

STUDI *IN SILICO* PREDIKSI MEKANISME KERJA SENYAWA AKTIF KULIT BUAH MATOA (*Pometia pinnata*) SEBAGAI ANTIINFLAMASI UNTUK MENGATASI OSTEOARTHRITIS

Nurul Qutwatul Ayni¹, Denis Mery Mirza¹, Andri Tilaqza^{1*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif yang terapi utamanya dengan NSAID, namun efek samping jangka panjangnya menjadi perhatian. Terapi selektif inhibisi COX-2 dan 5-LOX dinilai lebih aman. Buah matoa secara empiris dimanfaatkan sebagai antiinflamasi, namun kulit buahnya jarang dimanfaatkan meskipun mengandung senyawa potensial. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi aktivitas kulit buah matoa terhadap enzim COX-2 dan 5-LOX secara studi *molecular docking*.

Metode: Senyawa aktif diperoleh dari hasil *metabolite profiling* menggunakan LC-HRMS. Senyawa aktif ditambatkan dengan enzim COX-2 (PDB ID: 5KIR) dan 5-LOX (PDB ID: 6N2W) menggunakan PyRx 0.8 dan visualisasi interaksi dilakukan melalui BIOVIA Discovery Studio 2020. Validasi metode *docking* dilakukan dengan website DockRMSD.

Hasil dan Pembahasan: Hasil *metabolite profiling* dilakukan screening dan menghasilkan 27 senyawa yang memenuhi kriteria. Validasi docking menunjukkan nilai RMSD 0.904 Å (COX-2) dan 2.615 Å (5-LOX), menunjukkan metode yang valid. Senyawa dengan afinitas tertinggi terhadap enzim COX-2 adalah xanthurenic acid (ΔG -7.8 kkal/mol; Ki 0.002 μm), diikuti oleh curcumin, dan 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one, dengan kemiripan asam amino 22.22% terhadap *native ligand* rofecoxib (ΔG -10.0 kkal/mol). Untuk enzim 5-LOX, stearidonic acid menunjukkan afinitas tertinggi (ΔG -6.4 kkal/mol; Ki: 0.021 μm), disusul dengan xanthurenic acid, dan sedanolide, dengan kemiripan residu asam amino 16,67-33.33% terhadap *native ligand* NDGA (ΔG -7.1 kkal/mol).

Simpulan: Senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa memiliki afinitas dan berpotensi sebagai inhibitor selektif COX-2 dan 5-LOX, serta dapat dikembangkan sebagai alternatif terapi OA berbasis bahan alam yang lebih aman.

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

*Korespondensi: Andri Tilaqza, M.Farm., Apt., Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144, +62-341-578920

e-mail: andri.tilaqza@unisma.ac.id

MOLECULAR DOCKING STUDY ON THE ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF ACTIVE COMPOUNDS FROM THE METHANOLIC EXTRACT OF MATOA (*Pometia pinnata*) FRUIT PEEL AS POTENTIAL COX-2 AND 5-LOX INHIBITORS FOR OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT

Nurul Qutwatul Ayni¹, Denis Mery Mirza¹, Andri Tilaqza¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disorder that primary therapy is NSAID, but their long-term side effect are a cause for concern. Selective COX-2 and 5-LOX inhibition offers a safer alternative. While matoa fruit is known for its anti-inflammatory use, the peel remains underutilized despite its potential compounds. This study investigates the peel's of matoa fruit activity against COX-2 and 5-LOX through molecular docking.

Methods Active compounds identified with LC-HRMS. Active compounds were docked with COX-2 (PDB ID: 5KIR) and 5-LOX (PDB ID: 6N2W) using PyRx 0.8, with interactions visualized in BIOVIA Discovery Studio 2020. Docking validation was performed using the DockRMSD

Results and Discussion: The result of metabolite profiling were screened and yielded 27 qualified compounds. Docking validation showed RMSD values of 0.904 Å (COX-2) and 2.615 Å (5-LOX), confirming method validity. The compound with the highest affinity to COX-2 enzyme was xanthurenic acid (ΔG -7.8 kkal/mol; Ki 0.002 μm), followed by curcumin, and 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one, with 22.22% similarity to native ligand rofecoxib (ΔG -10.0 kkal/mol). For 5-LOX enzyme, stearidonic acid showed the highest affinity (ΔG -6.4 kkal/mol; Ki: 0.021 μm), followed by xanthurenic acid, and sedanolide, with similarity 16.67-33.33% to native ligand NDGA (ΔG -7.1 kkal/mol).

Conclusion: The active compounds of matoa fruit peel methanol extract have affinity and potential as selective inhibitors of COX-2 and 5-LOX, and can be developed as a safer alternative to natural ingredient-based OA therapy.

Keywords Anti-inflammatory, Matoa, , *Molecular docking*, Osteoarthritis

*Corresponding author: Andri Tilaqza, M.Farm., Apt., Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang , Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144, +62-341-578920

e-mail: andri.tilaqza@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling umum dijumpai, ditandai dengan nyeri kronis dan penurunan fungsi gerak, sehingga menjadi salah satu penyebab utama disabilitas¹. OA terutama menyerang sendi-sendi besar seperti lutut, pinggul, tangan, dan sendi tulang belakang. Secara klinis, OA ditandai oleh kerusakan bertahap pada tulang rawan sendi sinovial, disertai perubahan struktur tulang di bawahnya dan peradangan ringan di lapisan sendi (sinovial)². Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 mencatat bahwa prevalensi OA mencapai 7,3%. Angka ini mencerminkan besarnya jumlah penderita yang tersebar di berbagai wilayah³.

Tingginya prevalensi OA berkaitan erat dengan faktor-faktor risiko seperti usia lanjut, jenis kelamin perempuan, obesitas, cedera lutut, dan aktivitas fisik berulang yang membebani sendi². Faktor-faktor ini memicu inflamasi melalui jalur metabolisme asam arakidonat (AA), yang diaktifkan oleh enzim fosfolipase A2 (PLA2). Dalam kondisi inflamasi pada OA, AA diubah secara berlebihan oleh dua jalur utama, COX-2 yang menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2), dan 5-LOX yang memproduksi leukotrien B4 (LTB4). Kedua mediator ini memegang peranan penting dalam proses peradangan. Oleh karena itu, penggunaan inhibitor selektif COX-2 dan 5-LOX merupakan strategi penting untuk mengendalikan inflamasi pada OA⁴.

