

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA
BIJI PALA (*Myristica fragrans*) SEBAGAI
KANDIDAT TERAPI ANXIETAS**

Skripsi Penelitian

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Sarjana S-1



Diajukan oleh:

DYAH AYU MEILIANA DEWI GAYATRI

24185405A

Kepada

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

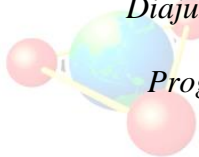
SURAKARTA

2021

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA
BIJI PALA (*Myristica fragrans*) SEBAGAI
KANDIDAT TERAPI ANXIETAS**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*



UNIVERSITAS SETIA BUDI

**Oleh:
DYAH AYU MEILIANA DEWI GAYATRI
24185405A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA
BIJI PALA (*Myristica fragrans*) SEBAGAI
KANDIDAT TERAPI ANXIETAS**

Oleh :

**Dyah Ayu Meiliana Dewi Gayatri
24185405A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 30 Desember 2021

Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. apt. KA. Oetari, SU., M.M., M.Sc.
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt
NIP/NIS: 01200105152074

Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si
NIP/NIS: 01201601162207

Penguji :

1. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.
2. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1.
2.
3.
4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالَّذِينَ آمَنُوا وَعَمِلُوا الصَّالِحَاتِ لَا نُكَلِّفُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا أُولَئِكَ أَصْحَابُ الْجَنَّةِ هُمْ فِيهَا خَالِدُونَ

“Dan orang-orang yang beriman serta mengerjakan kebajikan, Kami tidak akan membebani seseorang melainkan menurut kesanggupannya. Mereka itulah penghuni surga, mereka kekal di dalamnya”

(QS. Al-A'raf : 42)

Alhamdulillahirobil'aalamin . Segala puji Allah SWT dengan kemurahan dan ridho-Nya, skripsi ini dapat ditulis dengan baik dan lancar hingga selesai. Dengan segala kerendahan hati saya akan kupersembahkan skripsi ini kepada :

- ❖ Kepada kedua orang tua saya yaitu bapak Tri Puji Wiyono dan ibu Eriyati yang sudah selalu mendoakan, memberikan kasih sayang, mendukung, serta membiayai saya hingga saya bisa sampai di tahap ini. Tanpa kalian saya bukan apa-apa.
- ❖ Kepada keluarga besar saya terutama kakak saya Dyah Ayu Nur Ismayawati dan Dyah Ayu Desi Ariyanti yang sudah selalu mendengarkan keluh kesah saya.
- ❖ Kepada ibu Dwi Ningsih selaku pembimbing akademik saya, ibu Rina Herowati selaku pembimbing Utama skripsi saya dan bu Desi Purwaningsih selaku pembimbing pendamping skripsi saya. Tanpa mereka saya tidak akan bisa sampai di tahap ini.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 06 Desember 2021

Tanda Tangan



Dyah Ayu Meiliana Dewi Gayatri

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA BIJI PALA (*Myristica fragrans*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ANXIETAS”. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana Farmasi.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini banyak pihak yang sudah membantu dalam kelancaran skripsi ini. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak-banyak terimakasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rector Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
4. Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
5. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak bimbingan, ilmu, dukungan, nasehat dan semangat kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, dukungan serta semangat kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Kepada orang tua saya yang selalalu mendukung saya, mendengarkan keluh kesah saya dan mendoakan saya.
9. Kepada dokter psikiater saya dr Agung yang selalu mendengarkan keluh kesah saya serta mengontrol perasaan saya disaat saya sudah berputus asa.
10. Kepada Syahrulfath Hibatullah selaku teman baik saya yang selalu membantu mendukung, dan memberikan ilmu yang baru kepada saya.
11. Kepada tim “Docking PLANTS” yang selalu mendukung saya, dan selalu menjadi penasehat saya.
12. Kepada sahabat saya Ayuk dan Mayang yang selalu mendukung saya dan mendengarkan keluh kesah saya.

