

SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK METANOL KULIT BUAH MATOA (*Pometia pinnata*) SEBAGAI INHIBITOR FOSFOLIPASE A2 DAN PROSTAGLANDIN D2

Rima Cahyaningtias, Denis Merry Mirza¹, Andri Tilaqza^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang ditandai kerusakan progresif seluruh sendi sinovial. Prevalensi OA tergolong tinggi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) sebagai pilihan terapi lini pertama. Namun, penggunaan OAINS jangka panjang dapat menimbulkan efek samping gangguan pada lambung. Oleh karena itu, perlu adanya pengembangan terapi berbasis bahan alam yang selektif terhadap PLA2 dan PGD2. Matoa merupakan tanaman khas Indonesia yang secara empiris digunakan sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi antiinflamasi senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa pada enzim PLA2 dan PGD2 secara *molecular docking*.

Metode: Sebanyak 27 Senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) diperoleh dari hasil metabolit profiling menggunakan metode LC-HRMS. Analisis *docking* diawali dengan proses validasi gridbox menggunakan RMSD terkecil dari ligand ko-kristal pada masing-masing enzim dengan webserver DockRMSD. Senyawa ditambatkan dengan enzim PLA2 (PDB ID: 4QF7) dan PGD2 (PDB ID: 1S2A) dan dilakukan visualisasi 2D dan 3D untuk mengevaluasi interaksi dan pose ligan dalam poket enzim, menggunakan skoring Autodock vina pada perangkat Pyrx 0.8.

Hasil dan Pembahasan: Hasil penambatan ligan uji matoa terhadap enzim PLA2 menunjukkan, ligan uji protocatechuic acid (-5.8 kcal/mol), pipelicolic acid (-5.2 kcal/mol), dan sorbic acid ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) memiliki kemiripan interaksi tertinggi (66,67%) terhadap ligan kontrol kortikosteron (-6.6 kcal/mol). Penambatan pada PGD2 menunjukkan ligan uji curcumin (-7.5 Kkal/mol) dengan similaritas 25%, stearidonic acid (-7.7 Kkal/mol) dengan similaritas 12.5%, dan α -Linolenic acid (-7.5 Kkal/mol) dengan similarity 12.5%, dibandingkan kontrol indometasin (-9.6 Kkal/mol).

Simpulan: Senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa berpotensi sebagai inhibitor enzim PLA2 dan PGD2 secara *molecular docking*.

Kata Kunci: Antiinflamasi, Matoa, *Molecular Docking*, Osteoarthritis

*Korespondensi: Andri Tilaqza andri.tilaqza@unisma.ac.id

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

MOLECULAR DOCKING SIMULATION OF ANTIINFLAMMATION ACTIVITY OF METHANOL EXTRACT OF MATOA (*Pometia pinnata*) FRUIT AS INHIBITOR OF PHOSPHOLIPASE A2 AND PROSTAGLANDIN D2

Rima Cahyaningtias, Denis Merry Mirza¹, Andri Tilaqza^{1*}

¹Pharmacy Study Programme, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic disorder characterized by progressive destruction of the synovial. The prevalence of OA is still relatively high with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as the first-line therapy. However, long-term use of NSAIDs cause side effects, such as in the form of stomach disorders. Therefore, there is a need to develop natural ingredient-based therapies that are selective against PLA2 and PGD2. Matoa is a typical Indonesian plant that is empirically used as an anti-inflammatory. This study aims to determine the anti-inflammatory potential of active compounds of methanol extract of matoa fruit peel on PLA2 and PGD2 enzymes by molecular docking.

Methods: A total of 27 active compounds from methanol extracts of matoa fruit peel (*Pometia pinnata*) were obtained from metabolite profiling using the LC-HRMS method. Docking analysis began with gridbox validation using the smallest RMSD of co-crystal ligands for each enzyme with the DockRMSD web server. The compounds were docked with the enzymes PLA2 (PDB ID: 4QF7) and PGD2 (PDB ID: 1S2A), and 2D and 3D visualizations were performed to evaluate ligand interactions and poses within the enzyme pockets, using Autodock vina scoring on Pyrx 0.8 software.

Results and Discussion: The results of binding the matoa test ligand to the PLA2 enzyme show that the test ligands protocatechuic acid ($\Delta G = -5.8$ kcal/mol), pipelicolic acid ($\Delta G = -5.2$ kcal/mol), and sorbic acid ($\Delta G = -5.1$ kcal/mol) exhibit the highest similarity in interaction (66.67%) compared to the control ligand corticosterone ($\Delta G = -6.6$ kcal/mol). Binding to PGD2 showed that the test ligands curcumin ($\Delta G = -7.5$ kcal/mol) with 25% similarity, stearidonic acid ($\Delta G = -7.7$ kcal/mol) with 12.5% similarity, and α -linolenic acid ($\Delta G = -7.5$ kcal/mol) with a similarity of 12.5%, compared to the indomethacin control ($\Delta G = -9.6$ kcal/mol).

Conclusion: The active compound of methanol extract of matoa fruit peel has potential as an inhibitor of PLA2 and PGD2 enzymes by molecular docking.

Keywords: Anti-inflammatory, Matoa, *Molecular Docking*, Osteoarthritis

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

* Correspondence: Andri Tilaqza andri.tilaqza@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif kronis yang ditandai dengan kerusakan progresif pada tulang rawan artikular, sinovium, dan tulang subkondral¹. Prevalensi OA di Indonesia mencapai 24,7% dengan angka yang meningkat seiring bertambahnya usia^{2,3}. OA dipicu oleh faktor risiko seperti usia, obesitas, genetik, dan beban abnormal pada sendi yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan kondrosit^{4,5}. Kerusakan kondrosit memicu aktivasi jalur inflamasi yang melibatkan fosfolipase A2 (PLA2) dan produksi mediator pro-inflamasi seperti prostaglandin D2 (PGD2), yang berperan dalam memperburuk kondisi OA^{6,7}.

PGD2 berperan sebagai mediator pro-inflamasi yang berperan dalam perkembangan inflamasi di jaringan sendi. PGD2 diproduksi secara berlebihan di jaringan sendi sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , yang memperburuk inflamasi dan kerusakan tulang rawan pada pasien osteoarthritis⁶. Kondisi ini menunjukkan bahwa PGD2 memiliki kontribusi yang signifikan terhadap progresivitas inflamasi dan degradasi sendi pada OA. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapi melalui mekanisme penghambatan ganda, karena penghambatan PGD2 tanpa disertai penghambatan enzim PLA2 hanya dapat menghambat sebagian besar mediator inflamasi. Dengan demikian, peradangan dan nyeri pada OA tidak teratasi secara optimal⁷.

