

Potential of Some Derivative Compounds and Plants as Antidepressants With Computational Screening Method: A Literature Review

Potensi Beberapa Senyawa Turunan dan Tumbuhan sebagai Antidepresan dengan Metode Skrining Komputasi : Literature Review

Vina Luthfiana Hasna¹⁾, Erlangga Muhamad Prayuda¹⁾, Rika Valensia¹⁾, Aditya Putra Tama¹⁾, Khamairah Azzahrawaani Hermawan¹⁾, Lina nurfadhila¹⁾.

¹⁾Universitas Singaperbangsa Karawang, Kerawang, Jawa Barat, Indonesia.

Author e-mail: vinahasna7@gmail.com

ABSTRACT

Depression is a severe mental illness that is usually characterized by feelings of sadness or anxiety. Data reports that some 800,000 cases of suicide are the result of depression. Meanwhile, in Indonesia, individuals with depression are in the range of 6% of the total population. Another finding was by the Central Statistics Agency (2014) that at least 3.4 million youth aged 10-19 experienced mental disorders in 2013. This review article aims to provide readers with information regarding compounds that have the potential as antidepressants. The method used in this literature review is to search for reference sources in the form of scientific journals or scientific articles, both on a national and international scale, related to in silico testing of antidepressant compounds. Several compounds can be used as antidepressants. The most common receptors used to test antidepressant activity are 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptophan) and MAOA (Monoamine Oxidase A). Compounds that have potential as antidepressants include safrole from nutmeg, Curcuma longa active compounds, curcumin derivatives, Angelica archangelica extracts, Gingerol and shogaol in Zingiber officinale Constituents, Dehydrozingerone Compounds from Zingiber officinale extract, eicosanal and acetate phytol from Elatostem papillosum, L. -17, 1MeTIQ, and Aegeline in Aegle marmelos fruit extract.

Keywords: Antidepressant; Drug design; Depression.

ABSTRAK

Depresi merupakan salah satu penyakit mental yang serius yang biasa ditandai oleh perasaan sedih atau cemas. Data melaporkan bahwa sejumlah 800,000 kasus bunuh diri merupakan dampak dari depresi. Sementara di Indonesia, individu dengan penyakit depresi ada pada kisaran 6 % dari total populasi. Temuan lain oleh Badan pusat statistik (2014) bahwa setidaknya ada sekitar 3,4 juta remaja usia 10-19 mengalami gangguan mental di tahun 2013. Tujuan artikel review ini untuk memberikan informasi kepada pembaca terkait senyawa yang berpotensi sebagai antidepresan. Metode yang digunakan dalam review literatur ini adalah dengan melakukan pencarian sumber acuan berupa jurnal ilmiah atau artikel ilmiah, baik skala nasional maupun internasional, yang berhubungan dengan uji in silico senyawa antidepresan. Terdapat beberapa senyawa yang dapat dijadikan sebagai antidepresan. Reseptor yang paling umum digunakan dalam pengujian aktivitas antidepresi yaitu 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptophan) dan MAOA (Monoamine Oxidase A). Senyawa yang berpotensi sebagai antidepresan di antaranya, safrole dari biji pala, Senyawa Aktif Curcuma longa, derivatif kurkumin, ekstrak Angelica archangelica, Gingerol serta shogaol dalam Konstituen Zingiber officinale, Senyawa Dehydrozingerone dari ekstrak Zingiber officinale, eikosanal dan fitol asetat dari tanaman Elatostem papillosum, L-17, 1MeTIQ, dan Aegeline pada ekstrak buah Aegle marmelos.

Kata kunci: Antidepresan, Desain obat; Depresi

PENDAHULUAN

Depresi merupakan penyakit mental serius yang biasanya ditandai oleh perasaan sedih atau cemas. Sebagian besar terkadang merasa sedih atau cemas, tetapi emosi ini biasanya berlalu dengan cepat dalam beberapa hari. terdapat istilah suasana hati yang tertekan (depressed mood) di mana seseorang mengalami kesedihan dan beberapa afeksi negatif lainnya dalam kurun waktu yang tidak terlalu lama karena kegagalannya dalam menjalankan tugas tertentu. Depresi menunjukkan gejala-gejala seperti munculnya perilaku dan emosi yang mencerminkan afeksi negatif. Depresi yang tidak diobati dapat mengganggu aktivitas sehari-hari (Rahmy & Muslimahayati, 2021). Data melaporkan bahwa sejumlah 800,000 kasus bunuh diri merupakan dampak dari depresi (WHO, 2012). Sementara di Indonesia, individu dengan penyakit depresi ada pada kisaran 6,1% dari total populasi (Kemenkes RI, 2018). Temuan lain oleh Badan pusat statistik (2014) bahwa setidaknya ada sekitar 3,4 juta remaja usia 10-19 mengalami gangguan mental di tahun 2013 dan depresi sebagai gangguan yang paling umum terjadi (Desi et al., 2020).