13. Kepada orang spesial saya Ari Susanto yang selalu menemani saya menyelesaikan skripsi, mendukung saya, dan menjadi *support system* saya. *i'm proud of you.*
14. Kepada teman-teman teori 1 angkatan 2018 S1 Farmasi yang telah mendukung saya.
15. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kesalahan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 06 Desember 2021



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	II
HALAMAN PERSEMBAHAN	III
PERNYATAAN.....	IV
KATA PENGANTAR	V
DAFTAR ISI.....	VII
DAFTAR GAMBAR	X
DAFTAR TABEL.....	XI
DAFTAR LAMPIRAN.....	XII
DAFTAR ISTILAH	XIII
ABSTRAK	XV
ABSTRACT.....	XVI
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Ansietas.....	6
1. Pengertian ansietas	6
2. Gejala ansietas	6
3. Patofisiologi.....	7
4. Macam-macam ansietas	8
5. Obat ansietas konvensional.....	9
B. Buah Pala	9
1. Klasifikasi Tanaman.....	9
2. Kandungan Senyawa	10
C. Protein Target.....	13
1. <i>Gamma-aminobutira acid (GABA)</i>	13

2. <i>Monoamine oxidase B (MAO-B)</i>	13
3. <i>Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1)</i>	14
4. <i>N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)</i>	15
D. Penambatan Molekuler dan Prediksi Profil Farmakokinetik	16
E. Landasan Teori.....	19
F. Keterangan Empiris.....	21
BAB III	23
METODE PENELITIAN.....	23
A. Populasi dan Sampel	23
B. Variabel Penelitian	23
1. Identifikasi variabel utama	23
2. Klasifikasi variabel utama	23
3. Definisi operasional variabel utama	24
C. Alat dan Bahan.....	25
1. Alat	25
2. Bahan.....	25
D. Cara Kerja	25
1. Skrining	25
2. Penyiapan ligan uji	26
3. Penyiapan protein	27
4. Validasi metode	28
5. Proses penambatan molekuler	28
6. Prediksi profil ADMET	30
E. Analisis Hasil Penambatan Molekuler	30
1. Validasi.....	30
2. <i>Energy binding</i>	31
3. Model interaksi.....	31
4. Korelasi energi bebas dan persentase kesamaan residu asam amino	31
5. Prediksi ADMET.....	31
F. Skema Penelitian.....	32
BAB IV	33
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
A. Penyiapan Ligan Uji.....	33
1. Skrining ligan uji	33
2. Pengunduhan ligan uji	34
3. Preparasi ligan uji	34
B. Penyiapan Protein Target	35
1. Skrining protein target.....	35
2. Pengunduhan protein target.....	35
3. Preparasi protein target.....	35

C. Validasi Metode	36
D. <i>Energy binding</i> ligan uji.....	38
E. Model Interaksi Ligan Uji dengan Protein Target	41
1. Protein target GABA	41
2. Protein target MAO-B	45
3. Protein target mGluR1.....	52
4. Protein target NMDAR	58
F. Korelasi $\Delta G_{binding}$ dan persentase asam amino	62
G. Prediksi ADMET	64
1. <i>Elemicin</i>	65
2. <i>Isoeugenol</i>	69
3. <i>Licarin B</i>	72
4. <i>Methyl eugenol</i>	76
5. Safrole	79
BAB V.....	84
KESIMPULAN.....	84
A. Kesimpulan	84
B. Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA	86
LAMPIRAN.....	92