Terapi utama OA saat ini berfokus pada mengurangi rasa nyeri, peningkatan fungsi sendi, dan perbaikan kualitas hidup pasien. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) masih menjadi pilihan pertama, namun penggunaannya dalam jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping gastrointestinal dan nefrotoksitas⁸. Oleh karena itu, pengembangan agen antiinflamasi berbasis bahan alam yang lebih aman dan selektif menjadi kebutuhan mendesak. Salah satu bahan alam yang digunakan adalah matoa (*Pometia pinnata*), matoa merupakan tanaman khas Indonesia yang secara empiris memiliki khasiat antiinflamasi dan telah menunjukkan aktivitas inhibisi inflamasi sebesar 15,15% secara *in vivo*, terutama pada ekstrak metanol kulit buah matoa^{9,10,11}.

Eksplorasi potensi senyawa aktif dalam ekstrak kulit buah matoa secara lebih mendalam, memerlukan pendekatan analisis metabolomik yang dikombinasikan dengan metode komputasi. Metode *in silico*, khususnya penambatan molekul memungkinkan prediksi interaksi spesifik antara senyawa bioaktif dan target protein inflamasi

secara efisien dan sistematis. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi aktivitas antiinflamasi senyawa metabolit dari ekstrak metanol kulit buah matoa terhadap target PLA2 dan PGD2 melalui pendekatan penambatan molekul.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian eksperimental *one shot case study* secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking* dengan penambatan senyawa aktif dari kulit buah matoa terhadap protein target PLA2 (PDB ID: 4QF7) dan PGD2 (PDB ID: 1S2A). Penelitian dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang pada bulan Desember 2024 sampai April 2025.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini makromolekul reseptor PLA2 dan PGD2 yang diunduh dari web <https://www.rcsb.org/>, diperoleh dari difraksi sinar-X dengan resolusi 1.48 Å (PDB ID: 4QF7) dan 1.20 Å (PDB ID: 1S2A). Ligan pembanding yang digunakan adalah *native* ligan kortikosteron dan indometasin yang telah dipisahkan dari kompleks reseptor PLA2 dan PGD2. Ligan uji didapatkan dari hasil pengujian LC-HRMS ekstrak kulit buah matoa. Struktur ligan didapatkan dari web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Alat Penelitian

Perangkat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas satu unit laptop Asus Expert Book dengan prosesor AMD RYZEN 3 L1400CD, sistem operasi Windows 11 yang dilengkapi dengan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 dan PyMol2 2.4.1 untuk preparasi protein target dan visualisasi hasil *docking*. Validasi metode menggunakan website DockRMSD. Sementara itu, proses *docking* antara senyawa uji dan protein target dilakukan menggunakan metode skoring AutodockVina pada perangkat lunak Pyrx 0.8.

Penentuan Senyawa Aktif (Ligan Uji)

Senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa diperoleh dari hasil metabolit profiling menggunakan metode LC-HRMS sebanyak 217 senyawa. Kemudian setiap senyawa dilakukan skrining berdasarkan *commonly used, retention*

time dan *best match*, sehingga diperoleh 27 senyawa.

Penilaian Bioavailabilitas Senyawa

Sebanyak 27 senyawa aktif ekstrak kulit buah matoa dilakukan prediksi bioavailabilitas menggunakan webserver pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Prediksi mencakup beberapa aturan lipinski seperti kemampuan senyawa dalam donor hidrogen (HBD ≤ 5), akseptor hidrogen (HBA ≤ 10), logaritma dari koefisien partisi oktanol-air (LogP ≤ 5), dan berat molekul (BM ≤ 500).

Preparasi Protein Target dan Native Ligan

Struktur protein target yang digunakan terdiri atas enzim PLA2 dengan *native* ligan kortikosteron (PDB ID: 4QF7) dan PGD2 dengan *native* ligan indometasin (PDB ID: 1S2A). Struktur protein diperoleh dari web Protein Data Bank dalam format .pdb dan dipreparasi menggunakan *software* Biovia Discovery Studio Visualizer. Preparasi dilakukan dengan menghapus molekul air dan ligan yang tidak diperlukan melalui menu *scripts selection*, serta menambahkan atom hidrogen polar. Selanjutnya, protein target dan ligan asli disimpan secara terpisah dalam format .pdb.

Preparasi Ligan Uji

Senyawa aktif yang telah diunduh struktur 3D dalam format sdf dari PubChem dilakukan preparasi menggunakan *software* Pyrx. Ligan uji dimasukkan dengan memilih “*open babel*”, kemudian klik kanan dan dipilih opsi “*minimize all*” serta “*convert all to autodock ligand (pdbpt)*”.

Validasi Metode Penambatan

Proses validasi dilakukan dengan menggunakan *native* ligan dan protein target yang telah dipreparasi, kemudian dilakukan penambatan ulang (*re-docking*). Validasi dilakukan untuk mengevaluasi pergeseran posisi penambatan sebelum dan sesudah *re-docking* berdasarkan nilai RMSD yang diperoleh melalui situs web DockRMSD. Proses ini dilakukan replikasi sebanyak tiga kali, kemudian hasilnya disimpulkan dengan nilai rata-rata. Hasil validasi yang valid ditunjukkan oleh nilai rata-rata RMSD sebesar $\leq 2\text{\AA}$. Selanjutnya, validasi perbandingan *overlay* antara *native* ligan sebelum dan sesudah *re-docking* dengan menggunakan *software* Biovia Discovery Studio Visualizer. Struktur ligan sebelum dan

setelah *re-docking* diberikan warna yang berbeda, kemudian diamati kesesuaian penempelan kedua struktur tersebut.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa

Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan *software* Pyrx. File protein target yang telah dipreparasi dengan format pdb dimasukkan melalui “*add macromolecule*” dan ligan melalui “*add ligand*”. Selanjutnya, protein dan ligan uji dipilih bersamaan dengan menekan tombol “*ctrl*” dan dilanjutkan memilih “*forward*”. Selanjutnya, dilakukan pengaturan *grid box* dengan klik kanan pada ligan, memilih “*display*” dan “*molecular surface*”, kemudian menyesuaikan grid agar mencakup seluruh bagian ligan. Pada protein PLA2, letak *grid box* berada di koordinat X:20.97 Y: 6.09 Z:-7.11. Sedangkan pada protein PGD2, letak *grid box* di koordinat X:24.78 Y:-28.22 Z:61.32. identifikasi hasil penambatan berdasarkan pada nilai afinitas terendah dan RMSD bernilai nol. Kompleks protein target dan ligan uji yang memenuhi kriteria tersebut disimpan dalam format pdb.

Analisis dan Visualisasi Hasil Penambatan

Data yang dianalisa dari hasil penambatan adalah interaksi ikatan kimia, energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi. Konstanta penghambatan (K_i) diperoleh dari energi ikatan (ΔG) dengan rumus: $K_i = \exp(\Delta G/RT)$, di mana R adalah konstanta gas (1.985×10^{-3} kkal/mol/K) dan T adalah suhu (298.15 K). Hasil penambatan divisualisasi menggunakan *software* Biovia Discovery Studio Visualizer untuk mengamati interaksi ikatan kimia 2D antara ligan dan protein, serta penempatan ligan pada poket protein menggunakan perangkat lunak PyMol2.