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi depresi. Usia kemunculan gejala depresi lebih sering terjadi pada rentang usia remaja hingga usia dewasa muda. Status Sosial dan Ekonomi Individu yang memiliki tingkat sosial ekonomi yang rendah akan lebih rentan terhadap kecenderungan depresi. Status Pernikahan Status pernikahan juga menjadi salah satu faktor kerentanan terhadap timbulnya gejala depresi. Jenis Kelamin Perempuan dianggap lebih rentan mengalami depresi dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan karena tingkat stress perempuan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki, serta perbedaan hormon dalam tubuh. Patofisiologi depresi dijelaskan dalam beberapa hipotesis. Amina biogenik merupakan hipotesis yang menyatakan, depresi disebabkan 5 menurunnya atau berkurangnya jumlah neurotransmitter norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) dan dopamine (DA) dalam otak (Hasanah et al., 2020).

Jenis depresi yang di ketahui dibagi menjadi tiga bagian, Depresi Ringan Pada depresi ringan ini harus ada sekurang kurangnya dua dari gejala depresi yang khas, selain itu juga ditambah sekurang-kurangnya dua dari gejala depresi yang

lainnya dan tidak boleh ada gejala yang berat dalam depresi, biasanya lamanya berlangsung adalah kurang lebih sekitar dua minggu. Pada umumnya orang yang mengalami depresi ringan akan mengalami keadaan resah, serta sukar untuk melakukan pekerjaan dan kegiatan sosial, namun pada depresi ringan ini seseorang atau individu masih mampu untuk melakukan kegiatan. Pada depresi ringan ini ada dua gejala yang khas, selain itu juga ditambah dia dari gejala depresi yang lainnya dan tidak boleh ada gejala yang berat dalam depresi, biasanya lamanya berlangsung adalah kurang lebih sekitar dua minggu. Pada umumnya manusia yang mengalami depresi ringan akan mengalami resah, serta sukar untuk melakukan pekerjaan dan kegiatan social, namun pada penderita depresi ringan ini masih dapat melakukan kegiatan yang bersifat individu. Depresi sedang ada dua gejala yang khas dari depresi. Beberapa dari gejala depresi sedang itu tanpa terlihat mencolok. Lamanya dari depresi sedang ini adalah minimal dua minggu. Pada penderita depresi sedang biasanya individu sulit untuk melakukan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga. Depresi Berat Pada depresi berat ini biasanya individu mengalami ketegangan atau kegelisahan yang amat nyata. Kehilangan harga diri dan perasaan dirinya tidak berguna sangat nyata terlihat, dan bunuh diri merupakan hal yang sangat nyata dialami oleh penderita depresi berat ini (Robby, 2013).

Penggunaan obat antidepresi yang sering digunakan adalah obat-obat sintetik. Obat yang paling banyak digunakan adalah obat-obat golongan SSRI (Selective Serotonin Re Uptake Inhibitor), SNRI (Selective Norepinefrin Reuptake Inhibitor), TCA (Tricyclic Antidepressant) dan MAOI (Mono Amine Oxidase Inhibitor), namun obat-obat tersebut memiliki sejumlah efek samping yang besar, selain itu obat - obat tersebut memiliki kontra indikasi dengan sejumlah kondisi pasien ataupun interaksi yang begitu banyak. Pada kondisi Depresi, terjadi perubahan pada reseptor sel saraf dan perubahan ini menyebabkan penurunan release dari noradrenalin (NA) pada sel sinaps dan akan terjadi penurunan dan berkurangnya aktivitas pada seluruh system (Hasanah et al., 2020).