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme sinaps glutamate.	15
Gambar 2. Skema jalannya penelitian.....	32
Gambar 3. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji 4-terpineol (kanan) dengan protein GABA	43
Gambar 4. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji elemicin (kanan) dengan protein GABA	44
Gambar 5. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji licarin B (kanan) dengan protein GABA	45
Gambar 6. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji elemicin (kanan) dengan protein MAO-B	48
Gambar 7. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji licarin B (kanan) dengan protein MAO-B	49
Gambar 8. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji methyl eugenol (kanan) dengan protein MAO-B	50
Gambar 9. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji miristisin (kanan) dengan protein MAO-B	51
Gambar 10. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji safrole (kanan) dengan protein MAO-B	52
Gambar 11. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji isoeugenol (kanan) dengan protein mGluR1	54
Gambar 12. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji licarin B (kanan) dengan protein mGluR1	56
Gambar 13. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji safrole (kanan) dengan protein mGluR1	57
Gambar 14. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji elemicin (kanan) dengan protein NMDAR.....	60
Gambar 15. Model interaksi antara native ligand (kiri) dan ligan uji licarin B (kanan) dengan protein NMDAR.....	61
Gambar 16. Korelasi energy binding dan persentase asam amino.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan senyawa kimia pada tanaman biji pala	10
Tabel 2. Hasil Lipinski's rules of five menggunakan ADMETLab 2.0.....	34
Tabel 3. Protein target terpilih yang diunduh pada webserver PDB.....	36
Tabel 4. RMSD hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang.....	37
Tabel 5. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target GABA (PDB:4MS4).....	38
Tabel 6. Hasil energy binding ligan uji dengan proteintarget MAO-B (PDB:1OJA)	39
Tabel 7. Hasil energy binding ligan uji dengan proteintarget mGluR1 (PDB:3KS9).....	39
Tabel 8. Hasil energy binding ligan uji dengan proteintarget NMDAR (PDB:5TP9).....	40
Tabel 9. Hasil interaksi asam amino ligan asli 4MS4 dengan ligan uji	41
Tabel 10. Hasil interaksi asam amino ligan asli 1OJA dengan ligan uji.....	46
Tabel 11. Hasil interaksi asam amino ligan asli 5KS9 dengan ligan uji.....	52
Tabel 12. Hasil interaksi asam amino ligan asli 5TP9 dengan ligan uji	58
Tabel 13. Ringkasan $\Delta G_{binding}$ dan persentase asam amino	62
Tabel 14. Senyawa terpilih pada biji pala	63
Tabel 15. Hasil prediksi ADMET menggunakan ADMETlab 2.0	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor GABA (4MS4)	92
Lampiran 2. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor MAO-B (1OJA).....	93
Lampiran 3. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor mGluR1 (3KS9).....	94
Lampiran 4. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor NMDAR (5TP9).....	95

DAFTAR ISTILAH

2D	<i>2 Dimensional</i>
3D	<i>3 Dimensional</i>
5-HT	<i>5-Hydroxytryptamine</i>
ACO	<i>Ant Colony Optimization</i>
ADHD	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
ADME	<i>Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
Ca	<i>Calcium</i>
CMD	<i>Command Prompt</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver</i>
EL	<i>Elemicin</i>
EPSC	<i>Excitatory Postsynaptic Potential</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GB	<i>Giga Byte</i>
hERG	<i>human Ether-a-go-go-Related Gene</i>
H-HT	<i>Human Hepatotoksik</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorption</i>
IE	<i>Isoeugenol</i>
LB	<i>Licarin B</i>
LD50	<i>Lethal Dose 50%</i>
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
MAO-A	<i>Monoamine Oxidase A</i>
MAO-B	<i>Monoamine Oxidase B</i>
MAOIs	<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
ME	<i>Methyl eugenol</i>
mGluR1	<i>Metabotropic Glutamate Receptor 1</i>
NMDAR	<i>N-Methyl-D-Aspartate Receptor</i>
OS	<i>Operating System</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
<i>Pgp-sub</i>	<i>P-glycoprotein-substrat</i>
PLANTS	<i>Protein-Ligand Ant System</i>
PPB	<i>Plasma Protein Binding</i>
RAM	<i>Random Access Memory</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
SF	<i>Safrole</i>

SSP	Sistem Saraf Pusat
SSRIs	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
VD	<i>Volume Distribution</i>
VGCCs	<i>Voltage Gated Calcium Channels</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

DYAH AYU MEILIANA DEWI GAYATRI, 2021, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA BIJI PALA (*Myristica fragrans*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ANXIETAS, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt dan Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.,

Kecemasan merupakan keadaan emosional yang tidak menyenangkan disertai dengan rasa gelisah, ketidaknyamanan, dan kekhawatiran atau ketakutan akan ancaman masa depan yang pasti atau tidak pasti. Biji pala (*Myristica fragrans*) dinilai memiliki kemampuan sebagai calon tanaman obat anxietas. Saat ini masih belum banyak penelitian terkait kecemasan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi pola interaksi serta profil farmakokinetik dan toksisitas target anxietas pada senyawa-senyawa yang terdapat pada biji pala.

Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler, biji pala sebagai senyawa uji dan GABA, MAO-B, mGluR1, dan NMDAR sebagai protein target anxietas. Penambatan molekuler menggunakan software PLANTS, YASARA, Marvin, Vega ZZ dan Biovia DS. Prediksi ADMET menggunakan webserver ADMETlab 2.0.