Terapi OA bertujuan mengurangi nyeri, mencegah disabilitas, dan meningkatkan kualitas hidup⁵. NSAID adalah pilihan utama karena efek antiinflamasinya, namun berisiko menyebabkan gangguan ginjal, lambung, dan kardiovaskular⁶. Pengembangan terapi yang lebih selektif terhadap COX-2 dinilai lebih aman karena tidak mengganggu COX-1 yang berfungsi melindungi mukosa lambung⁷. Selain itu, 5-LOX juga berperan dalam inflamasi dan penyakit kardiovaskular. Menghambat COX tanpa 5-LOX justru bisa memperburuk efek samping. Karena itu, penghambatan ganda COX-2 dan 5-LOX dianggap sebagai pendekatan yang lebih efektif dan aman⁸.

Meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap efek samping NSAID mendorong penggunaan obat tradisional berbahan alami sebagai alternatif antiinflamasi⁹. Salah satu tanaman yang digunakan secara empiris sebagai antiinflamasi adalah matoa (*Pometia pinnata*), yang dimanfaatkan untuk

mengatasi hipertensi, demam, luka, dan peradangan¹⁰. Kulit buah matoa seringkali dibuang dan jarang dimanfaatkan, sehingga menghasilkan limbah¹¹. Penelitian *in vivo* sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit matoa memiliki efek antiinflamasi, berkat kandungan flavonoid, saponin, dan tanin¹². Namun, sejauh ini belum ada studi yang secara spesifik mengidentifikasi senyawa aktifnya. Oleh karena itu, diperlukan analisis metabolit dan studi *molecular docking* untuk menyaring potensi antiinflamasi dari kulit buah matoa.

Pelarut berperan penting dalam ekstraksi senyawa kimia, di mana tingkat kepolaran memengaruhi efektivitas pelarutan senyawa target¹³. Metanol digunakan sebagai pelarut dalam penelitian ini karena karakteristiknya yang bersifat polar, aman, dan mampu mengekstrak senyawa bioaktif polar seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, fenol, dan steroid yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi^{14,15,16}. Untuk mendukung identifikasi lebih lanjut, pendekatan *in silico* seperti *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa aktif dan target enzim inflamasi, seperti COX-2 dan 5-LOX. Metode ini efisien, berbiaya rendah, dan dapat mempercepat proses penapisan senyawa potensial dari ekstrak kulit buah matoa. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi potensi antiinflamasi senyawa tersebut melalui kombinasi ekstraksi dan simulasi komputer¹⁷.

METODE

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi eksperimental dengan pendekatan *one-shot case study* berbasis komputasi (*in silico*) melalui metode *molecular docking*. Prosesnya melibatkan pengujian kemampuan senyawa aktif dari ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) dalam menghambat enzim COX-2 dan 5-LOX.

Alat dan Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan perangkat keras berupa laptop Asus VivoBook dengan prosesor intel® Core i3-1005G1 dan RAM 8 GB, serta perangkat lunak yang terdiri dari PyRx 0.8, Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20198, kemudian situs web Protein Data Bank yang diakses melalui <https://www.rcsb.org/>, situs web pkCSM yang diakses melalui <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>,

situs web PubChem yang diakses melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, serta situs web DockRMSD yang diakses melalui <https://zhanggroup.org/DockRMSD/> untuk validasi metode.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa senyawa aktif dari ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) yang diperoleh melalui proses *metabolite profiling* menggunakan metode LC-HRMS. Struktur 3D dan format *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES). Struktur senyawa aktif diunduh dari situs web PubChem dalam format .sdf, sedangkan struktur 3D enzim COX-2 (PDB ID: 5KIR) dengan *native ligand* rofecoxib dan enzim 5-LOX (PDB ID: 6N2W) dengan *native ligand* Nordihydroguaiaretic Acid (NDGA), diunduh dari situs web Protein Data Bank dalam format .pdb.

Penentuan Ligan Uji

Senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) yang diperoleh melalui proses *metabolite profiling* menggunakan metode LC-HRMS, kemudian diskriminasi dan dieliminasi untuk mengeliminasi senyawa pengotor yang tidak relevan.

Preparasi Ligan Uji

Struktur 3D senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) diunduh dari situs web PubChem dalam format .sdf, kemudian dipreparasi menggunakan aplikasi PyRx melalui menu “open babel”, senyawa dimasukkan dengan memilih opsi “insert new item”, kemudian dilakukan minimisasi energi menggunakan fitur “minimize all”. Selanjutnya, file dikonversi ke format .pdbqt agar sesuai untuk digunakan dalam proses *molecular docking*.

Penentuan dan Preparasi Protein Target

Struktur enzim target yang digunakan adalah COX-2 dengan *native ligand* rofecoxib dan 5-LOX dengan *native ligand* NDGA yang diunduh melalui situs web *Protein Data Bank* dengan format file .pdb. Preparasi protein dilakukan dengan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio Visualizer* dengan menghapus molekul air untuk mengoptimalkan interaksi ligan-reseptor dan mempercepat simulasi *docking*. Selanjutnya, atom hidrogen ditambahkan karena struktur protein hasil kristalografi umumnya tidak menyertakan atom hidrogen,

penyesuaian ini guna menyesuaikan kondisi mendekati pH fisiologis.

Molecular Docking Protein Target dengan *Native Ligand* dan Ligan Uji

Proses *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8. File protein target yang telah dipreparasi dalam format .pdb diimpor melalui fitur “add macromolecule”, sementara *native ligand* ditambahkan melalui opsi “add lligand”. Protein dan ligan uji dipilih dengan “Ctrl + Forward”, lalu *grid box* disesuaikan dengan posisi *native ligand* agar seluruh struktur masuk dalam area. Koordinat *grid box* untuk COX-2 adalah X: 23.4816, Y: 12.1898, Z: 11.3294, dan untuk 5-LOX adalah X: 6.9269, Y: 8.0174, dan Z: 16.8033.

Struktur kompleks antara target enzim dan ligan uji yang terpilih disimpan dengan format file .pdb. Hasil *docking* dianalisis dengan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio* dengan melakukan perbandingan nilai ΔG dan kesamaan residu asam amino antara ligan uji dan *native ligand*. Semakin kecil nilai ΔG , semakin kuat ikatan dan potensi afinitas terhadap enzim target.