HASIL DAN ANALISA DATA

Tabel 1 Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa

No	Nama Senyawa	Golongan	Rumus Kimia	Lipinski Rule				Lipinski Rule
				Log P	HBD	HBA	BM	
1.	Pipecolic acid	Derivat asam amino	C ₆ H ₁₁ NO ₂	0.213	2	2	129.159	✓
2.	Isovalerylglycine	Derivat asam amino	C ₇ H ₁₃ NO ₃	0.233	2	2	159.185	✓
3.	N-methylethanolamine phosphate	Organofosfat	C ₃ H ₁₀ NO ₄ P	-0.685	3	3	155.09	✓
4.	Dihydrouridine	Derivat asam nukleat	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₆	-2.632	4	6	246.219	✓
5.	D-Pantothenic Acid	Derivat asam lemak	C ₉ H ₁₇ NO ₅	-1.043	4	4	219.237	✓
6.	Curcumene	Seskuiterpen	C ₁₅ H ₂₂	4.844	0	0	202.341	✓
7.	Asarone	Fenilpropanoid	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	3.119	4	4	317.514	✓
8.	Sedanolid	Heterosiklik	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	2.828	0	2	194.274	✓
9.	Stearidonic acid	Asam lemak tak jenuh	C ₁₈ H ₂₈ O ₂	5.437	1	1	276.42	✓
10.	3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	Asam fenolat	C ₇ H ₁₀ O ₅	-1.516	4	4	174.152	✓
11.	2[5H]-furanone	Heterosiklik	C ₄ H ₄ O ₂	0.099	0	2	84.074	✓
12.	7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	Kaumarin	C ₁₀ H ₈ O ₄	1.507	1	4	192.170	✓
13.	Nicotinamide	Heteroaromatik	C ₆ H ₆ N ₂ O	0.181	1	2	122.127	✓
14.	Cytosine	Asam nukleat	C ₄ H ₅ N ₃ O	-0.647	2	3	111.104	✓
15.	Nicotinic acid	Heteroaromatik	C ₆ H ₅ NO ₂	0.779	1	2	123.111	✓
16.	L-Tyrosine	Asam amino	C ₉ H ₁₁ NO ₃	0.346	3	3	181.191	✓
17.	Hexadecanamide	Derivat asam lemak	C ₁₆ H ₃₃ NO	4.953	1	1	255.446	✓
18.	Betaine	Amina	C ₅ H ₁₁ NO ₂	-1.558	0	2	117.148	✓
19.	Choline	Amina	C ₅ H ₁₃ NO	-0.315	1	1	104.173	✓
20.	Methyl palmitate	Derivat asam lemak	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	5.640	0	2	270.457	✓
21.	α-Linolenic acid	Asam lemak tak jenuh	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	5.661	1	1	278.436	✓
22.	Sorbic acid	Asam lemak tak jenuh	C ₆ H ₈ O ₂	1.203	1	1	112.128	✓
23.	Protocatechuic acid	Derivat asam hidroksibenzoat	C ₇ H ₆ O ₄	0.796	3	3	154.121	✓
24.	D-(+)-Pyroglutamic Acid	Derivat asam amino	C ₅ H ₇ NO ₃	2.403	2	4	362.426	✓
25.	4-Guanidinobutyric acid	Derivat asam amino	C ₅ H ₁₁ N ₃ O ₂	-0.875	3	2	145.162	✓
26.	Leucine	Asam amino	C ₆ H ₁₃ NO ₂	0.444	2	2	131.175	✓
27.	Xanthurenic acid	Heterosiklik	C ₁₀ H ₇ NO ₄	0.932	3	3	205.169	✓

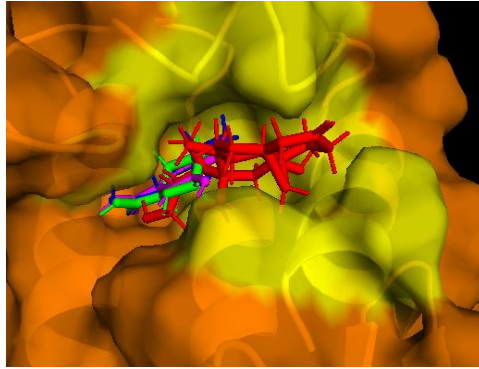
Keterangan: Data hasil skrining 27 senyawa aktif kulit buah matoa berdasarkan *commonly used*, *retention time* dan *best match*. Analisis lipinski rule of 5 menggunakan maksimal pelanggaran sebesar satu parameter. Simbol “✓” : memenuhi dan “x” : tidak memenuhi.

Prediksi Bioavailabilitas

Sebanyak 27 senyawa metabolit sekunder hasil LC-HRMS dilakukan penilaian potensi bioavailabilitas menggunakan metode *lipinski rule of 5* (Ro5) dengan maksimal pelanggaran sebesar 1 parameter (Tabel 1). Hasil menunjukkan keseluruhan ligan relatif memenuhi aturan Ro5.

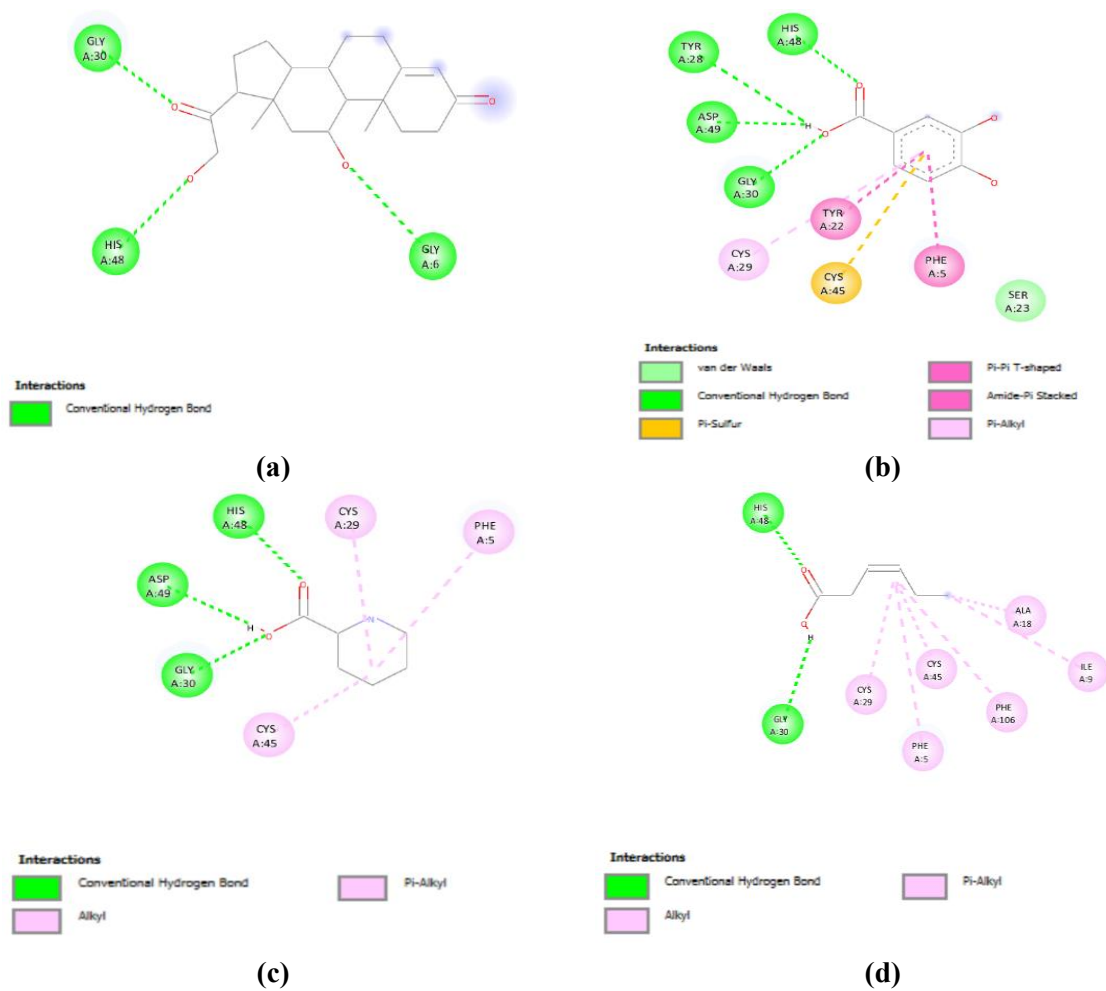
Penambatan Molekul Senyawa Kulit Buah Matoa terhadap PLA2 dan PGD2

