

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN KATA	xiv
INTISARI	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Keaslian Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	7
E. Tujuan Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Telaah Pustaka	8
1. Dermatitis Kontak	8
2. Kubis	12
3. Identifikasi Metabolit Sekunder	18
4. <i>Network pharmacology</i>	20
5. <i>Molekular Docking</i>	30
6. Analisis Aktifitas Antiinflamasi dengan Metode Produksi <i>Nitric Oxide</i>	31
B. Landasan Teori	33
C. Hipotesis dan Keterangan Empiris	35
D. Kerangka Konsep Penelitian	36
BAB III METODE PENELITIAN	37
A. Rancangan Penelitian	37

B.	Alat dan Bahan Penelitian	37
1.	Alat	37
2.	Bahan.....	39
C.	Tempat Penelitian.....	40
D.	Identifikasi Variabel Penelitian.....	40
E.	Definisi operasional variabel	41
F.	Jalannya penelitian	43
1.	Identifikasi Metabolit Sekunder.....	43
2.	<i>Network pharmacology</i>	46
3.	<i>Molecular docking</i>	49
4.	Uji In-Vitro Antiinflamasi terhadap Sel RAW 264.7	51
G.	Analisis Data.....	54
H.	Skema Jalannya Penelitian	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		57
A.	Identifikasi Metabolit Sekunder.....	57
B.	<i>Network Pharmacology</i>	65
a.	Validasi <i>druglikeness</i>	65
b.	Prediksi Target Potensial Penyakit Dermatitis dan Senyawa	67
c.	Analisis interaksi protein-protein.....	68
d.	Analisis jaringan dengan klustering dan sentralitas jaringan.....	69
e.	Analisis <i>GO Enrichment</i> dan <i>KEGG Pathway</i>	76
f.	Konstruksi Jaringan.....	79
C.	<i>Molecular docking</i>	87
a.	Preparasi Protein dan prepaasi Ligand	87
b.	Validasi Metode (<i>Re-docking</i>)	89
c.	Docking senyawa uji (<i>Cross docking</i>).....	90
D.	Uji <i>In-Vitro</i> Anti-inflamasi terhadap Sel RAW 264.7	95
a.	Viabilitas Sel.....	95
b.	Uji antiinflamasi penghambatan produksi <i>nitric oxide</i>	100
c.	Peran NO dalam reaksi inflamasi, serta hubungannya dengan beberapa protein target	103



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	108
1. Kesimpulan	108
2. Saran.....	109
DAFTAR PUSTAKA	110
LAMPIRAN	121

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Metabolit sekunder pada kubis	14
Tabel 2. <i>Database online</i> untuk identifikasi target potensial dari senyawa.....	25
Tabel 3. <i>Database online</i> untuk identifikasi target yang berkorelasi dengan penyakit.....	26
Tabel 4. Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder pada Ekstrak Etil Asetat Kubis.....	59
Tabel 5. Validasi druglikeness	66
Tabel 6. Hasil <i>clustering</i> dari <i>plugin ClusterOne</i>	70
Tabel 7. Protein-protein target utama hasil analisis klasterisasi dan metrik sentralitas	75
Tabel 8. Nilai RMSD hasil re-docking	89
Tabel 9. Hasil docking protein target dan ligand uji.....	90