Validasi Metode *Molecular Docking*

Proses validasi dilakukan melalui *re-docking* terhadap *native ligand* ke situs aktif dari masing-masing enzim target yang telah dipersiapkan sebelumnya. File ligan dan enzim target yang berformat .pdb dikonversi menjadi format MOL2 menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer*, kemudian dianalisis menggunakan situs web DockRMSD untuk memperoleh nilai RMSD. Suatu metode dinyatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 3 Å. Proses ini dilakukan sebanyak 3x dan disimpulkan berdasarkan nilai rata-rata.

Validasi juga dilakukan dengan membandingkan *overlay* antara struktur *native ligand* sebelum dan sesudah *re-docking* menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer*. Untuk membedakan keduanya, masing-masing struktur diberi warna berbeda, lalu diamati penempelan pada keduanya.

Visualisasi Hasil *Molecular Docking*

Visualisasi hasil *docking* menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer* dilakukan untuk mengamati interaksi kimia antara ligan dan protein dalam kompleks yang terbentuk. Setelah itu,

interaksi senyawa uji dibandingkan dengan senyawa kontrol. Semakin banyak kesamaan jenis ikatan yang dimiliki oleh senyawa uji dan kontrol, maka semakin besar potensi aktivitas biologis keduanya serupa.

HASIL DAN ANALISA DATA

Skrining Senyawa Aktif Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia dan ADMET

Tabel 1. Senyawa Aktif Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

No.	Nama Senyawa	CID	Rumus Kimia
1.	Pipecolic acid	849	C ₆ H ₁₁ NO ₂
2.	Isovalerylglycine	546304	C ₇ H ₁₃ NO ₃
3.	N-methylethanolamine phosphate	439436	C ₃ H ₁₀ NO ₄
4.	Dihydrouridine	94312	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₆
5.	D-Pantothenic Acid	6613	C ₉ H ₁₇ NO ₅
6.	Curcumene	92139	C ₁₅ H ₂₂
7.	Asarone	636822	C ₁₂ H ₁₆ O ₃
8.	Sedanolid	5018391	C ₁₂ H ₁₈ O ₂
9.	Stearidonic acid	5312508	C ₁₈ H ₂₈ O ₂
10.	3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	8742	C ₇ H ₁₀ O ₅
11.	2[5H]-furanone	10341	C ₄ H ₄ O ₂
12.	7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	5280460	C ₁₀ H ₈ O ₄
13.	Nicotinamide	963	C ₆ H ₆ N ₂ O
14.	Cytosine	597	C ₄ H ₅ N ₃ O
15.	Nicotinic acid	938	C ₆ H ₅ NO ₂
16.	L-Tyrosine	6057	C ₉ H ₁₁ NO ₃
17.	Hexadecanamide	69421	C ₁₆ H ₃₃ NO
18.	Betaine	247	C ₅ H ₁₁ NO ₂
19.	Choline	305	C ₅ H ₁₃ NO
20.	Methyl palmitate	8181	C ₁₇ H ₃₄ O ₂
21.	α-Linolenic acid	5280934	C ₁₈ H ₃₀ O ₂
22.	Sorbic acid	643460	C ₆ H ₈ O ₂
23.	Protocatechuic acid	72	C ₇ H ₆ O ₄
24.	D-(+)-Pyroglutamic Acid	499	C ₅ H ₇ NO ₃
25.	4-Guanidinobutyric acid	500	C ₅ H ₁₁ N ₃ O ₂
26.	Leucine	6106	C ₆ H ₁₃ NO ₂
27.	Xanthurenic acid	5699	C ₁₀ H ₇ NO ₄

Keterangan: Data hasil 27 senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*)

Molecular Docking Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa dan Rofecoxib terhadap COX-2

Penambatan Rofecoxib sebagai *native ligand* enzim COX-2 dan 27 senyawa aktif kulit buah

Tabel 2. Molecular Docking Senyawa Aktif Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Enzim COX-2

No.	Nama senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan residu asam amino	Ki (μm)
1.	Rofecoxib (Native Ligand)	-10.0	Conventional Hydrogen Bond: ARG 513 , ILE 517, PHE 518 Carbon Hydrogen Bond: TYR 355, ALA 527 Pi-Sigma: SER 353 Pi-Alkyl: VAL 523, VAL 349, LEU 352	9/9 (100%)	0.00005
2.	Xanthurenic acid	-7.8	Conventional Hydrogen Bond: ARG 120, TYR 355 Pi-Alkyl: LEU 352, VAL 523, ALA 527	2/9 (22.22%)	0.0019
3.	Curcumene	-7.6	Van der Waals: SER 353 Pi-Alkyl: VAL 349 , TRP 387, ALA 516, PHE 518, VAL 523, ALA 527 Amide-Pi Stacked: LEU 352	2/9 (22.22%)	0.0026
4.	7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	-7.6	Conventional Hydrogen Bond: SER 353 Carbon Hydrogen Bond: LEU352 Pi-Alkyl: VAL 349, VAL 523 Pi-Pi T-shaped: Trp 387	2/9 (22.22%)	0.0031