Terlepas dari upaya penelitian sama beberapa dekade, obat antidepresan yang sering digunakan hingga saat ini masih memberikan beberapa efek samping, seringkali efek samping

tersebut cukup serius untuk menjamin penghentian obat (Immadisetty et al., 2013). Dengan kemajuan teknologi yang sangat pesat, penemuan senyawa obat baru dapat dilakukan dengan cara yang lebih efisien seperti *Molecular docking*. Pendekatan penambatan molekuler dapat digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, yang memungkinkan kita untuk mengkarakterisasi perilaku molekul kecil di tempat pengikatan protein target. Pada dasarnya, tujuan docking molekuler adalah untuk memberikan prediksi struktur kompleks reseptor ligan menggunakan metode komputasi (Meng et al., 2011).

Berdasarkan hal-hal di atas, perlu dilakukan studi mendalam mengenai potensi beberapa senyawa yang dapat dijadikan sebagai antidepresan dengan metode komputasi yaitu molekuler docking, agar kedepannya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan senyawa obat baru.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam review literatur ini adalah dengan melakukan pencarian sumber acuan berupa jurnal ilmiah atau artikel ilmiah, baik skala nasional maupun internasional, yang berhubungan dengan uji in silico senyawa antidepresan dari database Elsevier, NCBI, Google Scholar, dan situs lainnya. Kriteria inklusi yang digunakan dari sumber acuan di antaranya, jurnal ilmiah ataupun artikel ilmiah yang digunakan merupakan naskah yang dipublikasikan 10 tahun terakhir (2012-2022) dan memuat tema uji in silico senyawa antidepresan turunan suatu senyawa atau dari tumbuhan, sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan pada penulisan review literatur ini yaitu dengan artikel atau jurnal ilmiah yang tidak berkaitan dengan tema uji in silico senyawa antidepresan turunan suatu senyawa atau dari tumbuhan.

HASIL DAN DISKUSI

Terdapat teori yang menyoroiti patofisiologi penyakit depresi yaitu defisiensi neurotransmisi monoamine (serotonin, norepinefrin, dan dopamine) dalam system saraf pusat adalah yang mendasari perkembangan penyakit depresi. Reseptor 5-HT_{1A} adalah salah satu reseptor serotonin paling banyak di otak (Kaufman et al.,

2016). Reseptor yang paling umum digunakan dalam pengujian aktivitas antidepresi yaitu 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptophan) dan MAO_A (Monoamine Oxidase A). Reseptor 5-HT_{1A} selalu bertindak sebagai rem untuk menghambat aktivitas seluruh system 5-HT dan diperkirakan menunda respons antidepresan (Chilmonczyk et al., 2015). Reseptor MAO_A mempunyai fungsi dalam mengoksidasi serotonin, dopamin dan norepinefrin yang salah satunya merupakan penyebab terjadinya depresi.

Berdasarkan hasil literatur yang ditinjau pada tabel 1, penggunaan target kerja 5-HT_{1A} lebih sedikit dibandingkan MAO_A. Hal ini kemungkinan didasari oleh pernyataan bahwa MAO_A yang merupakan target obat antipresan yang menjanjikan (Kaur et al., 2020). Penelitian yang menggunakan reseptor 5-HT_{1A}, di antaranya Wang et al (2021), dengan hasil bahwa senyawa turunan kumarin yang didapatkan dari reaksi piperazine dengan kumarin saat diprediksi sifat farmakokinetiknya menggunakan perangkat lunak DS 2020, semuanya menunjukkan permeabilitas BBB yang baik, namun senyawa yang memberikan aktivitas antidepresan yang paling baik adalah senyawa 6i (-CH₂Ph) yang dibuktikan dengan gaya interaktif dengan beberapa asam amino di sekitar tempat aktif reseptor 5-HT_{1A}; dan Itiyavirah & Paul (2013), yang menyatakan bahwa Gingerol dan Shogol dari *Zingiber officinale* (jahe) saat berikatan dengan reseptor 5-HT_{1A} memiliki afinitas yang tinggi.