Hasil penelitian menunjukkan beberapa senyawa biji pala memiliki nilai afinitas yang baik, interaksi asam amino yang berperan, dan *binding pocket* yang mirip dengan ligan asli. Senyawa kimia *methyl eugenol*, *isoeugenol*, *licarin B*, safrole dan *elemicin* menunjukkan hasil yang baik terhadap protein target antianxietas. Prediksi profil farmakokinetik menunjukkan beberapa kandungan senyawa memiliki hasil ADMET yang baik. Senyawa safrole, *elemicin* dan *methyl eugenol* menunjukkan hasil yang baik, baik itu absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta memiliki toksisitas yang rendah sehingga senyawa safrole, *elemicin*, dan *methyl eugenol* diprediksi poten sebagai antiansietas.

Kata kunci : Anxietas, *Myristica fragrans*, penambatan molekuler, PLANTS, ADMETlab 2.0

ABSTRACT

DYAH AYU MEILIANA DEWI GAYATRI, 2021, ANALYSIS OF MOLECULAR DOCKING AND PREDICTION PHARMACOKINETIC PROFILE OF CHEMICAL CONTENT OF NUTMEG (*Myristica fragrans*) AS A CANDIDATE FOR ANXIETY THERAPY, PROPOSAL OF THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt and Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.,

Anxiety is an unpleasant emotional state accompanied by discomfort, and worry or fear of a definite or uncertain future threat. Nutmeg (*Myristica fragrans*) is considered to have the ability as a candidate for the medicinal plant anxietas. There is currently not much research related to anxiety. Aim of this study to determine the prediction of interaction patterns as well as pharmacokinetic profiles and toxicity of anxietas targets in compounds that are imprinted on nutmeg seeds.

The study used molecular tethering methods, nutmeg as a test compound and GABA, MAO-B, mGluR1, and NMDAR as anxietas target proteins. Molecular tethering using PLANTS, YASARA, Marvin, Vega ZZ and Biovia DS software. ADMET prediction using ADMETlab 2.0 webserver.

The results showed some nutmeg compounds had good affinity values, instrumental amino acid interactions, and *binding pockets* similar to the original ligands. The chemical compounds methyl eugenol, isoeugenol, licarin B, safrole and elemicin showed good results against the target protein antianxietas. Predictions of pharmacokinetic profiles show some compound content has good ADMET results. Safrole, elemicin and methyl eugenol compounds show good results, be it absorbance, distribution, metabolism, excretion, and have low toxicity so that the compounds safrole, elemicin, and methyl eugenol are predicted to be potent as antiansietas.

Keywords : Anxiety, *Myristica fragrans*, molecular docking, PLANTS, ADMETlab 2.0

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Akhir tahun 2019 dunia telah digegerkan dengan adanya wabah yang datang dari kota Wuhan Provinsi Hubei China. Wabah tersebut adalah COVID 19. Kondisi yang datang secara tiba-tiba ini membuat masyarakat tidak siap menghadapinya baik secara fisik maupun psikis (Sabir dan Phil, 2016). Salah satu kondisi psikologis yang dialami masyarakat adalah rasa cemas saat terinfeksi (Fitria *et al.*, 2020). Situasi ini harus disikapi dengan serius, hal ini dikarenakan kecemasan yang berlebihan dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh, sehingga lebih rentan terdampak corona atau covid-19 (Fitria *et al.*, 2020).

Menurut survei WHO yang terbaru, di 93% negara di seluruh dunia, pandemik COVID-19 telah mengganggu atau menghentikan layanan kesehatan mental, sementara permintaan akan kesehatan mental meningkat. Survei terhadap 130 negara memberikan data global pertama, yang menunjukkan dampak buruk COVID-19 pada akses pelayanan kesehatan mental, dan menyoroti kebutuhan mendesak untuk meningkatkan pendanaan (WHO, 2020). Pandemi COVID-19 dapat berakibat terhadap rentannya infeksi penyakit, dapat berdampak pada kebutuhan bahan pangan, tempat tinggal dan kebutuhan dasar lainnya. Pandemi dapat berdampak juga terhadap kesehatan fisik dan kesehatan mental masyarakat juga akan berpengaruh secara signifikan (Fiorillo dan Gorwood, 2020). Variabel seperti pekerjaan, pendidikan, dan jenis kelamin dapat mempengaruhi gejala kecemasan dan depresi yang berkembang selama pandemi (Wang *et al.*, 2021). Selama pandemi, kecemasan akan penyakit, masalah sosial dan ekonomi, dan isolasi dapat menyebabkan individu mengalami lebih banyak gejala kecemasan dan depresi. (Fiorillo & Gorwood, 2020).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengungkapkan "Kesehatan mental yang baik benar-benar mendasar bagi kesehatan dan kesejahteraan secara keseluruhan. COVID-19 telah mengganggu layanan kesehatan mental penting di seluruh dunia tepat ketika mereka paling dibutuhkan (WHO, 2020). Berdasarkan