Hasil penambatan kortikosteron sebagai *native* ligan enzim PLA2, indometasin sebagai *native* ligan enzim PGD2, serta 27 senyawa aktif kulit buah matoa terhadap masing-masing enzim, ditunjukkan pada **Tabel 2 dan 3**. Visualisasi 3D pose ligan pada poket protein enzim PLA2 dan PGD2 masing-masing ditunjukkan pada **Gambar 1 dan 3**. Interaksi 2D ligan terhadap masing-masing enzim diperlihatkan pada Gambar 2 dan 4.



Gambar 1 Visualisasi interaksi 3D ligan-PLA2

Keterangan: Pose interaksi antara protein PLA2 (jingga) dengan native ligan kortikosteron (merah), ligan uji asam pikeolat (hijau), asam sorbat (biru), asam protokatekuat (violet), dan sisi katalitik enzim PLA2 (kuning).



Gambar 2 Visualisasi 2D kortikosteron dan ligan uji matoa

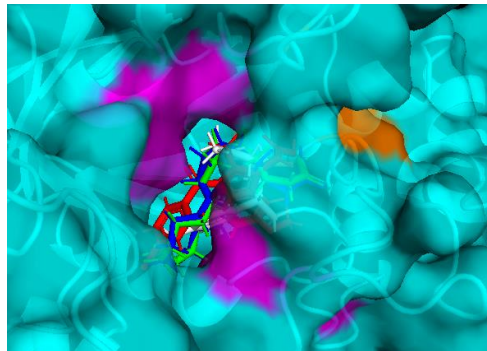
Keterangan: Visualisasi interaksi PLA2 (PDB : 4QF7) terhadap (a) kortikosteron (*native*), (b) asam pikeolat berikatan pada *binding site* Ser23, Cys45, Phe5, Tyr22, Cys25, (c) asam sorbat berikatan pada *binding site* Gly30, His48, Asp49, Cys45, Phe5, Cys29, (d) asam protokatekuat berikatan pada *binding site* Gly30, His48, Cys25, Cys45, Phe5, Cys29.

Tabel 2 Penambatan Molekul Senyawa Kulit Buah Matoa dan Kortikosteron terhadap PLA2

Ligan	Ki (μm)	ΔG (Kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Interaksi
Kortikosteron	0.0143	-6.6	Ikatan Hidrogen: GLY6, GLY30, HIS48	3/3 (100%)
Protocatechuic acid	0.0554	-5.8	Ikatan Hidrogen: SER23, TYR28, GLY30, HIS48 , ASP49 Ikatan van der Waals: SER23 Ikatan Pi-Sulfur: CYS45 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5, TYR22 Ikatan Pi-Alkyl: CYS25	2/3 (66.67%)
Pipecolic acid	0.1528	-5.2	Ikatan Hidrogen: GLY30, HIS48 , ASP49 Ikatan Alkyl: CYS45 Ikatan Pi-Alkyl: PHE5, CYS29	2/3 (66.67%)
Sorbic acid	0.1809	-5.1	Ikatan Hidrogen: GLY30, HIS48 Ikatan Alkyl: CYS25, CYS45 Ikatan Pi-Alkyl: PHE5, CYS29	2/3 (66.67%)
Xanthurenic acid	0.0102	-6.8	Ikatan Hidrogen: HIS48 Ikatan van der Waals: SER23 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5, TYR22	1/3 (33.33%)
Stearidonic acid	0.0170	-6.5	Ikatan Hidrogen: GLY30, CYS45 , ASP49 Ikatan Alkyl: CYS29 Ikatan Pi-Alkyl: LEU5, PHE5, ALA18, ILE19, PHE106	1/3 (33.33%)
L-Tyrosine	0.0395	-6	Ikatan Hidrogen: LEU2, HIS48 Ikatan van der Waals: SER23 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5, TYR22 Ikatan Pi-Alkyl: CYS29, CYS45	1/3 (33.33%)
Dihydrouridine	0.0468	-5.9	Ikatan Hidrogen: ALA18, GLY30 , CYS45, LYS69 Ikatan Hidrofobik: SER23	1/3 (33.33%)
Methyl palmitate	0.0777	-5.6	Ikatan Hidrogen: HIS48 Ikatan Alkyl: PHE5, CYS29 Ikatan Pi-Alkyl: LEU2, LEU3, ILE0, LEU17, ALA18, ILE19	1/3 (33.33%)
Nicotinic acid	0.1291	-5.3	Ikatan Hidrogen: TYR28, HIS48 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5 Ikatan Pi-Alkyl: CYS29 Ikatan Pi-Sulfur: CYS45	1/3 (33.33%)
Isovalerylglycine	0.1291	-5.3	Ikatan Hidrogen: GLY30 , ASP49 Ikatan Hidrofobik: SER23, CYS29 Ikatan Alkyl: PHE5, ILE9, ALA18 Ikatan Pi-Alkyl: LEU2	1/3 (33.33%)
3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	0.2537	-4.9	Ikatan Hidrogen: TYR22, HIS48 , ASP49, LYS69 Ikatan Hidrofobik: SER23	1/3 (33.33%)
Leucine	0.4211	-4.6	Ikatan Hidrogen: GLY30 , CYS45, ASP49 Ikatan Alkyl: PHE5, CYS29 Ikatan Pi-Alkyl: ILE9, ALA18	1/3 (33.33%)
Cytosine	0.6992	-4.3	Ikatan Hidrogen: ALA18, TYR22, GLY30 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5 Ikatan Pi-Sulfur: CYS45	1/3 (33.33%)
2[5H]-furanone	1.3744	-3.9	Ikatan Hidrogen: GLY30	1/3 (33.33%)
Betaine	2.7017	-3.5	Ikatan Hidrogen: GLY30 , CYS45	1/3 (33.33%)
Sedanolid	0.0170	-6.5	Ikatan Hidrogen: HIS48 Ikatan Alkyl: PHE5 Ikatan Pi-Alkyl: ALA18	1/3 (33.33%)
α-Linolenic acid	0.0656	-5.7	Ikatan Hidrogen: GLY30, HIS48 Ikatan Alkyl: LEU2, ILE19 Ikatan Pi-Alkyl: PHE5, LEU3, ILE9, ALA18	1/3 (33.33%)
Nicotinamide	0.1528	-5.2	Ikatan Hidrogen: LEU2, HIS48 Ikatan van der Waals: SER23 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5, TYR22 Ikatan Pi-Alkyl: CYS29 Ikatan Alkyl: CYS29	1/3 (33.33%)
7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	0.0121	-6.7	Ikatan Hidrogen: ALA18 Ikatan Hidrofobik: LEU2, CYS29, GLY30 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5 Ikatan Pi-Sulfur: CYS45	0
D-Pantothenic Acid	0.1090	-5.4	Ikatan Hidrogen: ASP49	0
Hexadecanamide	0.1291	-5.3	Ikatan Alkyl: ILE9, CYS29, CYS45, HIS48 Ikatan Pi-Alkyl: LEU2, PHE5, ALA18, PHE106	0