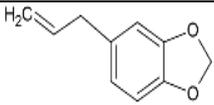
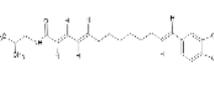
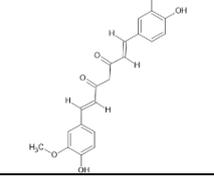
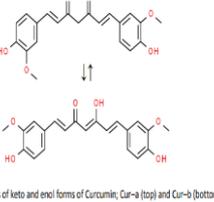
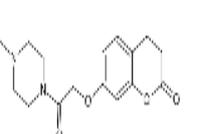
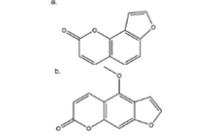
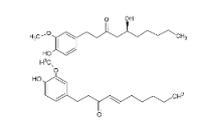
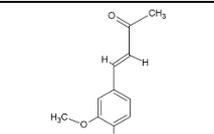
Menurut penelitian Sarapultsev et al., 2021, penelitian ini bertujuan untuk melihat senyawa L-17 (2-morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine, hydrobromide) yang merupakan turunan tiadiazin yang disintesis dengan siklokondensasi dari α -bromoacetophenone bersama morpholine-4-carbothionic acid hydrazide asli. Menggunakan software PASS 10.4 Professional Extended, diperkirakan L-17 memiliki sifat antidepresan dengan menghambat reuptake 5-HT. L-17 sangat mirip dengan fluoxetine dalam berikatan dengan reseptor SERT (Serotonin Transporter), L-17 ini juga memiliki kemiripan dengan WAY100135 dalam berikatan dengan 5-HT_{1A}, namun hasil ikatan L-17 dengan reseptor 5-HT₃ berbeda dengan granisetron. Berdasarkan hasil tersebut, ada kemungkinan L-17 memiliki efektifitas antidepresan sebagai penghambat SERT dan sebagai agonis parsial reseptor 5-HT_{1A}.

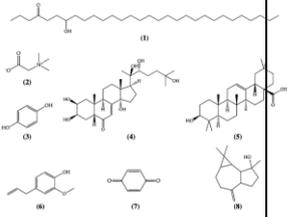
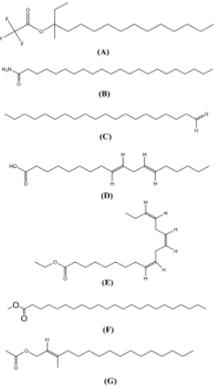
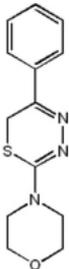
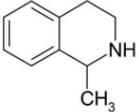
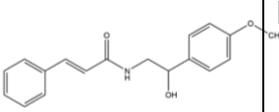
Penelitian yang menggunakan reseptor MAO_A sebagai target kerja di antaranya adalah

penelitian yang dilakukan oleh Maylinda et al (2022), yang menggunakan safrole pada biji pala. Biji pala sendiri mempunyai senyawa aktif yaitu *myricitin*, *elemicin*, *safrole* dan *isoeugenol* yang bisa menghambat aktifitas enzim oksidase (MAO). Berdasarkan hasil, *safrole* di dapatkan hasil yang cukup baik dikarenakan target yang dituju yaitu Blood Brain Barrierr (BBB) mencapai target dan

juga hasil radar bioavaibilitas yang cukup baik. Selain itu, Swiss ADME menunjukkan bahwa safrole memenuhi 9 parameter swiss ADME dan salah satu yang tidak masuk kriterianya yaitu CYP2D6 inhibitor, sehingga senyawa safrole kurang potensial jika dijadikan sebagai kandidat obat antidepresan.

Tabel 1. Hasil Review Artikel Senyawa yang Berpotensi sebagai Antidepresan

Referensi	Ligan	Struktur Kimia	Target Kerja	Kesimpulan
(Maylinda & Novianty, 2022)	Safrole dari biji pala		MAO _A (Monoamine Oxidase A)	Safrole kurang potensial untuk dijadikan obat antidepresan
(Sirait & Novianty, 2022)	Guineesine dari cabai jawa		MAO _A (Monoamine Oxidase A)	Guineesine kurang berpotensi sebagai kandidat obat antidepresan
(Niadi et al., 2022)	Senyawa Aktif <i>Curcuma longa</i>		ACHE, BACE1, MAO _A	Kunyit memiliki potensi sebagai antidepresan.
(Nazemi et al., 2019)	kurkumin a serta kurkumin b	 <small>views of keto and enol forms of Curcumin; Cur-a (top) and Cur-b (bottom).</small>	MAO _A (Monoamine Oxidase A)	Kurkumin a dan b merupakan ligan yang baik terhadap interkasi MAO _A . Kurkumin a lebih baik dibandingkan Kurkumin b.
(Wang et al., 2021)	Derivatif kumarin (6a-u) yang dihasilkan dari reaksi antara piperazin dan kumarin		5-HT _{1A} (reseptor serotonin 1A)	Senyawa derivative kumarin 6i memiliki interaksi yang lebih baik di antara senyawa turunan lainnya
(Kaur et al., 2020)	Fraksi C,G, dan H dari ekstrak <i>Angelica archagelica</i>		MAO _A (Monoamine Oxidase A)	Ekstrak <i>Angelica archagelica</i> yang menunjukkan aktivitas antidepresan paling baik adalah fraksi C (a) dan fraksi G (b)
(Ittiyavirah & Paul, 2013)	Konstituen <i>Zingiber officinale</i> (gingerol dan shogoal)		5-HT _{1A} (reseptor serotonin 1A)	Gingerol dan shogoal memiliki afinitas yang tinggi saat berikatan dengan 5-HT _{1A}
(Moorkoth et al., 2021)	Senyawa Dehydrozingerone dari ekstrak <i>Zingiber</i>		MAO _A (Monoamine Oxidase A)	Dehydrozingerone terbukti memiliki aktivitas antidepresan

