th><th>Model Name</th><th>Predicted Value</th></tr><tr><td>Excretion</td><td>Total Clearance</td><td>0.714</td></tr><tr><td>Excretion</td><td>Renal OCT2 substrate</td><td>No</td></tr></table>	Property	Model Name	Predicted Value	Excretion	Total Clearance	0.714	Excretion	Renal OCT2 substrate	No																
	Property	Model Name	Predicted Value																							
	Excretion	Total Clearance	0.714																							
Excretion	Renal OCT2 substrate	No																								

Lampiran 3. Uji In Vivo: Menghitung Berat Badan Neonatal Mencit yang Induknya diberi Perlakuan dengan Dosis 0,08 mg/g

1. Perhitungan Dosis Mencit

Penggunaan jumlah pemberian (mencit dengan berat 25 gram)

a. Perhitungan digit by digit:

Jamu kombinasi dringo dan bawang putih dikonsumsi sebanyak 10 mL per dua hari sekali dengan konsentrasi 2.5 g dringo + 7.5 g bawang putih segar.

$$\begin{aligned}\text{Dosis per orang} &= 25 \text{ g dringo} + 75 \text{ g bawang putih diekstraksi} \\ &= 25 \text{ g/ Kg BB}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Konversi ke mencit} &= 25 \text{ g} \times 0.0026 \\ &= 0,065 \text{ g}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Dosis per mencit} &= 0,065 \text{ g} / 20 \text{ g mencit} \\ &= \frac{25 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,065 \text{ g} \\ &= 0,08 \text{ mg/g BB}\end{aligned}$$

b. Perhitungan volume suspensi per ekor per perlakuan (dua hari sekali)

$$\begin{aligned}\text{Dosis per mencit per perlakuan} &= 0.08 \text{ mg/g} \times 25 \text{ g} = 0.2 \\ &\text{mg/ekor/perlakuan}\end{aligned}$$

$$\text{Volume} = \frac{2.0 \text{ mg}}{10 \text{ mg/mL}} \times 0,2 \text{ mL g}$$

$$\begin{aligned}\text{Total volume untuk 24 mencit per perlakuan (dua hari sekali)} &= 0.2 \text{ mL} \times \\ 24 &= 4.8 \text{ mL/perlakuan}\end{aligned}$$

$$\text{Total volume untuk 15 hari} = 4.8 \text{ mL} \times 15 \text{ hari} = 72 \text{ mL total}$$

c. Berat Badan Neonatal Mencit

1) Skor PreTest

No	Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-Rata
		1	2	3	4		
1	Kontrol Normal (P0)	1.2	1.4	1.5	1.4	5.5	1.8
2	100% Dringo (PI)	1.4	1.5	1.3	1.5	5.7	1.4
3	100% Bawang Putih (PII)	1.2	1.3	1.3	1.5	5.3	1.3
4	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII)	1.3	1.5	1.4	1.6	5.8	1.5
5	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV)	1.6	1.3	1.4	1.4	5.7	1.4
6	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV)	1.3	1.6	1.6	1.5	6.0	1.5

2) Skor PostTest

No	Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-Rata
		1	2	3	4		
1	Kontrol Normal (P0)	8.9	8.7	9.0	8.5	35.1	8.8
2	100% Dringo (PI)	7.8	8.2	7.6	8.2	31.8	8.0
3	100% Bawang Putih (PII)	9.0	9.1	8.9	8.8	35.8	9.0
4	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII)	8.7	8.2	8.1	8.9	33.9	8.5
5	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV)	9.6	9.8	9.7	8.9	38.0	9.5
6	75% dringo + 25% Bawang	8.7	8.8	8.4	8.1	34.0	8.5

	Putih (PV)						
--	------------	--	--	--	--	--	--

- d. Data Selisih Berat Badan Neonatal Mencit Sebelum dan Sesudah Mengkonsumsi ASI