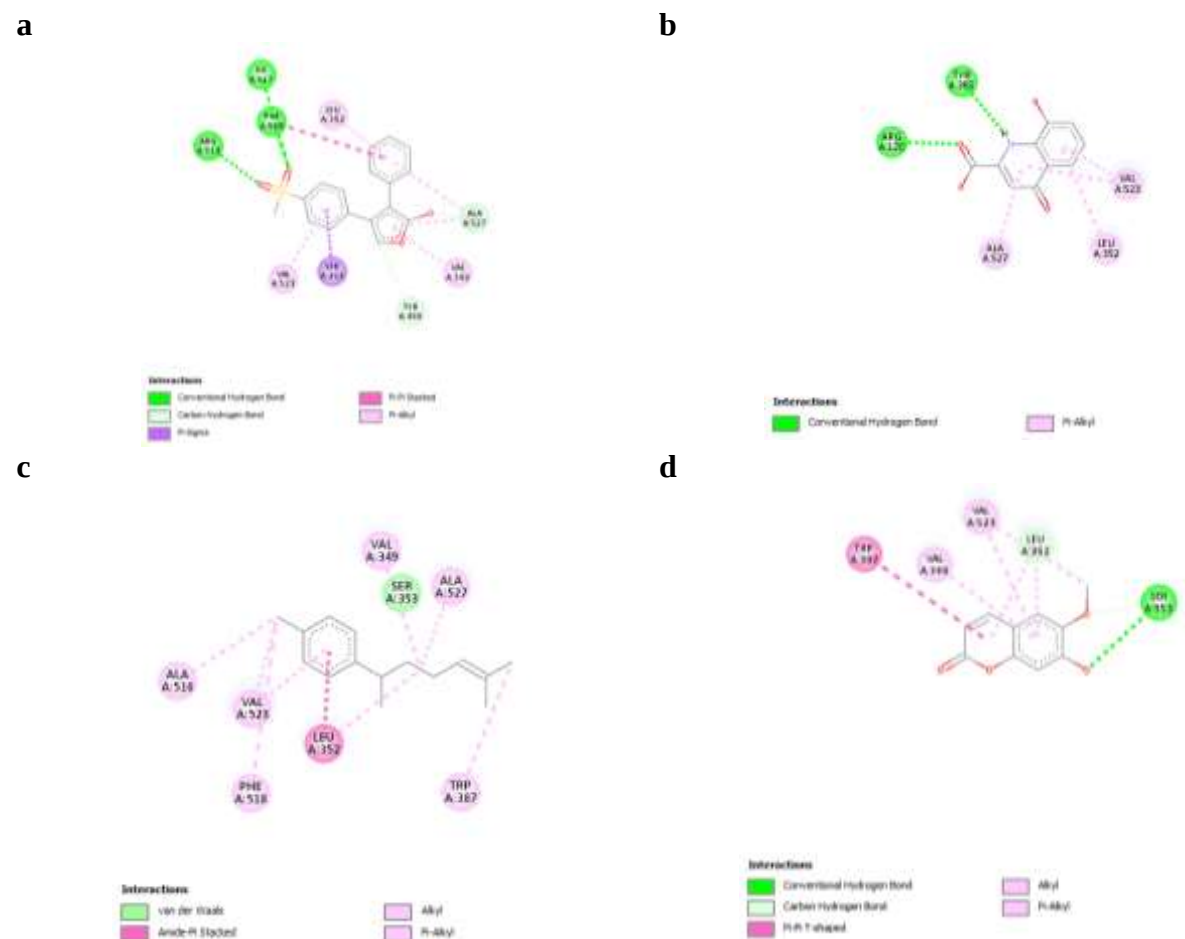
Sebanyak 217 senyawa aktif hasil metabolite *profiling* melalui metode LC-HRMS kemudian diskriminasi dan dieliminasi selanjutnya menjalani proses penyaringan untuk mengeliminasi senyawa pengotor yang tidak relevan. Setelah melalui tahap skrining yang disajikan pada **Tabel 1**, diperoleh hasil bahwa 27 senyawa terpilih memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut.

matoa pada enzim COX-2 ditunjukkan pada **Tabel 2**. Visualisasi interaksi dan residu asam amino dari hasil penambatan ditunjukkan pada **Gambar 1**.

5.	Sorbic acid	-7.2	Conventional Hydrogen Bond: SER 530 Carbon Hydrogen Bond: GLY 526 Pi-Alkyl: LEU 352, PHE 518, VAL 523	2/9 (22.22%)	0.0052
6.	Sedanolid	-7.2	Conventional Hydrogen Bond: SER 353 Carbon Hydrogen Bond: LEU 352 Pi-Alkyl: VAL 349, VAL 523 Pi-Pi T-shaped: TRP 387	2/9 (22.22%)	0.0052
7.	α -Linolenic acid	-7.1	Conventional Hydrogen Bond: ARG 120 Pi-Alkyl: HIS 90, VAL 349, LEU 352, TYR 385, TRP 387, ALA 516, PHE 518, VAL 523, ALA 527	3/9 (33.33%)	0.0062
8.	Stearidonic acid	-7.1	Conventional Hydrogen Bond: ARG 120 Pi-Alkyl: VAL 349, ALA 516, LEU 352, PHE 518, VAL 523, ALA 527, LEU 531	3/9 (33.33%)	0.0062
9.	L-Tyrosine	-6.6	Conventional Hydrogen Bond: TYR 355 Carbon Hydrogen Bond: GLY 526 Pi-Alkyl: VAL 349, LEU 352, VAL 523 Pi-Pi T-shaped: PHE 518	3/9 (33.33%)	0.0143
10.	Hexadecanamide	-6.6	Conventional Hydrogen Bond: GLN 192, SER 353, LEU 352 Pi-Alkyl: VAL 349, TRP 387, PHE 381, LEU 384, TYR 385, PHE 518, VAL 523, ALA 527	2/9 (22.22%)	0.0143
11.	Asarone	-6.6	Carbon Hydrogen Bond: SER 353 Pi-Alkyl: HIS 90, TYR 348, VAL 349, LEU 352, TYR 355, TRP 387, PHE 518, VAL 523, ALA 527 Unfavorable Acceptor-Acceptor: SER 530	3/9 (33.33%)	0.0143
12.	Dihydrouridine	-6.5	Conventional Hydrogen Bond: VAL 523 Carbon Hydrogen Bond: ALA 527, SER 530	1/9 (11.11%)	0.0170
13.	D-Pantothenic Acid	6.3	Conventional Hydrogen Bond: SER 353, MET 522, ALA 527	0/0 (0%)	0.0238
14.	Protocatechuic acid	-6.2	Conventional Hydrogen Bond: ALA 527 Carbon Hydrogen Bond: SER 353, VAL 523 Pi-Alkyl: LEU 352	1/9 (11.11%)	0.0282
15.	Methyl palmitate	-6.1	Conventional Hydrogen Bond: TYR 355 Carbon Hydrogen Bond: SER 353 Pi-Alkyl: VAL 116, VAL 349, LEU 352, LEU 359, TRP 387, PHE 518, LEU 531, ALA 527	2/9 (22.22%)	0.0334
16.	3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	-5.9	Conventional Hydrogen Bond: ALA 527, TYR 385	0/0 (0%)	0.0468
17.	Isovaleryl glycine	-5.8	Conventional Hydrogen Bond: GLN 192, PHE 518 Carbon Hydrogen Bond: SER 353, ARG 513 Alkyl: VAL 349, LEU 352, VAL 523, ALA 527	1/9 (11.11%)	0.0554
18.	Nicotinamide	-5.7	Conventional Hydrogen Bond: GLN 192, LEU 352, SER 353 Carbon Hydrogen Bond: ARG 513 Pi-Alkyl: VAL 523	1/9 (11.11%)	0.0656
19.	4-Guanidinobutyric acid	-5.6	Conventional Hydrogen Bond: GLN 192, LEU 352, ALA 527 Carbon Hydrogen Bond: GLY 526	0/0 (0%)	0.0777
20.	Nicotinic acid	-5.4	Conventional Hydrogen Bond: SER 353 Unfavorable Acceptor- Acceptor: LEU 352 Pi-Alkyl: LEU 352, PHE 518, VAL 523, ALA 527	2/9 (22.22%)	0.0920
21.	Pipecolic acid	-5.4	Conventional Hydrogen Bond: TYR 385, SER 530 Pi-Alkyl: LEU 352, PHE 518, VAL 523, ALA 527	2/9 (22.22%)	0.1090
22.	Leucine	-5.2	Conventional Hydrogen Bond: MET 522 Carbon Hydrogen Bond: ALA 527 Pi-Alkyl: LEU 352, PHE 518, VAL 523	3/9 (33.33%)	0.1528
23.	D-(+)-Pyroglutamic Acid	-5.0	Conventional Hydrogen Bond: SER 530	0/0 (0%)	0.2142
24.	Cytosine	-4.8	Conventional Hydrogen Bond: SER 530 Carbon Hydrogen Bond: ALA 527 Pi-Alkyl: VAL 523 Amide-Pi Stacked: GLY 526	2/9 (22.22%)	0.3004
25.	N-methylethanolamine phosphate	-4.5	Conventional Hydrogen Bond: GLN 192, ARG 513, PHE 518 Carbon Hydrogen Bond: HIS 90 Unfavorable Donor-Donor: ILE 517	2/9 (22.22%)	0.4987