	<i>officinale</i>			
(Emon et al., 2022)	8 senyawa tanaman <i>Achyranthes aspera</i> 1). 4-triacontanone 2). Betaine 3). Ecdysterone 4). Eugenol 5). Hydrouinone 6). Oleanolic acid 7). p-benzoquinone 8). Spathulenol		transporter serotonin manusia	8 senyawa yang terdapat di tanaman <i>Achyranthes aspera</i> berpotensi sebagai aktivitas antidepresan
(Uddin et al., 2021)	7 senyawa tanaman <i>Elatostem papillosum</i> A). 3-trifluoroacetoxy pentadecane B) 13-dokosanamida C) eikosanal D) asam linoleate e) etil ester asam linoleate F) metil ester asam trikosanoat G) fitol asetat		transporter serotonin manusia	2 dari 7 senyawa yang terdapat di tanaman <i>Elatostem papillosum</i> memiliki sumber potensi sebagai aktivitas antidepresan (eikosanal dan fitol asetat)
(Sarapultsev et al., 2021)	L-17 (2-morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine, hydrobromide)		reseptor SERT, 5-HT3 dan 5-HT1A	L-17 memiliki efektifitas antidepresan sebagai penghambat SERT dan sebagai agonis parsial reseptor 5-HT1A
(Możdżeń et al., 2019)	1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ)			Memiliki efek seperti imipramine (antidepresan trisiklik)
(Singh et al., 2021)	Aegeline pada ekstrak buah <i>Aegle marmelos</i>		MAO dan iNOS	Menunjukkan aktivitas antidepresan dengan terbentuk ikatan yang baik pada MAO-A dan iNOS

Tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sirait & Novianty (2022), Senyawa guineesine dari tanaman cabai jawa (*piper longum Bl*) kurang baik jika dijadikan sebagai obat oral dalam menghambat aktivitas enzim MAO_A. Hal tersebut oleh data yang diperoleh dari hasil analisis guineesine yang tidak memenuhi kriteria paramater dari sifat drug-likeness. Guineesine menunjukkan absorpsi yang tinggi sehingga dapat didistribusikan dengan cara yang baik pada seluruh tubuh terutama otak dan mempunyai sifat yang non inhibitor terhadap P-glikoprotein.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Niadi et al, 2022, menggunakan kunyit (*Curcuma Longa l*) sebagai kandidat obat antidepresan, ditemukan ikatan senyawa aktif kunyit dengan jumlah 3 protein target yang mempunyai potensi sebagai antidepresan yaitu ACHE (Acetylcholinesterase), BACE1 dan MAOA (monoamine oksidase A). Sedangkan senyawa aktif pada kunyit terhadap obat antidepresan terdiri dari 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadine-3,5-dione, Bisdemethoxycurcumin (curcumin III), Caryophyllene, Cinnamaldehyde, curcumin 1. Demethoxycurcumin (curcumin II), oleic acid, Thymol dan toluene. Hasil yang ditemukan juga adanya 7 protein target yang sama dalam senyawa aktif kunyit. Hasil pada penelitian ini juga mengatakan bahwa ACHE (Acetylcholinesterase) salah satu protein target senyawa toluene, toluene pada penelitian ini menunjukkan adanya kesamaan pada protein target dengan obat antidepresan yaitu fluxetine.