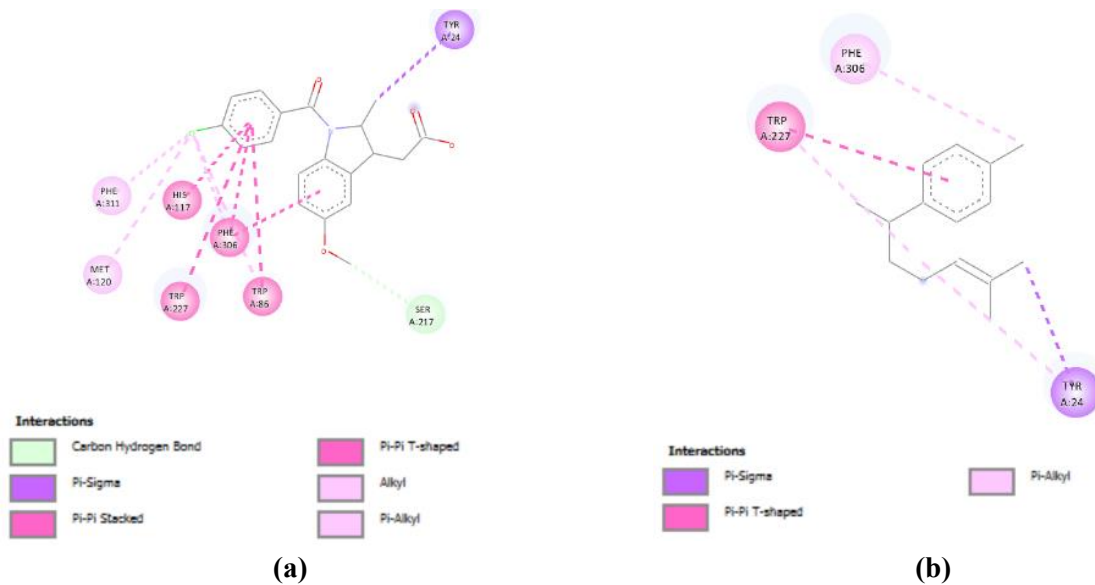
Curcumene	0.0062	-7.1	Ikatan Alkyl: LEU3, ALA18, HIS48 Ikatan Pi-Alkyl: LEU2 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5 Ikatan Pi-Sulfur: CYS45	0
Asarone	0.1528	-5.2	Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE5 Ikatan Pi-Alkyl: LEU2, ALA18, ILE19, HIS48, CYS45 Ikatan Alkyl: ILE9, TYR22, PHE106	0
4-Guanidinobutyric acid	0.2537	-4.9	Ikatan Hidrogen: ALA18, TYR28, ASP49	0
D-(+)-Pyroglutamic Acid	0.3557	-4.7	Ikatan Hidrogen: ASP49 Ikatan Hidrofobik: SER23	0
N-methylethanolamine phosphate	0.4211	-4.6	Ikatan Hidrogen: CYS45 Ikatan Hidrofobik: ALA18, CYS29 Ikatan Attractive Charge: ASP49	0
Choline	4.4852	-3.2	Ikatan Attractive Charge: ASP49 Ikatan Unfavorable Positive: LYS69	0

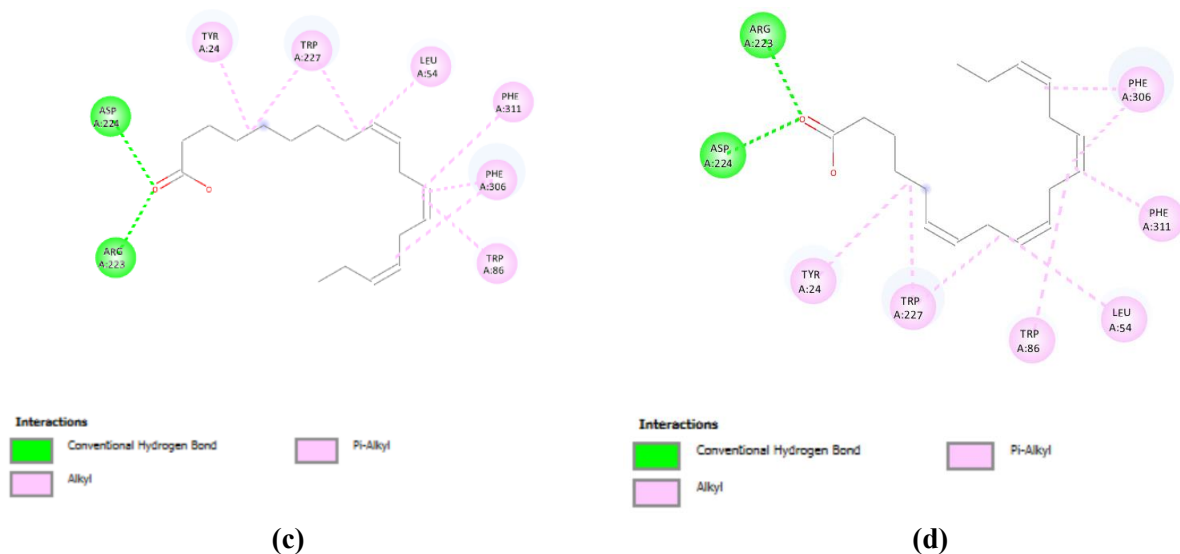
Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif kulit buah matoa terhadap protein reseptor PLA2. Kontrol penelitian menggunakan residu asam amino *native* ligan kortikosteron sebagai *binding site* dari protein target 4QF7.