26.	2[5H]-furanone	-4.2	Carbon Hydrogen Bond: MET 522	0/0 (0%)	0.8279
27.	Betaine	-4.0	Conventional Hydrogen Bond: MET 522, VAL 523, GLY 526, SER 530 Carbon Hydrogen Bond: TYR 385	0/0 (0%)	1.1607
28.	Choline	-3.3	Unfavorable Acceptor- Acceptor: TYR 355	0/0 (0%)	3.7879

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) terhadap enzim COX-2. Kontrol penelitian menggunakan residu asam amino *native ligand* NDGA sebagai *binding site* enzim target COX-2.



Gambar 1: Visualisasi 2D Ligan Uji 5KIR

Keterangan: Visualisasi interaksi senyawa (a) Rofecoxib dengan COX-2, sebagai *binding site* dari enzim target 5KIR, (b) xanthurenic acid yang berikatan pada binding site Leu352, Val 523; (c) curcumin yang berikatan pada binding site Val349, Val 523; (d) 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one yang berikatan pada binding site Val349, Val523

Molecular Docking Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa dan NDGA terhadap 5-LOX

Penambatan NDGA sebagai *native ligand* enzim 5-LOX dan 27 senyawa aktif kulit buah matoa pada

enzim 5-LOX ditunjukkan pada **Tabel 3**. Visualisasi interaksi dan residu asam amino dari hasil penambatan ditunjukkan pada **Gambar 2**.

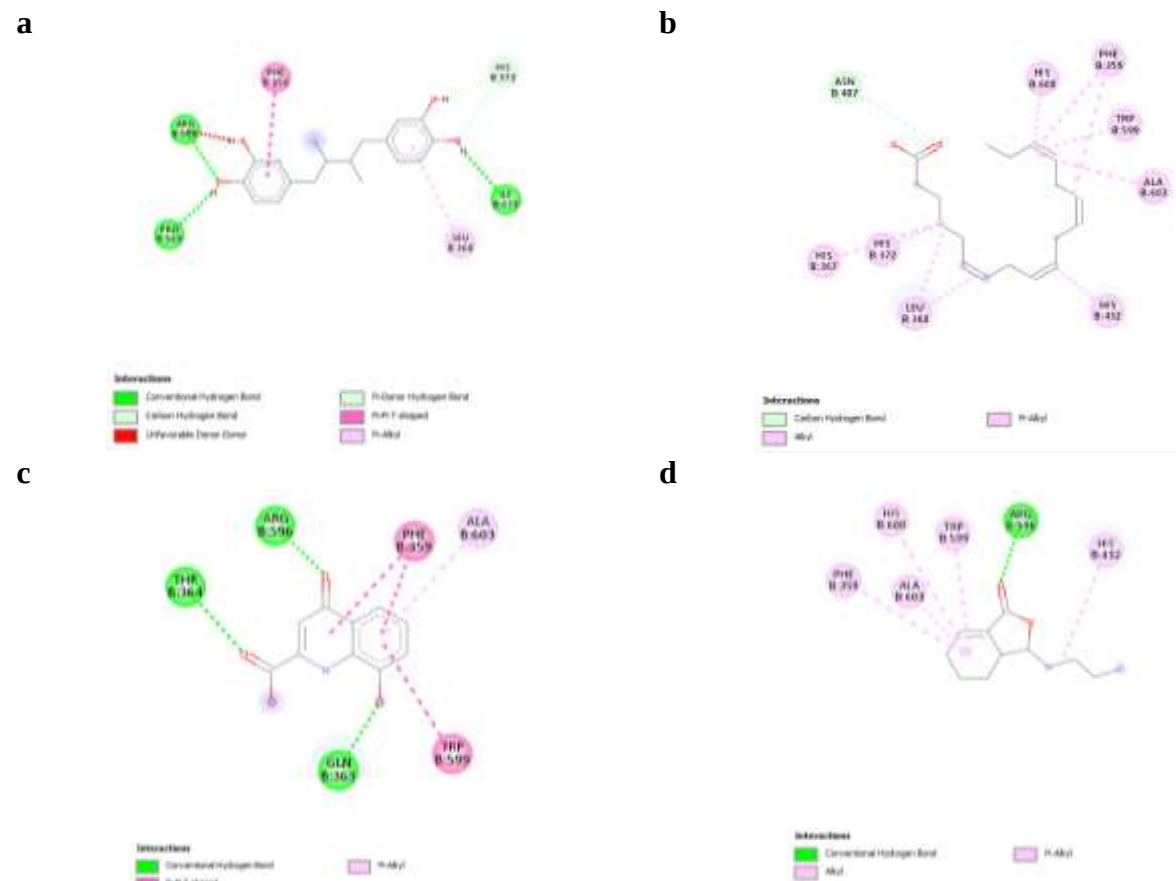
Tabel 3. Molecular Docking Senyawa Aktif Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Enzim 5-LOX