Masih dengan bahan uji yang sama dengan sebelumnya yaitu kunyit, namun dengan kandungan senyawa yang berbeda, senyawa yang digunakan ialah hanya kurkumin dalam bentuk keto (kurkumin a) dan enol (kurkumin b). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nazemi et al (2019) kurkumin b mempunyai efektivitas yang lebih kuat dibandingkan dengan kurkumin a, namun jika dilihat pada interaksinya, kurkumin a merupakan ligan yang lebih baik. Sebagian besar asam amino sendiri berada pada iaktan non-hidrogen dengan ligan dan juga faktor lainnya terdapat pada nilai log P yang lebih tinggi nilai kurkumin a sehingga bisa dijadikan sebagai keuntungan yang baik dalam berkontribusi pada proses interaksi.

Selanjutnya dalam penelitian yang dilakukan oleh Kaur et al (2020), bahan uji yang digunakan

adalah senyawa kimia yang difraksinasi dari ekstrak *Angelica archangelica*, fraksi yang didapatkan berupa senyawa angelicin (fraksi c), bergapten (fraksi g), dan scopoletin (fraksi h). Hasil yang didapatkan ialah senyawa angelicin dan bergapten memiliki aktivitas antidepresan yang lebih besar dibandingkan dengan scopoletin. Hal tersebut dibuktikan oleh sifat farmakokinetik dan fisikokimianya, seperti perilaku senyawa yang mirip dengan obat antidepresan (senyawa bergapten yang paling tinggi dan scopoletin paling rendah), permeabilitas terhadap BBB yang terlihat bahwa angelicin yang paling maksimum serta scopoletin yang dinilai paling rendah.

Selanjutnya dalam penelitian yang dilakukan oleh Moorkoth et al (2021), senyawa dehydrozingerone dari ekstrak *Zingiber officinale*, terbukti memiliki efek antidepresan serta memiliki interaksi yang stabil dan baik dengan reseptor MAO_A, namun prediksi DHZ yang menunjuk pada potensi penghambatan MAO_A harus dievaluasi lebih lanjut.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh NU emon et al (2020), ekstrak tanaman bunga sekum berduri (*Achyranthes aspera L.*), memiliki delapan senyawa yang teridentifikasi, diantaranya 4-triacontanone, Betaine, Ecdysterone, Eugenol, Hydroquinone, Oleanolic acid, p-benzoquinone, Spathulenol. Dari delapan senyawa tersebut dilakukan studi in silico molekuler docking, didapatkan skor docking sebagai berikut : P-Benzoquinone > Eugenol > Hydroquinone > Ecdysterone > Betaine > Oleanolic acid > 4-triacontanone. lebih lanjut nilai docking yang dihasilkan dari reaksi residu asam amino dengan ikatan hydrogen yaitu antara -4,3 hingga -7,4 kkal/mol. Maka dari itu, disimpulkan adanya interaksi dengan protein target, fitokonstituen bertanggung jawab atas aktivitas antidepresan secara signifikan dan berpotensi menjadi sumber antidepresan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Uddin et al (2017), dari ketujuh senyawa, terdapat empat senyawa yang memiliki afinitas pengikatan tertinggi, dengan urutan sebagai berikut [1] fitol asetat (-3,628 kkal/mol), [2] 3-trifluoroacetoxypentadecane (-3,423 kkal/mol), [3] eikosanal (-2,525 kkal/mol), [4] asam linoleate (-0,797 kkal/mol). fitol asetat sebagai senyawa yang memiliki afinitas paling tinggi, diketahui senyawa tersebut berinteraksi dengan reseptor

target yaitu serotonin manusia melalui pembentukan ikatan hydrogen dengan residu Trp573 dan Gln246 serta pembentukan ikatan hidrofobik dengan residu Trp573, Tyr171, Leu577, Ile581, Leu492, Val479, Val473, Val488, dan Leu24.