Gambar 3 Visualisasi interaksi 3D ligan-PGD2

Keterangan : pose pengikatan antara enzim PGD2 (biru cyan) dengan native ligan (merah), ligan uji α -Linolenic acid (hijau), Stearidonic acid (biru), Curcumene (abu-abu), sisi katalitik enzim PGD2 (permukaan violet), dan sisi pengikatan NADP⁺ (permukaan jingga).





Gambar 4 Visualisasi 2D indometasin dan ligan uji matoa

Keterangan: Visualisasi interaksi PGD2 (PDB : 1S2A) terhadap (a) Indometasin (native), (b) curcumene berikatan pada *binding site* Trp227, Phe306, (b) α -Linolenic acid berikatan pada *binding site* Arg223, Asp224, Trp227, Phe311, Tyr24, Leu54, Trp86, Phe306, (c) stearidonic acid berikatan pada *binding site* Arg223, Arg224, Trp227, Phe311, Tyr24, Leu54, Trp86, Phe306.

Tabel 3 Penambatan Molekul Senyawa Kulit Buah Matoa dan Indometasin terhadap PGD2

Ligan	Ki (μ M)	ΔG (Kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Interaksi
Indometasin	0.0001	-9.6	Ikatan Hidrofobik: SER217 Ikatan Pi Sigma: TYR24 Ikatan Pi-Pi Stacked: TRP86, HIS117, TRP227, PHE306 Ikatan Alkyl: PHE311 Ikatan Pi-Alkyl: MET120	8/8 (100%)
Curcumene	0.0031	-7.5	Ikatan Pi Sigma: TYR24 Ikatan Pi-Pi Stacked: TRP227 Ikatan Pi-Alkyl: PHE306	2/8 (25%)
Stearidonic acid	0.0022	-7.7	Ikatan Hidrogen: ARG223, ASP224 Ikatan Alkyl: TRP227, PHE311 Ikatan Pi-Alkyl: TYR24, LEU54, TRP86, PHE306	1/8 (12.5%)
α -Linolenic acid	0.0031	-7.5	Ikatan Hidrogen: ARG223, ARG224 Ikatan Alkyl: TRP227, PHE311 Ikatan Pi-Alkyl: TYR24, LEU54, TRP86, PHE306	1/8 (12.5%)
Sedanolid	0.0044	-7.3	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Pi Sigma: TYR24 Ikatan Pi-Alkyl: TRP227	1/8 (12.5%)
Hexadecanamide	0.0201	-6.4	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Alkyl: TRP227, PHE311 Ikatan Pi-Alkyl: LEU54, PHE306 Ikatan Unfavorable: GLN222	1/8 (12.5%)
Protocatechuic acid	0.0554	-5.8	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224, PHE306 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE306	1/8 (12.5%)
Nicotinamide	0.2142	-5	Ikatan Hidrogen: ASN167, TYR216 Ikatan Pi-Pi T-shaped: PHE306 , PHE311	1/8 (12.5%)
Sorbic acid	0.2142	-5	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Alkyl: TYR24, TYR55 Ikatan Pi-Alkyl: LEU54, TYR227 Ikatan Pi Sigma: TYR24	1/8 (12.5%)
Nicotinic acid	0.3004	-4.8	Ikatan Hidrogen: ASN167, TYR216 Ikatan Pi-Pi Stacked: PHE306 , PHE311	1/8 (12.5%)

Betaine	0.6992	-4.3	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223	1/8 (12.5%)
N-methylethanolamine phosphate	0.8279	-4.2	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223 Ikatan Hidrofobik: GLU192, SER217 Ikatan Attractive Charge: ASP224	1/8 (12.5%)
D-(+)-Pyroglutamic Acid	0.1291	-5.3	Ikatan Hidrogen: ASP224 Ikatan Hidrofobik: SER221	1/8 (12.5%)
Choline	1.9269	-3.7	Ikatan Hidrogen: GLN222 Ikatan Hidrofobik: SER217 Ikatan Attractive Charge: Glu192 Ikatan Unfavorable Donor: ASP224	1/8 (12.5%)
Leucine	0.0005	-8.6	Ikatan Hidrogen: ARG223, ASP224	0
Xanthurenic acid	0.0052	-7.2	Ikatan Hidrogen: GLY30 , CYS45 Ikatan Unfavorable Donor: ASP224	0
7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	0.0102	-6.8	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Hidrofobik: HIS117 Ikatan Pi-Pi T-shaped: TYR24	0
Dihydrouridine	0.0102	-6.8	Ikatan Hidrogen: TYR216, SER217, GLN222, ASP224	0
Asarone	0.0238	-6.3	Ikatan Hidrofobik: TYR55, HIS117, GLU192 Ikatan Pi-Sigma: TYR216, PHE306 Ikatan Pi-Pi T-shaped: TYR216	0
Methyl palmitate	0.0334	-6.1	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Alkyl: TYR24, TYR55, TRP227, PHE306 Ikatan Sigma: TYR216	0
L-Tyrosine	0.0395	-6	Ikatan Hidrogen: ASP224	0
3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	0.0554	-5.8	Ikatan Hidrogen: GLU192, SER217 Ikatan Unfavorable Donor: GLN222, PHE306	0
D-Pantothenic Acid	0.0656	-5.7	Ikatan Hidrogen: GLN222 Ikatan Unfavorable Donor: ASP224	0
Isovalerylglycine	0.0777	-5.6	Ikatan Hidrogen: SER217, GLN222, ARG223, ASP224, PHE306	0
Pipelic acid	0.1528	-5.2	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223 Ikatan Pi-Alkyl: TRP227, PHE306	0
4-Guanidinobutyric acid	0.1809	-5.1	Ikatan Hidrogen: SER217, GLN222, ARG223	0
Cytosine	0.4987	-4.5	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224 Ikatan Unfavorable Donor: GLN222	0
2[5H]-furanone	0.9803	-4.1	Ikatan Hidrogen: GLN222, ARG223, ASP224	0

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif kulit buah matoa terhadap protein reseptor PGD2. Kontrol penelitian menggunakan residu asam amino *native* ligan indometasin sebagai *binding site* dari protein target IS2A.

Validasi Metode Penambatan

Hasil pengulangan penambatan (*re-docking*) *native* ligan kortikosteron pada protein target PLA2 (PDB ID: 4QF7) dan indometasin pada protein target PGD2 (PDB ID: 1S2A)

ditunjukkan pada **Tabel 4**. Visualisasi perbandingan *overlay* antara struktur *native* ligan sebelum dan sesudah *re-docking* pada masing-masing proterin target ditunjukkan pada **Gambar 5**.



