

# Studi In-Silico dan In-Vivo sebagai pendekatan analisis mekanisme ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* Linn) terhadap hewan model penyakit paru obstruktif kronis = In-Silico and In-Vivo studies as mechanism analysis approach of ethanol extract *Muntingia calabura* leaves using chronic obstructive pulmonary disease mouse model

Nenden Nurhasanah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920526812&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Penyakit paru obstruktif kronis atau PPOK merupakan penyakit pada sistem pernafasan bagian bawah, yang dipicu oleh berbagai faktor terutama inhalan toksik. Paparan tersebut menghasilkan stress oksidatif yang terakumulasi sehingga menyebabkan inflamasi berkelanjutan. Penyakit ini menempati peringkat ketiga penyebab kematian di dunia. Saat ini, pilihan terapi yang menarget gen penyebab PPOK belum tersedia. Sehingga dibutuhkan kandidat terapi yang tidak hanya mempunyai potensi sebagai anti oksidan dan anti inflamasi namun juga dapat menghambat ekspresi protein penyebab PPOK. Hingga kini, pemilihan bahan alam sebagai terapi farmakologi banyak diminati masyarakat. Kersen atau *Muntingia calabura* merupakan tanaman tropis yang mudah ditemukan serta memiliki potensi anti inflamasi dan anti oksidan yang tinggi. Penggunaan etanol 50% sebagai pelarut untuk ekstraksi terbukti memiliki potensi anti oksidan tinggi dan anti-inflamasi, sehingga efek dan analisa molekuler terhadap model PPOK dari ekstrak etanol 50% daun kersen perlu diteliti. Interaksi protein-protein antara target senyawa dengan target PPOK dibuat melalui aplikasi Cytoscape yang kemudian dianalisa kemungkinan jalur pensinyalannya menggunakan David Bioinformatics. Konfirmasi hubungan antara ligand ekstrak kersen dengan makromolekul target PPOK dilakukan melalui skrining virtual menggunakan Autodock Vina, sedangkan kestabilan ikatan ligand dan makromolekul target dianalisa menggunakan Gromacs selama 10 ns. Selanjutnya konfirmasi in-vivo dilakukan pada hewan model PPOK yang dibentuk selama 15 minggu menggunakan induksi asap rokok (CS) dan liposakarida (LPS). Pemberian perlakuan terapi dilakukan satu jam sebelum paparan dengan rokok. Ekstrak etanol 50% daun kersen diberikan secara per-oral dimulai pada minggu ke-9 pada tiga dosis berbeda yaitu 6.5 mg, 13 mg dan 26 mg per 30g berat mencit sedangkan kelompok control positif dilakukan melalui inhalasi budesonide 1mg/kgbb. Parameter yang di analisa meliputi monitoring berat badan hewan, konsentrasi karboksihemoglobin dalam serum dan penanda biologis dengan ELISA dan western blotting. Hasil klustering menunjukkan bahwa terdapat 16 gen potensial yang terlibat pada interaksi protein-protein target PPOK dan target kersen. Kemudian untuk hasil analisa inetraksi protein didapatkan pensinyalan IL-17 merupakan jalur yang dapat diintervensi oleh senyawa-senyawa dalam ekstrak etanol 50% kersen terhadap PPOK. Ligand quercitrin, myritlin dan quercetin dapat berikatan dengan makromolekul IL-17a dengan nilai afinitas ikatan sebesar masing-masing -7.3, -7.1 dan -6.4 kcal/mol. Sedangkan untuk makromolekul hilir dipilih TNF- yang dapat ditambat oleh ligand quercitrin, hiravanone, ononine sebesar -6.7 kcal/mol dan quercetin sebesar -5.7 kcal/mol. Sementara itu, ikatan antara IL-17a dan quercetin menunjukkan komplek yang stabil dalam waktu 10 ns. Hasil konfirmasi melalui studi in-vivo menunjukkan bahwa ekstrak etanol 50% daun kersen pada dosis 6.5 mg/30g berat mencit terbukti dapat mengurangi infiltrasi sel inflamasi, mereduksi produksi mucus serta menurunkan konsentrasi sitokin IL- 17a dan menghambat ekspresi TNF- pada paru-paru mencit model PPOK. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 50% daun kersen

berpotensi menjadi kandidat terapi PPOK pada dosis 6.5 mg/30g berat mencit.

.....Chronic obstructive pulmonary disease or COPD, is a disease that commonly breaks the lower respiratory system triggered by continuous exposure to toxic inhalants resulting in oxidative stress accumulation and cascade inflammation process. COPD is the top three cause of death in the world. Therapeutic options based on COPD-causing target genes are not currently available. A desired therapeutic candidate acts not only as an antioxidant and anti-inflammatory but also inhibits the expression of COPD-causing related genes. In recent years, the use of natural compounds as pharmacological therapy is fascinating. Kersen or *Muntingia calabura* is a tropical, evergreen, and fast-growing plant that has high anti-inflammatory and antioxidant potential, especially when extracted with ethanol 50%. Therefore, the molecular mechanism of 50% ethanol kersen leaf extract was engaging to be investigated upon in-vivo COPD model. Protein-protein interactions between compound targets and COPD targets were made using the Cytoscape application which was then analyzed for possible signaling pathways using David Bioinformatics. Confirmation of the relationship between the ligands of the kersen extract and the COPD target macromolecules was carried out through virtual screening using Autodock Vina, while the stability of the ligand bonds and target macromolecules was analyzed using Gromacs for 10 ns. Furthermore, in-vivo confirmation was carried out in animal models of COPD formed for 15 weeks using cigarette smoke (CS) and lipopolysaccharide (LPS) induction. The therapeutic treatment was given one hour before exposure to cigarettes. The 50% ethanol extract of kersen leaves was given orally starting at week 9 at three different doses, 6.5 mg, 13 mg and 26 mg per 30 g weight of mice, while the positive control group was administered via inhalation of budesonide 1 mg/kgbb. The parameters analyzed included monitoring the animal's body weight, carboxyhemoglobin concentration in serum, and IL-17a in BALF by ELISA and last, relative expression of TNF- by western blotting. Clustering results show that there are 16 potential genes involved in the interaction of COPD target proteins and kersen target proteins. It was found that IL-17 signaling is a pathway that can be intervened by the compounds in 50% kersen ethanol extract against COPD. The ligands quercitrin, myritlin and quercetin can bind to IL-17a macromolecules with binding affinity values of - 7.3, - 7.1 and -6.4 kcal/mol, respectively. As for downstream macromolecules, TNF- was chosen which can be docked by ligands quercitrin, hiravanone, ononine of -6.7 kcal/mol and quercetin of -5.7 kcal/mol. Meanwhile, IL-17a and quercetin showed a stable complex within 10 ns. Confirmation results through in-vivo studies show that 50% ethanol extract of kersen leaves at a dose of 6.5 mg/30g weight of mice is proven to reduce inflammatory cell infiltration, lessen mucus production and lowering the concentration of IL-17a cytokines and inhibit TNF- expression. So it can be concluded that 50% ethanol extract of kersen leaves has the potential to be a candidate for COPD therapy at a dose of 6.5 mg/30g of mice weight.