Menurut penelitian Mozdzeń et al (2019), senyawa yang dilakukan pengujian adalah 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ) yang disintesis dari amina endogen yang secara alami dapat dijumpai pada otak mamalia, tanaman dan berbagai makanan. Sebelumnya telah terdapat penelitian bahwa senyawa ini dapat menghambat MAO A dan B secara reversibel, menghambat pembentukan radikal bebas, dan mencegah pembentukan H₂O₂ dari dopamin melalui reaksi fenton. 1MeTIQ adalah anti-dopaminergik tetapi tidak menginduksi katalepsi pada hewan. Pengujian in silico pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keefektifannya sebagai antidepresan melalui prediksi sifat-sifatnya dalam ADME. Penelitian menggunakan software ADMET Predictor Software (Simulations Plus, Inc. Lancaster, CA, USA). Hasilnya bahwa senyawa ini memiliki kelarutan yang baik didalam air, pH mendekati netral (pH 7,4), distribusi volume relatif, dan kemudahan penetrasi melalui blood-brain barrier. Berdasarkan aplikasi tersebut, zat ini tidak menyebabkan peningkatan kadar enzim alkalin fosfat, LDH atau SGPT dan tidak sensitif terhadap kulit, aman untuk saluran pencernaan, tidak bersifat mutagenik dan karsinogenik. 1MeTIQ dinilai sebagai molekul yang menjadi substrat enzim CYP1A2 atau CYP2D6 yang efeknya mirip dengan imipramine yang merupakan antidepresan trisiklik tipikal dan paling efisien.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Singh et al (2021), penelitian ini dimaksudkan untuk melihat potensi aegeline dalam menghambat monoamine oxidase (MAO) dimana inhibitor MAO sering digunakan dalam terapi gangguan mental seperti depresi dan dilaporkan memiliki efek analgesik. Inhibitor MAO sudah tidak lagi digunakan untuk pengobatan depresi karena memiliki hepatotoksitas. Selain MAO, pengujian dilakukan dengan melihat penghambatan enzim inducible nitric oxide synthase (iNOS) yang bertanggungjawab untuk memproduksi oksida nitrat yang memicu produksi sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan nyeri dan depresi. Studi docking molekuler silico yang

dilakukan pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa aegeline dapat mengikat katalik enzim MAO-A (PDB ID 2Z5Y), MAO-B (PDB ID 2V5Z), dan iNOS (PDB ID 3E7G). Diantara ketiga reseptor tersebut aegeline memiliki interaksi pengikatan yang baik dengan enzim MAO-A dan iNOS sehingga menunjukkan aktivitas antidepresan.

KESIMPULAN

Depresi merupakan salah satu penyakit mental yang serius. Salah satu dari terpi di setiap jurnalnya adalah monoamine oxidase (MAO) dimana inhibitor ini sering digunakan untuk terapi gangguan mental seperti depresi. Dimana reseptor pada setiap jurnal umumnya digunakan dalam pengujian aktivitas antidepresi yaitu 5-HT_{1A} (5-hydroxytryptophan) dan MAO_A (Monoamine Oxidase A), dan iNOS. Senyawa yang berpotensi sebagai antidepresan di antaranya, safrole dari biji pala, Senyawa Aktif *Curcuma longa*, derivatif kurkumin, ekstrak *Angelica archangelica*, Gingerol serta shogaol dalam Konstituen *Zingiber officinale*, Senyawa Dehydrozingerone dari ekstrak *Zingiber officinale*, eikosanal dan fitol asetat dari tanaman *Elatostem papillosum*, L-17, 1MeTIQ, dan Aegeline pada ekstrak buah *Aegle marmelos*

REFERENSI

- Chilmonczyk, Z., Bojarski, A., Pilc, A., & Sylte, I. (2015). Functional Selectivity and Antidepressant Activity of Serotonin 1A Receptor Ligands. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 18474–18506. <https://doi.org/10.3390/ijms160818474>
- Desi, D., Felita, A., & Kinasih, A. (2020). Gejala Depresi pada Remaja di Sekolah Menengah Atas. *Care: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*, 8(1), 30. <https://doi.org/10.33366/jc-v8i1.1144>
- Emon, N. U., Alam, S., Rudra, S., Chowdhury, S., Rajbangshi, J. C., & Ganguly, A. (2022). Evaluation of pharmacological potentials of the aerial part of *Achyranthes aspera* L.: in vivo, in vitro and in silico approaches. *Advances in Traditional Medicine*, 22(1), 141–154. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00528-5>