Gambar 5 Overlay Native Ligan (a) Kortikosteron dan (b) Indometasin

Keterangan: Visualisasi *native* ligan sebelum (kuning) dan setelah (hijau) dilakukan *re-docking*.

Tabel 4 Hasil Validasi

<i>Native Ligan</i>	Jumlah Pengulangan	Nilai Rata-Rata RMSD
Kortikosteron	3 kali <i>docking</i>	0.786 Å
Indometasin	3 kali <i>docking</i>	0.710 Å

Keterangan: Data hasil nilai RMSD *native* ligan setelah re-*docking* menggunakan web DockRMSD

PEMBAHASAN

Penambatan Molekul Senyawa Kulit Buah Matoa dan Kortikosteron terhadap PLA2

Metabolit sekunder ekstrak kulit matoa memiliki potensi bioavailabilitas yang baik, berdasarkan nilai *lipinski rule* yang dominan menunjukkan hasil positif **Tabel 1**. Hal ini berdampak pada peningkatan kemampuan obat dalam melakukan penghambatan ke reseptor enzimatisnya. Lebih jauh lagi, hasil penambatan kortikosteron sebagai *native* ligan dan 27 senyawa aktif kulit buah matoa terhadap protein PLA2 pada **Tabel 2**, menunjukkan nilai ikatan bebas senyawa aktif lebih rendah dibandingkan kontrol kortikosteron. PLA2 berperan dalam pelepasan mediator pro-inflamasi yang menyebabkan kerusakan sendi pada OA. Obat kortikosteron bekerja dengan meningkatkan kadar hormon steroid dalam tubuh yang dapat mengurangi inflamasi¹³. Berdasarkan hasil penambatan, nilai energi ikatan bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi dari kortikosteron terhadap PLA2 sebesar -6.6 Kkal/mol dan 0.0143 μm serta memiliki *binding site* pada ikatan Gly6, Gly30, His48.

Hasil penambatan enzim PLA2, senyawa aktif protocatechuic acid memiliki nilai ΔG terkecil dan konstanta inhibisi yaitu -5.8 kkal/mol dan 0.0554 μm yang diikuti oleh picecolic acid -5.2 Kkal/mol, dan sorbic acid -5.1 Kkal/mol. Energi ikatan menggambarkan stabilitas interaksi antara ligan dan reseptor. Semakin rendah atau negatif nilai energi ikatan, semakin stabil ikatan yang terbentuk, sehingga ligan dapat berinteraksi lebih lama dengan reseptor¹⁴. Berdasarkan tiga senyawa aktif tersebut, dapat diprediksi memiliki ikatan yang stabil pada PLA2. Selain energi ikatan, tiga senyawa tersebut juga memiliki nilai konstanta inhibisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kortikosteron sebagai *native* ligan. Konstanta inhibisi menunjukkan potensi senyawa dalam menghambat aktivitas reseptor, semakin rendah nilai K_i maka semakin kuat efek inhibisinya terhadap reseptor¹⁹. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa kulit buah matoa memiliki afinitas lebih rendah terhadap sisi aktif reseptor PLA2

dibandingkan *native* ligan. Berdasarkan residu asam amino, senyawa protocatechuic acid, picecolic acid dan sorbic acid memiliki persentase kemiripan residu asam amino tinggi sebesar 66.67% (**Gambar 1**). Adanya interaksi asam amino antara *native ligand* dengan ligan uji memungkinan terbentuknya kontak dengan reseptor yang memiliki aktivitas penghambatan¹⁴.

Hasil penambatan menunjukkan bahwa senyawa protocatechuic acid, picecolic acid, sorbic acid dari kulit buah matoa memiliki potensi menghambat aktivitas PLA2 melalui interaksi dengan sisi aktif 4QF7. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang dapat menghambat PLA2. Sehingga pelepasan TNF- α dan IL-1 akan terhambat dan menyebabkan penurunan pada mediator PLA2. Oleh karena itu, penghambatan PLA2 dapat digunakan sebagai terapi inflamasi pada OA¹⁸.

Penambatan Molekul Senyawa Kulit Buah Matoa dan Indometasin terhadap PGD2

Indometasin merupakan *native* ligan dari protein target PGD2. Indometasin adalah obat antiinflamasi non steroid yang bekerja dengan menghambat jalur COX dan juga menurunkan produksi PGD2¹⁵. PGD2 berperan sebagai agen pro-inflamasi yang berkontribusi dalam perkembangan inflamasi di jaringan sendi. PGD2 diproduksi secara berlebihan di jaringan sendi, terutama sebagai respons terhadap sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β) yang dapat memperburuk inflamasi⁶. Hasil penambatan terhadap PGD2, senyawa aktif stearidonic acid memiliki nilai ΔG terkecil yaitu -7.7 Kkal/mol, dan memiliki *binding site* Arg223, Asp224, Trp227, Phe311, Tyr24, Leu54, Trp86, Phe306. Hasil penambatan pada **Tabel 3**, dari 27 senyawa aktif kulit buah matoa pada protein target PGD2 yang memiliki nilai ΔG terkecil dan mendekati kontrol yaitu senyawa curcumene dan α -Linolenic acid -7.5 Kkal/mol dengan *binding site* masing-masing Trp227, Phe306 dan Arg223, Arg224, Trp227, Phe311, Tyr24, Leu54, Trp86, Phe306.

Berdasarkan hasil residu asam amino, senyawa curcumene memiliki persentase

kemiripan residu asam amino tertinggi dibandingkan dengan senyawa lain yaitu 25% (**Gambar 3a**). Senyawa curcumene memiliki ΔG yang rendah dan kemiripan residu yang tinggi, hal ini menunjukkan bahwa afinitas senyawa tersebut dalam megaktivasi PGD2 diprediksi lebih kuat¹⁴. Selain ΔG dan kemiripan residu asam amino, tiga senyawa tersebut juga memiliki nilai konstanta inhibisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan indometasin sebagai *native* ligan. Konstanta inhibisi menunjukkan potensi senyawa dalam menghambat aktivitas reseptor, semakin rendah nilai K_i maka semakin kuat efek inhibisinya terhadap reseptor¹⁹. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa kulit buah matoa memiliki afinitas lebih rendah terhadap sisi aktif reseptor PGD2 dibandingkan *native* ligan.

Hasil penambatan menunjukkan bahwa senyawa curcumene, stearidonic acid dan α -Linolenic acid dari kulit buah matoa memiliki potensi menghambat aktivitas PGD2 melalui interaksi dengan sisi aktif IS2A. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang dapat menghambat PGD2. Sehingga pelepasan asam arakidonat melalui jalur eikosanoid COX-2 akan terhambat dan menyebabkan penurunan pada mediator PGD2. Oleh karena itu, penghambatan PGD2 dapat digunakan sebagai terapi inflamasi pada OA¹⁸.