No.	Nama Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan residu asam amino	Ki (μM)
1.	NDGA (Native Ligand)	-7.1	Conventional Hydrogen Bond: PRO 569, ARG 596, ILE 673 Carbon Hydrogen Bond: HIS 372 Pi-Alkyl: LEU 368 Pi-Pi T-shaped: PHE 359	6/6 (100%)	0.0062

2.	Stearidonic acid	-6.4	Carbon Hydrogen Bond: ASN 407 Pi-Alkyl: PHE 359, LEU 368 , HIS 367, HIS 372, HIS 432, TRP 599, HIS 600, ALA 603	1/6 (16.67%)	0.0201
3.	Xanthurenic acid	-6.0	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, THR 364, ARG 596 Pi-Alkyl: ALA 603 Pi-Pi T-shaped: PHE 359 , TRP 599	2/6 (33.33%)	0.0395
4.	Sedanolid	-6.0	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 Pi-Alkyl: PHE 359, HIS 432, TRP 599, HIS 600, ALA 603	1/6 (16.67%)	0.0395
5.	7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one	-5.8	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, HIS 432 Pi-Alkyl: ALA 603 Pi-Pi T-shaped: PHE 359	1/6 (16.67%)	0.0468
6.	α -Linolenic acid	-5.9	Carbon Hydrogen Bond: ASN 407	1/6 (16.67%)	0.0468
7.	Curcumene	-5.7	Pi-Alkyl: HIS 432, TRP 599, HIS 600, ALA 603, VAL 604 Pi-Pi T-shaped: PHE 359	1/6 (16.67%)	0.0656
8.	Sorbic acid	-6.0	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 Pi-Alkyl: PHE 359, HIS 432, TRP 599, HIS 600, ALA 603	1/6 (16.67%)	0.0777
9.	L-Tyrosine	-5.3	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, HIS 372, ASN 407 Pi-Sigma: LEU 368	0/0 (0%)	0.1291
10.	Dihydrouridine	-5.3	Conventional Hydrogen Bond : GLN 363, THR 364, ARG 596 , HIS 600	1/6 (16.67%)	0.1291
11.	Asarone	-6.0	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363 Carbon Hydrogen Bond: HIS 372 Pi-Alkyl: LEU 368 , ILE 406, ALA 410, LEU 607	1/6 (16.67%)	0.1291
12.	Protocatechuic acid	-5.1	Pi-Pi T-shaped: PHE 359	1/6 (16.67%)	0.1809
13.	3,4,5-Trihydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid	-4.9	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, ARG 596	1/6 (16.67%)	0.2537
14.	Methyl palmitate	-4.8	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, HIS 367 Pi-Alkyl: PHE 359, HIS 432, TRP 599, HIS 600, ALA 603, LEU 607 Pi-Sigma: HIS 372	0/0 (0%)	0.3004
15.	D-Pantothenic Acid	-4.7	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363 Carbon Hydrogen Bond: HIS 367, ILE 673	0/0 (0%)	0.3557
16.	Hexadecanamide	-4.7	Conventional Hydrogen Bond: HIS 367 Pi-Alkyl: PHE 359, TRP 599, HIS 600, ALA 603, LEU 607	0/0 (0%)	0.3557
17.	Pipecolic acid	-4.5	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 , HIS 600 Pi-Alkyl: TRP 599, ALA 603, VAL 604 LEU 607	1/6 (16.67%)	0.4987
18.	Nicotinic acid	-4.4	Conventional Hydrogen Bond: GLN 557 Pi-Pi T-shaped: PHE 359 , TRP 599	1/6 (16.67%)	0.5905
19.	Nicotinamide	-4.4	Nicotinic acid: GLN 557 Pi-Pi T-shaped: PHE 359 , TRP 599	1/6 (16.67%)	0.6992
20.	4-Guanidinobutyric acid	-4.2	Conventional Hydrogen Bond: ILE 673 Carbon Hydrogen Bond: HIS 372 , ASN 407	2/6 (33.33%)	0.8279
21.	D-(+)-Pyroglutamic Acid	-4.1	Conventional Hydrogen Bond: ASN 407	0/0 (0%)	0.9803
22.	Leucine	-4.0	Conventional Hydrogen Bond: ASN 407 Pi-Alkyl: HIS 367, LEU 368 , ALA 410 Pi-Sigma: HIS 372	1/6 (16.67%)	1.1607
23.	Cytosine	-4.5	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 , HIS 600 Pi-Alkyl: TRP 599, ALA 603, VAL 604 LEU 607	1/6 (16.67%)	1.3744
24.	2[5H]-furanone	-3.6	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 , HIS 600	1/6 (16.67%)	2.2817

25.	Betaine	-3.3	Conventional Hydrogen Bond: ASN 407 Attractive Charge: HIS 372, ILE 673	0/0 (0%)	3.7879
26.	Isovalerylglycine	-4.4	Conventional Hydrogen Bond: ARG 596 Carbon Hydrogen Bond: HIS 360 Pi-Alkyl: PHE 359, TRP 599, ALA 603, VAL 604, LEU 607	1/6 (16.67%)	4.4852
27.	N-methylethanolamine phosphate	-3.2	Conventional Hydrogen Bond: GLN 363, HIS 367	0/0 (0%)	4.4852
28.	Choline	-3.1	Conventional Hydrogen Bond: ASN 407 Attractive Charge: HIS 372, ILE 673	0/0 (0%)	5.3108

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) terhadap enzim 5-LOX. Kontrol penelitian menggunakan residu asam amino *native ligand* NDGA sebagai *binding site* enzim target 5-LOX.