No	Kelompok Perlakuan	BB Hari ke-		
		8	11	14
		Selisih	Selisih	Selisih
1	Kontrol Normal (P0) A	0.15	0.20	0.30
	Kontrol Normal (P0) B	0.14	0.21	0.31
	Kontrol Normal (P0) C	0.14	0.20	0.30
	Kontrol Normal (P0) D	0.15	0.19	0.29
2	100% Dringo (PI) A	0.14	0.19	0.29
	100% Dringo (PI) B	0.12	0.18	0.28
	100% Dringo (PI) C	0.12	0.19	0.29
	100% Dringo (PI) D	0.13	0.18	0.28
3	100% Bawang Putih (PII) A	0.18	0.23	0.33
	100% Bawang Putih (PII) B	0.17	0.22	0.32
	100% Bawang Putih (PII) C	0.17	0.22	0.32
	100% Bawang Putih (PII) D	0.18	0.21	0.31
4	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII) A	0.15	0.22	0.32
	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII) B	0.14	0.21	0.31
	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII) C	0.15	0.20	0.30
	50% dringo + 50% Bawang Putih (PIII) D	0.13	0.20	0.30
5	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV) A	0.19	0.24	0.34
	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV) B	0.19	0.25	0.35
	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV) C	0.18	0.25	0.35
	25% dringo + 75% Bawang Putih (PIV) D	0.19	0.25	0.35
6	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV) A	0.12	0.22	0.30
	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV) B	0.11	0.21	0.31
	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV) C	0.11	0.22	0.32
	75% dringo + 25% Bawang Putih (PV) D	0.12	0.22	0.30

2. Data Uji Statistik SPSS Volume ASI dan BB Neonatal Mencit

a. Hasil SPSS

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	BB_Mencit	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	PreTest	.166	24	.086	.917	24	.050
	PostTest	.131	24	.200 [*]	.962	24	.479

^{*}. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
BB_Mencit	Based on Mean	1.844	5	18	.155
	Based on Median	.873	5	18	.519
	Based on Median and with adjusted df	.873	5	6.039	.550
	Based on trimmed mean	1.658	5	18	.196

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: PostTest					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5.453 ^a	6	.909	9.061	.000
Intercept	9.848	1	9.848	98.183	.000
PreTest	.010	1	.010	.098	.758
Konsentrasi_Dosis	5.392	5	1.078	10.752	.000
Error	1.705	17	.100		
Total	1820.240	24			
Corrected Total	7.158	23			

a. R Squared = .762 (Adjusted R Squared = .678)

Estimates

Dependent Variable: PostTest

Konsentrasi_Dosis	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Normal	8.783 ^a	.160	8.445	9.121
100% Dringo	7.948 ^a	.158	7.614	8.283
100% Bawang Putih	8.967 ^a	.168	8.614	9.321
50% dringo + 50% Bawang Putih	8.469 ^a	.160	8.132	8.805
25% dringo + 75% Bawang Putih	9.498 ^a	.158	9.164	9.833
75% dringo + 25% Bawang Putih	8.484 ^a	.166	8.134	8.835

a. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: PreTest = 1.417.

b. Uji Lanjutan Duncan (Setiap Hari)

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Hari_8

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
75% dringo + 25% Bawang Putih	4	.1150				
100% Dringo	4		.1275			
50% dringo + 50% Bawang Putih	4			.1425		
Kontrol Normal	4			.1450		
100% Bawang Putih	4				.1750	
25% dringo + 75% Bawang Putih	4					.1875
Sig.		1.000	1.000	.628	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Hari_11

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
100% Dringo	4	.1850				
Kontrol Normal	4		.2000			
50% dringo + 50% Bawang Putih	4		.2075	.2075		
75% dringo + 25% Bawang Putih	4			.2175	.2175	
100% Bawang Putih	4				.2200	
25% dringo + 75% Bawang Putih	4					.2475
Sig.		1.000	.156	.064	.628	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Hari_14

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
100% Dringo	4	.2850			
Kontrol Normal	4		.3000		
50% dringo + 50% Bawang Putih	4		.3075		
75% dringo + 25% Bawang Putih	4		.3075		
100% Bawang Putih	4			.3200	
25% dringo + 75% Bawang Putih	4				.3475
Sig.		1.000	.220	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

3. Dokumentasi In Vivo



Kandang Hewan Uji



Bahan-Bahan Suspensi



Pembuatan Suspensi Mencit



Suspensi Kontrol, Dringo, dan Bawang Putih



Penimbangan Neonatal Mencit (Pre test)



Sonde Lambung Induk Mencit



Pengontrolan Kondisi Kandang



Penimbangan Akhir Neonatal Mencit (Post test)