- Hasanah, U., Fitri, N. L., Supardi, S., & PH, L. (2020). Depression Among College Students Due to the COVID-19 Pandemic. *Jurnal Keperawatan Jiwa*, 8(4), 421. <https://doi.org/10.26714/jkj.8.4.2020.421-424>
- Immadisetty, K., Geffert, L. M., Surratt, C. K., & Madura, J. D. (2013). New design strategies for antidepressant drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 8(11), 1399–1414. <https://doi.org/10.1517/17460441.2013.830102>
- Ittiyavirah, S. P., & Paul, M. (2013). In silico docking analysis of constituents of Zingiber officinale as antidepressant. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 5(6), 101–105. <https://doi.org/10.5897/JPP2013.0280>
- Kaufman, J., DeLorenzo, C., Choudhury, S., & Parsey, R. v. (2016). The 5-HT_{1A} receptor in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 397–410. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.039>
- Kaur, A., Garg, S., Shiekh, B. A., Singh, N., Singh, P., & Bhatti, R. (2020). In Silico Studies and In Vivo MAOA Inhibitory Activity of Coumarins Isolated from Angelica archangelica Extract: An Approach toward Antidepressant Activity. *ACS Omega*, 5(25), 15069–15076. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00887>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Utama RISKESDAS 2018*.
- Maylinda, S., & Novianty, R. (2022). *Studi In Silico Senyawa Safrole sebagai Kandidat Obat Antidepresan*. 1–11.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340-911795677602>
- Możdżeń, E., Babińska, I., Wójcikowski, J., & Antkiewicz-Michaluk, L. (2019). 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. The toxicological research on an exo/ endogenous amine with antidepressant-like activity – In vivo, in vitro and in silico studies. *Pharmacological Reports*, 71(6), 1140–1146. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.-2019.06.016>
- Nazemi, H., Mirzaei, M., & Jafari, E. (2019). Antidepressant Activity of Curcumin by Monoamine Oxidase–A Inhibition. *Advanced Journal of Chemistry, Section B*, 1(1), 3–9. <https://doi.org/10.33945/SAMI/AJCB.2019.1.2>
- Niadi, A. T., Dewi, M. K., & Harun, Y. Z. (2022). Uji Aktivitas Senyawa Aktif Kunyit (Curcuma Longa L.) sebagai Kandidat Antidepresan dengan Metode In Silico. *Medical Science*, 646–652.
- Rahmy, H. A., & Muslimahayati. (2021). Depresi dan Kecemasan Remaja Ditinjau dari Perspektif Kesehatan dan Islam. *Jo-DEST: Journal of Demography, Ethnography, and Social Transformation*, 1(1), 35–44.
- Robby, D. R. (2013). Hubungan antara Kecerdasan Spiritual dengan Depresi Pada Penyandang Cacat Paska Kusta di Lipos Dinorojo Jepara. *Journal of Social and Industrial Psychology*, 2(1), 50–55.
- Sarapultsev, A., Vassiliev, P., Grinchii, D., Kiss, A., Mach, M., Osacka, J., Balloova, A., Paliokha, R., Kochetkov, A., Sidorova, L., Sarapultsev, P., Chupakhin, O., Rantsev, M., Spasov, A., & Dremencov, E. (2021). Combined In Silico, Ex Vivo, and In Vivo Assessment of L-17, a Thiadiazine Derivative with Putative Neuro- and Cardioprotective and Antidepressant Effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13626. <https://doi.org/10.3390/ijms222413626>
- Singh, A. P., Singh, L., Singh, P., & Bhatti, R. (2021). Biological Evaluation of Aegle marmelos Fruit Extract and Isolated Aegeline in Alleviating Pain-Depression Dyad: In Silico Analysis of Aegeline on MAO-A and iNOS. *ACS Omega*, 6(3), 2034–2044. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04739>
- Sirait, V. V., & Novianty, R. (2022). *Analisis Studi In Silico Senyawa Guineensine Sebagai Kandidat Obat Antidepresan*. 1–12.
- Uddin, Md. Z., Paul, A., Rakib, A., Sami, S. A., Mahmud, S., Rana, Md. S., Hossain, S., Tareq, A. M., Dutta, M., Emran, T. bin, & Simal-Gandara, J. (2021). Chemical Profiles and Pharmacological Properties with in Silico Studies on *Elatostema papillosum* Wedd. *Molecules*, 26(4), 809. <https://doi.org/10.3390/molecules26040809>

- Wang, X., Zhou, H., Wang, X., Lei, K., & Wang, S. (2021). Design, Synthesis, and In Vivo and In Silico Evaluation of Coumarin Derivatives with Potential Antidepressant Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(18). <https://doi.org/10.3390/molecules26185556>
- WHO. (2012). *Depression, A Global Public Health Concern*.