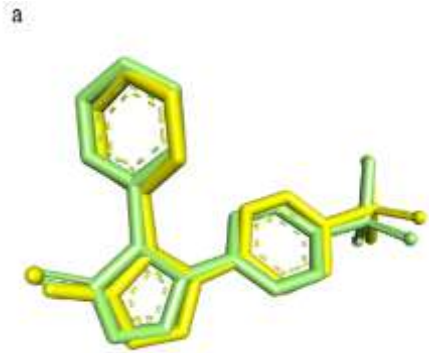


Gambar 2. Visualisasi 2D Ligan Uji 6N2W

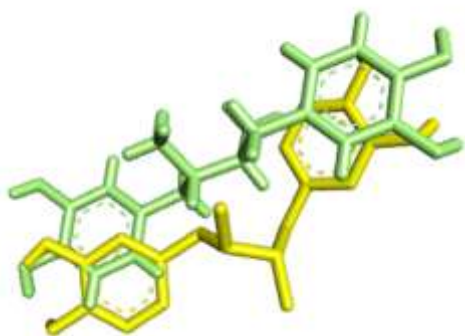
Keterangan: Visualisasi interaksi senyawa (a) NDGA dengan 5-LOX, sebagai *binding site* dari enzim target 6N2W; (b) stearidonic acid yang berikatan pada binding site Leu368; (c) xanthurenic yang berikatan pada binding site Arg596, Phe359; (d) sedanolide yang berikatan pada binding site Arg596

Validasi Metode *Molecular Docking*

Hasil *re-docking native ligand* Rofecoxib dengan enzim target COX-2 (PDB ID: 5KIR) menghasilkan nilai rata-rata RMSD 0.904 Å dan *native ligand* NDGA dengan enzim target 5-LOX (PDB ID: 6N2W) menghasilkan rata-rata RMSD 2.615 Å. Visualisasi *overlay* yang membandingkan posisi *native ligand* sebelum dan sesudah proses *re-docking* pada masing-masing target reseptor ditunjukkan pada **Gambar 3**.



b



Gambar 3: Overlay Native Ligand

Keterangan: Visualisasi native ligand (a) Rofecoxib (PDB ID: 5KIR) dan (b) NDGA (PDB ID: 6N2W). Sebelum (hijau) dan sesudah (kuning) dilakukan re-docking.

PEMBAHASAN

Molecular Docking Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa terhadap Enzim COX-2

Analisis *molecular docking* terhadap 27 senyawa aktif dari ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) terhadap enzim COX-2 disajikan pada **Tabel 2**. Secara umum, afinitas ikatan (nilai ΔG) senyawa uji lebih lemah dibandingkan ligan pembanding rofecoxib, yang memiliki ΔG sebesar -10,0 kkal/mol, menunjukkan bahwa rofecoxib memiliki ikatan yang lebih kuat.

Hasil penambatan menunjukkan tiga senyawa dengan nilai afinitas terbaik terhadap enzim COX-2 adalah xanthurenic acid yang memiliki afinitas tertinggi dengan ΔG sebesar -7,8 kkal/mol dan berikatan pada residu Leu352 dan Val523 dengan konstanta inhibisi sebesar 0.0019 μm . Diikuti oleh curcumene (ΔG -7,6 kkal/mol) yang berikatan pada Val349 dan Val523 dengan konstanta inhibisi sebesar 0.0026 μm , serta 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one (ΔG -7.6 kkal/mol) yang juga berinteraksi pada Val349 dan Val523 dengan konstanta inhibisi sebesar 0.0031 μm .

Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dari proses *docking* menggambarkan kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor, nilai ΔG yang lebih rendah menunjukkan interaksi yang terbentuk lebih kuat. Sebaliknya, nilai ΔG tinggi menggambarkan afinitas ikatan yang lemah. Selain itu, analisis konstanta inhibisi (K_i) digunakan untuk mengukur efektivitas penghambatan enzim oleh senyawa, nilai K_i yang lebih rendah menunjukkan efek inhibisi yang lebih kuat. Terdapat hubungan langsung antara ΔG dan K_i , di mana penurunan ΔG

cenderung menghasilkan penurunan K_i ¹⁸. K_i dihitung dari energi ikatan (ΔG) menggunakan rumus $K_i = \exp(\Delta G / RT)$, dengan R sebagai konstanta gas ($1,985 \times 10^{-3}$ kkal mol⁻¹ K⁻¹) dan T suhu absolut (298,15 K)¹⁹.

Analisis situs ikatan (*binding site*) pada **Gambar 1** menunjukkan residu asam amino yang memiliki peran penting terhadap interaksi. Ketiga senyawa uji menunjukkan tingkat kesamaan residu asam amino yang diperoleh adalah 22.22% jika dibandingkan dengan ligan pembanding rofecoxib, yang mengindikasikan bahwa lokasi ikatan senyawa uji berada pada posisi yang serupa, meskipun tidak sepenuhnya identik. Berdasarkan nilai ΔG serta tingkat kesamaan residu asam amino yang lebih rendah dibandingkan dengan rofecoxib, ketiga senyawa diprediksi memiliki potensi afinitas yang lebih rendah terhadap target protein, namun tetap menunjukkan kemungkinan aktivitas biologis melalui mekanisme kerja yang sama²⁰.

Molecular Docking Senyawa Aktif Kulit Buah Matoa terhadap Enzim 5-LOX

Analisis *molecular docking* terhadap 27 senyawa aktif dari ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) terhadap enzim 5-LOX disajikan pada **Tabel 3**. Secara umum, afinitas ikatan (nilai ΔG) senyawa uji lebih lemah dibandingkan ligan pembanding NDGA, yang memiliki ΔG sebesar -7.1 kkal/mol, menunjukkan bahwa NDGA memiliki ikatan yang lebih kuat.

Hasil penambatan menunjukkan tiga senyawa dengan nilai afinitas terbaik terhadap enzim 5-LOX adalah stearidonic acid yang memiliki afinitas tertinggi dengan ΔG sebesar -6.4 kkal/mol dan berikatan pada residu Leu368 konstanta inhibisi sebesar 0.0201 μm . Diikuti oleh xanthurenic acid (ΔG -6.0 kkal/mol) yang berikatan pada Arg596 dengan konstanta inhibisi sebesar 0.0395 μm , serta sedanolide (ΔG -6.0 kkal/mol) yang berikatan dengan Arg596 dengan konstanta inhibisi sebesar 0.0395 μm .