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kondisi pasien penderita dermatitis	9
Gambar 2. Mekanisme patofisiologi dermatitis	10
Gambar 3. Kubis.....	13
Gambar 4. Hidrolisis glukosinolat	16
Gambar 5. Alur <i>network pharmacology</i>	22
Gambar 6. Alur <i>network pharmacology</i>	22
Gambar 7. Kerangka konsep penelitian	36
Gambar 8. Skema Jalannya Penelitian.....	56
Gambar 9. Diagram Venn yang menunjukkan 95 protein target yang berkorelasi antara 10 senyawa potensial dalam ekstrak etil asetat kubis (EEAK) dan penyakit dermatitis.....	67
Gambar 10. Visualisasi hasil analisis topologi jaringan yang telah diurutkan berdasarkan parameter (a) <i>betweenness centrality</i> , (b) <i>closeness centrality</i> , dan (c) <i>degree centrality</i> menggunakan <i>plugin CytoHubba</i> di <i>Cytoscape</i> sebelum pengambilan nilai median.....	71
Gambar 11. Visualisasi hasil analisis topologi jaringan berdasarkan parameter (a) <i>betweenness centrality</i> , (b) <i>closeness centrality</i> , dan (c) <i>degree centrality</i> menggunakan <i>plugin CytoHubba</i> di <i>Cytoscape</i> setelah pengambilan nilai median	72
Gambar 12. (a) Diagram venn yang menunjukkan overlapping antara <i>degree centrality</i> , <i>betweenness centrality</i> , <i>closeness centrality</i> , dan klustering untuk mengidentifikasi 13 protein utama..... (b) 13 protein utama.....	74
Gambar 13. Hasil analisis GO enrichment (a) <i>Biological process</i> , (b) <i>Cellular component</i> dan (c) <i>Molecular function</i>	77
Gambar 14. Hasil analisis <i>KEGG Pathway</i>	78
Gambar 15. Konstruksi jaringan <i>network pharmacology</i>	79
Gambar 16. TLR, NFKB, MAPK3, STAT, IL-17 <i>Signaling Pathway</i>	86
Gambar 17. Re-docking untuk tiga target protein: (a) MAPK3 (Protein target) 2ZOQ (kode PDB) dengan 5ID (ligan referensi), (b) PTGS2-3NT1-NPS, dan (c) MMP9-4H3X-10B). Struktur molekul yang berwarna cyan mewakili ligan asli, sedangkan warna magenta menunjukkan ligan hasil re-docking	90
Gambar 18. Hasil docking antara MAPK3 (protein target)-2ZOQ (Kode PDB)-I3C (ligand uji), (b) MAPK3-2ZOQ-NPA, (c) MAPK3-2ZOQ-MA, (d) MAPK3-2ZOQ-SFN (e) PTGS2-3NT1-NPA, (f) PTGS2-3NT1-MA, (g) PTGS2-3NT1-I3C, (h) PTGS2-3NT1-I3C, (i) MMP9-4H3X-I3C, (j) MMP9-4H3X-NPA, (k) MMP9-4H3X-MA, (l) MMP9-4H3X-SFN.....	93

Gambar 19. (a) Sel RAW 264.7 sebelum perlakuan MTT, (b) Kristal formazan yang terbentuk setelah pemberian reagen MTT	96
Gambar 20. Grafik persentase sel hidup pada perlakuan (a) EEAK : Ekstrak Etil Asetat Kubis dan (b) Deksametason: Kontrol positif. Keterangan : nilai dinyatakan dalam rata-rata \pm SD	97
Gambar 21. Grafik perhitungan kadar NO (μ M) pada EEAK = Ekstrak Etil Asetat Kubis, dan deksametason = kontrol positif. Keterangan : * $p < 0,001$	101
Gambar 22. Peran NO dalam reaksi inflamasi, serta hubungannya dengan beberapa protein target	104
Gambar 23. Skema patofisiologi dermatitis kontak	107

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto tanaman kubis dan proses ekstraksi	121
Lampiran 2. Hasil determinasi tanaman	122
Lampiran 3. Senyawa hasil identifikasi LC-HRMS	123
Lampiran 4. List target potensial dari 10 senyawa	126
Lampiran 5. List target potensial dari penyakit dermatitis kontak	127
Lampiran 6. Jejaring antara penyakit-senyawa-protein tumpang tindih-13 protein utama	128
Lampiran 7. Mekanisme KEGG	129
Lampiran 8. Visualisasi <i>docking native ligand</i> dan kontrol positif untuk MAPK3, PTGS2 dan MMP9	134
Lampiran 9. Visualisasi tumpang tindih antara <i>native ligand</i> dan ligand hasil <i>re-docking</i>	136
Lampiran 10. Perhitungan Uji viabilitas	137
Lampiran 11. Perhitungan viabilitas sel dengan SPSS	140
Lampiran 12. Perhitungan pengujian produksi NO pada sel RAW 264.7	143
Lampiran 13. Perhitungan pengujian Kadar NO dengan SPSS	145
Lampiran 14. Grafik persen penghambatan produksi NO pada EEAK = Ekstrak Etil Asetat Kubis, dan Dexa = Kontrol positif deksametason	147
Lampiran 15. Perhitungan pengujian persen penghambatan dengan SPSS	148
Lampiran 16. <i>Ethical Clearence</i>	150