penelitian yang dilakukan cao *et al* menunjukkan bahwa 0,9% siswa memiliki gejala kecemasan yang parah, 2,7% memiliki gejala sedang, dan 21,3% memiliki gejala ringan. Ditemukan bahwa stabilitas pendapatan keluarga dan tinggal bersama orang tua memiliki efek perlindungan terhadap gejala kecemasan (Cao *et al.*, 2020).

Kecemasan adalah keadaan emosional yang tidak menyenangkan disertai dengan rasa gelisah, ketidaknyamanan, dan kekhawatiran atau ketakutan akan ancaman masa depan yang pasti atau tidak pasti (Gupta *et al.*, 2010). Kecemasan dianggap sebagai reaksi normal terhadap stres dan ditandai dengan jantung berdebar, kelelahan, mual dan sesak nafas. Kecemasan adalah penyakit mental paling umum yang mempengaruhi seperdelapan dari total populasi, dan telah menjadi bidang penelitian yang sangat penting dalam psikofarmakologi dalam beberapa dekade terakhir (Jung *et al.*, 2006). Kecemasan diartikan sebagai kegelisahan subjektif, ketakutan atau firasat (Jha *et al.*, 2018). Kecemasan dikaitkan dengan penurunan perilaku eksploratif dan peningkatan preferensi untuk ruang tertutup, juga dikaitkan dengan penurunan aktivitas lokomotor (Jha *et al.*, 2018). Kecemasan juga berkaitan dengan aktivitas otonom yang bertambah yang dihasilkan dengan adanya peningkatan buang air besar dan buang air kecil (Jha *et al.*, 2018). Gangguan kecemasan meliputi serangkaian gangguan panik, gangguan kecemasan umum, fobia, gangguan kecemasan perpisahan, dan gangguan stres pasca trauma (Baldwin *et al.*, 2014).

Tanaman pala (*Myristica fragrans*) merupakan tanaman asli Indonesia yang berasal dari Kepulauan Maluku (Arrizqiyani *et al.*, 2017). Manfaat pala sebagai anti anxietas memang belum dapat dibuktikan secara langsung, namun manfaatnya sebagai anti anxietas telah lama diterapkan masyarakat secara empiris untuk anxietas (Puspa *et al.*, 2017). Senyawa konstituen pala, miristisin dan *elemicin*, memiliki manfaat obat penenang ringan, *antianxiety* dan menghilangkan rasa sakit, berdasarkan aktivasi neurotransmitter serotonin dan dopamin (Leiter *et al.*, 2011). Senyawa lain yang dapat berpotensi untuk anxietas adalah 4-terpineol, safrole, sabine, dan eugenol (Subarnas *et al.*, 2010). Berdasarkan beberapa penelitian, senyawa 4-terpineol dapat berpotensi terhadap GABA reseptor, selain

itu miristisin, safrole, dan 4-terpineol diprediksi memiliki aktivitas atau efek hambat lokomotor yang poten terhadap mencit (Subarnas *et al.*, 2010). Sabinene berkorelasi secara signifikan dengan penurunan aktivitas anxiolitik (Kamal *et al.*, 2018). Senyawa eugenol merupakan senyawa yang memiliki banyak khasiat, salah satunya sebagai antidepresan. Senyawa eugenol bisa digunakan sebagai antidepresan yang mekanismenya menghambat MAO-A dan MAO-B sehingga dapat meningkatkan kadar serotonin (Adelina, 2013). Ekstrak pala telah menunjukkan efek depresan dan anxiogenik. Pala memiliki myristicin sebagai prinsip konstituen aromatik dari minyak (Romana *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya pemberian ekstrak etanol biji pala 0,2 ml per hari pada kelompok perlakuan setiap mencit memberikan efek terhadap penurunan anxietas mencit akibat induksi stres ($P < 0,05$) (anxietas) (Hasanusi *et al.*, 2020).