Visualisasi Hasil Penambatan

Ikatan hidrogen adalah interaksi antara atom hidrogen yang terikat kovalen dengan atom elektronegatif seperti F, N, atau O. Energi bebas ikatannya berkisar antara -3 hingga -7 Kkal/mol. Ikatan ini berperan penting dalam menentukan spesifisitas dan afinitas ligan terhadap reseptor; semakin banyak ikatan hidrogen, semakin kuat afinitasnya¹⁶.

Interaksi hidrofobik terjadi ketika gugus nonpolar ligan dan reseptor saling mendekat, mengganggu keteraturan molekul air dan meningkatkan entropi, sehingga menurunkan energi ikatan dan menstabilkan kompleks ligan-reseptor. Jenis interaksi ini, seperti pi-pi, pi-alkil, pi-sigma, pi-sulfur, pi-anion, dan pi-kation, berperan penting dalam menentukan kekuatan interaksi¹⁴.

Ikatan van der Waals merupakan gaya tarik menarik antar molekul, yang berperan dalam interaksi cincin benzena dengan permukaan reseptor serta rantai hidrokarbon dengan reseptor. Ikatan ini berkontribusi signifikan dalam stabilisasi kompleks¹⁴ potensi menghambat aktivitas PGD2 melalui interaksi dengan sisi aktif IS2A. Hal ini

menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang dapat menghambat PGD2. Sehingga pelepasan asam arakidonat melalui jalur eikosanoid COX-2 akan terhambat dan menyebabkan penurunan pada mediator PGD2. Oleh karena itu, penghambatan PGD2 dapat digunakan sebagai terapi inflamasi pada OA¹⁸.

KESIMPULAN

Senyawa protocatechuic acid diprediksi memiliki potensi menghambat PLA2 karena nilai afinitas mendekati kortikosteron sebagai obat kontrol dan persentase kemiripan residu asam amino tertinggi.

Senyawa curcumene diprediksi memiliki potensi menghambat PGD2 karena nilai afinitas mendekati indometasin sebagai obat kontrol dan persentase kemiripan residu asam amino tertinggi.

SARAN

Berdasarkan hasil analisis, senyawa aktif kulit buah matoa berpotensi sebagai agen antiinflamasi melalui penghambatan enzim PLA2 dan PGD2, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian *in vitro* dapat dilakukan sebagai tahap awal untuk mengevaluasi aktivitas biologis, kemudian dilanjutkan dengan studi *in vivo* untuk menguji efektivitas, keamanan, serta pengaruhnya terhadap metabolisme pada hewan coba.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) atas pendanaan penelitian ini, serta kepada Ibu Yoni Rina Bintari, M. Si yang telah berperan sebagai reviewer dalam penyusunan jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahman, O. S., Bariguan, F., and Ali, M. The Potential Role of Probiotics in the Management of Osteoarthritis Pain: Currents Status and Future Prospects. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25:307-326.
2. Riskesdas, Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
3. Wardoyo, I., Rakhmad, R., Suci, A., dan Yuda, W. Efektifitas Modalitas Latihan terhadap Penurunan Nyeri pada Lansia dengan Osteoarthritis Lutut di Kota Malang. *Physiother & Health Science*. 2021;2(2):39-49.
4. Sasono, B., Nova, A., dan Desak, N. Faktor Dominan pada Penderita *Osteoarthritis* di

- RSUD dr. Mohamad Soewandhie, Surabaya, Indonesia. *Jurnal Medika Udayana*. 2020;9(11):1-7.
5. Woodell-May, E., and Sven, D. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic*. 2020;38(2):253-257.
 6. Joo, M, and Sadikot, R. T. PGD Synthase and PGD2 in Immune Response. Mediators of Inflammation. *National Library of Medicine*. 2012.
 7. Oktarina, R., Yasmiwar, S., and Eli, H. The Potential of Phyllanthus Genus Plants as Immunomodulatory and Anti Inflammatory. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 2021;1(2):47-77.
 8. Qorib, F., Abdul, K., dan Annete, D. Dinamika Ekspresi COX-1 dan COX-2 Sebagai Landasan Tatalaksana Nyeri dan Inflamasi. *Jurnal Kedokteran Unram*. 2022; 11(4):1233-1239.
 9. Islamiyati, R., Mugitasari, E., Nafiah, N., dan Jayanto, I. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etil Asetat Daun Matoa Menggunakan Radikal Bebas DPPH (Difenilpikril Hidrazil). *Journal Pharmacon*. 2022;13(2):611-618.
 10. Amalia, P. H., Mirza, D. M., dan Tilaqza, A. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*). *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. 2024;11(1): 1-6.
 11. Riyadi, P. H., Susanto, E., Tsani, B. E., Amni, A., Dewanto, G. H., dan Mulyadi, S. A. Effect of Different Solvent Concentrations on Spirulina Platensis Extract using Sonication Method as Antioxidant. *International Journal of Research Publication and Reviews*. 2024;5(4):1-6.
 12. Hakiki, A., Andika., dan Rahmawati. Studi *Molecular Docking* dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2024;5(2):195-212. x Benth. & Hook.f.) as Antitusive Against N-methyl-D aspartate Receptor. *Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*. 2022;7(3):172-182.
 13. Kusumah, I. P., Pribadi. F., Basudewo, D. P., Walukow, R. D., Atmadjaja, A., Iring, A. R., Maskim, D. N., dan Nasyira, R. Pengaruh Penggunaan Kortikosteroid pada Pasien Gout: *Review Litertatur*. *Jurnal Ilmiah Permas*. 2022;12(4):809-818.
 14. Putri, T. Z., Findrayani, R. P., Isrul, M., dan Lolok, N. Studi *Molecular Docking* Senyawa Kimia dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*. 2024;3(4):225-233.
 15. Shabrina, A. F. Efek Protektif Ekstrak Kurkumin Rimpang Kunyit pada Epitel Lambung Tikus yang Diinduksi oleh Indometasin. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2021;3(3):597-602.
 16. Muttaqin, F. Z., Ismail, H., dan Muhammad, H. N. Studi *Molecular Docking, Molecular Dynamic* dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin sebagai Inhibitor Protein Kinase 2- α pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*. 2019;2(1):49-64.
 17. Oktarina, R., Yasmiwar, S., dan Eli, H. The Potential of Phyllanthus Genus Plants as Immunomodulatory and Anti Inflammatory. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 2021;1(2): 47-77.
 18. Fardhani, A. M., Mirza, D., M., dan Sulistyowati, E. Simulasi *Molecular Docking* Aktivitas Antiinflamasi Rimpang Zingiber Officinale var. amarum pada Mediator Inflamasi Prostaglandin D2 (PGD2) dan Tromboksan A2 (TXA2) pada Osteoarthritis. 2024;13(1):35-42.
 19. Tilaqza, A., Herbani, M., dan Aqilah, Z. Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. *E-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*. 2023;9(1):52-62.