Terdapat berbagai macam target protein pada penyakit anxietas, target kerja antianxietas meliputi; reseptor asam *gamma-aminobutirat* (GABA), mekanismenya menghambat neurotransmitter di otak, GABA memodulasi serangkaian perilaku dan mekanisme fisiologi seperti nafsu makan, nafsu seksual, tidur, perilaku agresi, regulasi, rasa sakit, kardiovaskular, termoregulasi, aktivitas lokomotor, dan perasaan (Paredes & Ågmo, 1992). Reseptor MAO-B berperan dalam katabolisme serotonin, dopamine, dan noradrenalin. Serotonin, dopamine, dan noradrenalin berpengaruh dalam emosi dan pengurangan stress (Zhukovsky *et al.*, 2017). dan *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), mGluR1 bekerja dengan memetabolisme glutamate dan memberikan isyarat pada sinaps sel Purkinje otak yang mengalami depresi atau anxietas selektif atau persisten diikuti dengan pengulangan aktivasi serat panjat otak dan mengakibatkan terjadinya depolarisasi postsynaptic yang kuat dan masuknya kalsium (Jin *et al.*, 2007). *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR), NMDAR merupakan reseptor yang berperan mengontrol plastisitas sinaptik dan fungsi memori. Plastisitas sinaptik berpengaruh terhadap LTD (*long term depression*) dan LTP (*long term potentiation*) (Marsden, 2013).

Seiring dengan perkembangan jaman, penelitian dan pengembangan di bidang farmasi dan kosmetika mulai membatasi penggunaan hewan uji karena

memakan waktu lama, biaya tinggi, dan adanya standar etika penggunaan hewan uji (Makatita *et al.*, 2020). Oleh sebab itu, uji *in silico* mulai mendapatkan perhatian karena kelebihanannya yaitu harganya yang murah dan hasil yang lebih cepat (Makatita *et al.*, 2020). Penambatan molekuler merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan dalam penelitian basis *in silico*, penambatan molekuler merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul untuk menghasilkan model yang mengikat dilihat dari energi bebas ikatan antara protein-ligan (Forli *et al.*, 2016).

Studi terkait kandungan senyawa yang terdapat pada tanaman pala terhadap molekul target anxietas masih tergolong sedikit dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi target anxietas pada senyawa-senyawa yang terdapat pada tanaman pala, pada penelitian sebelumnya secara *in vivo* tanaman pala dapat berfungsi sebagai anti anxietas, setelah itu dilakukan skrining senyawa yang terdapat pada tanaman pala dan makromolekul selanjutnya dianalisis *energy binding affinity* dan pola interaksi menggunakan PLANTS (*Protein-Ligand Ant System*) yang kemudian di visualisasikan menggunakan BIOVIA. Senyawa yang dirasa memiliki efek antianxietas yang baik, kemudian diuji parameter farmakokinetik dan toksisitasnya menggunakan ADMETlab 2.0.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, dapat diambil rumusan masalah yaitu:

Pertama, apa saja kandungan kimia dari tanaman pala yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap protein target yaitu *gamma-aminobutirat* (GABA), *Monoamine oxidase B* (MAO-B), *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), dan *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) pada anxietas?

Kedua, bagaimana pola interaksi yang paling baik antara kandungan kimia pada tanaman pala (*Myristica fragrans*) terhadap target molekul anxietas yaitu *gamma-aminobutirat* (GABA), *Monoamine oxidase B* (MAO-B), *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), dan *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) pada anxietas?

Ketiga, bagaimana prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas kandungan kimia pada tanaman pala (*Myristica fragrans*)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

Pertama, mengetahui kandungan kimia dari tanaman pala yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap protein target yaitu *gamma-aminobutirat* (GABA), *Monoamine oxidase B* (MAO-B), *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), dan *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) pada anxietas

Kedua, mengetahui pola interaksi yang paling baik antara kandungan kimia pada tanaman pala (*Myristica fragrans*) terhadap target molekul anxietas yaitu *gamma-aminobutirat* (GABA), *Monoamine oxidase B* (MAO-B), *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), dan *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) pada anxietas.

Ketiga, mengetahui prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas kandungan kimia pada tanaman pala (*Myristica fragrans*)

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapat kandungan senyawa yang berpotensi terhadap target antianxietas di mana kandungan kimia tanaman pala (*Myristica fragrans*) berpotensi baik agar senyawa dapat dikembangkan struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitasnya terhadap protein target yang sesuai. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dan hasil dalam penambatan molekuler.