Analisis situs ikatan (*binding site*) pada **Gambar 2** menunjukkan residu asam amino yang memiliki peran penting terhadap interaksi. Senyawa xanthurenic acid menunjukkan kemiripan residu asam amino sebesar 33.33% (**Gambar 2c**). Diikuti oleh senyawa stearidonic acid dan sedanolide menunjukkan kemiripan residu asam amino sebesar 16.67% (**Gambar 2b dan 2d**)

dengan ligan pembanding NDGA, pola ini mengindikasikan bahwa senyawa uji menempati lokasi ikatan yang serupa meskipun tidak identik, dengan ligan pembanding. Berdasarkan nilai ΔG serta tingkat kesamaan residu asam amino yang lebih rendah dibandingkan NDGA, ketiga senyawa diprediksi memiliki potensi interaksi yang lebih rendah terhadap target protein, namun tetap menunjukkan potensi aktivitas biologis melalui mekanisme yang sebanding²⁰.

Validasi Metode *Molecular Docking*

RMSD menjadi parameter utama dalam validasi metode *molecular docking*. RMSD mengukur deviasi posisi ligan hasil docking terhadap posisi asli ligan (*native ligand*) yang terikat pada protein sebelum proses pemisahan. Nilai ini merepresentasikan sejauh mana konformasi hasil prediksi menyimpang dari struktur kristal referensi. Suatu metode *docking* dinilai valid apabila menghasilkan $\text{RMSD} \leq 3,0 \text{ \AA}$ ²¹. Semakin rendah nilai RMSD, semakin kecil deviasi yang terjadi, yang menunjukkan bahwa posisi ligan hasil *docking* mendekati koordinat ligan asli dalam kompleks protein. Dengan demikian, RMSD yang rendah mencerminkan keakuratan dan reliabilitas pendekatan *docking* yang digunakan²¹. Nilai RMSD yang diperoleh telah memenuhi persyaratan yaitu $0.896 \text{ \AA}$ untuk enzim COX-2 dan $2.61 \text{ \AA}$ untuk enzim 5KIR.

Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*) sebagai Kandidat Inhibitor COX-2 dan 5-LOX dalam Penanganan Osteoarthritis

Berdasarkan hasil analisis *molecular docking*, diketahui bahwa senyawa xanthurenic acid, curcumene, dan 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one yang terdapat dalam ekstrak metanolik kulit buah matoa memiliki kemampuan berikatan dengan situs aktif enzim COX-2 (PDB ID: 5KIR). Temuan ini mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut berpotensi sebagai inhibitor selektif COX-2, enzim yang memegang peran penting dalam memicu respon inflamasi.

COX-2 berkontribusi terhadap pembentukan lima jenis prostanoide pro-inflamasi: Prostaglandin I₂ (PGI₂), Tromboksan A₂ (TXA₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂), dan Prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}). Di antara semuanya, PGE₂ menjadi mediator utama dalam menimbulkan gejala khas osteoarthritis (OA),

seperti nyeri dan pembengkakan²². Berbeda dengan COX-1 yang memiliki fungsi protektif terhadap mukosa gastrointestinal⁷, penghambatan spesifik terhadap COX-2 menjadi strategi yang dapat mengurangi inflamasi tanpa mengganggu perlindungan alami tubuh terhadap saluran cerna⁸.

Sementara itu, senyawa lain yaitu stearidonic acid, xanthurenic acid, dan sedanolide, menunjukkan afinitas terhadap situs aktif enzim 5-LOX (PDB ID: 6N2W). Interaksi ini memperkuat potensi mereka sebagai penghambat enzim 5-LOX, jalur lain dari metabolisme asam arakidonat (AA) yang menghasilkan leukotrien B₄ (LTB₄) yang merupakan senyawa pro-inflamasi yang juga berkontribusi dalam perburukan OA.

Dalam kondisi osteoarthritis, asam arakidonat dimetabolisme secara berlebihan oleh dua enzim utama, COX-2 dan 5-LOX, yang masing-masing memproduksi PGE₂ dan LTB₄. Kedua mediator ini bersinergi dalam memperkuat reaksi inflamasi, meningkatkan nyeri, dan mempercepat kerusakan jaringan sendi⁸. Oleh karena itu, penghambatan simultan terhadap COX-2 dan 5-LOX dipandang sebagai pendekatan terapi yang efektif untuk meredakan nyeri sekaligus mengurangi progresivitas inflamasi pada pasien OA.

SIMPULAN

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa xanthurenic acid, curcumene, dan 7-hydroxy-6-methoxy-2H-chromen-2-one dari kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) berpotensi menghambat COX-2 melalui interaksi pada sisi aktif protein 5KIR dengan potensi ΔG terbaik sebesar -7.8 kkal/mol . Sementara itu, stearidonic acid, xanthurenic acid, dan sedanolide diprediksi dapat menghambat 5-LOX melalui ikatan pada protein target 6N2W dengan potensi ΔG terbaik sebesar -6.4 kkal/mol .

Berdasarkan temuan penelitian ini, penulis merekomendasikan dilakukannya studi lanjutan secara *in vitro* untuk mengevaluasi lebih lanjut potensi senyawa aktif dari kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) sebagai kandidat antiinflamasi baru dalam pengelolaan osteoarthritis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan IOM atas bantuan pendanaan yang mendukung

pelaksanaan penelitian ini, serta kepada dosen pembimbing dan Bu Yoni Rina Bintari, S.Si.,

M.Sc. selaku *peer reviewer* atas bimbingan dan masukan dalam penyusunan tugas akhir ini.

REFERENSI

1. Liu Y, Xing Z, Wu B, Chen N, Wu T, Cai Z, Guo D, Tao G, Xie Z, Wu C, Cao P. Association of MRI-based knee osteoarthritis structural phenotypes with short-term structural progression and subsequent total knee replacement. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024 Dec;19(1):1-0. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-02405194-w>
2. Abdulloyev M. Current Modern Methods Of Examination Of Osteoarthritis Of The Knee Joint. *Modern Science and Research*. 2025 Feb;24(2):1436-45. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14919141>
3. Kemenkes RI. Laporan Nasional RISKESDAS 2018, 2019. Lembaga Penerbit Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan. P. 176
4. Alzahrani AA, Krayem N, Alonazi M, Al-Shehri E, Aloteibi L, Horchani H, Bacha AB. Exploring the antioxidant and enzyme inhibitory potential of the *Streptomyces gobitri-cini* strain: a promising biotechnological resource. *Cellular and Molecular Biology*. 2025 Apr 15;71(3):76-87. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2025.71.3.10>
5. Pratama SD, Abidin Z. Penatalaksanaan Fisioterapi Pada Osteoarthritis Genu Bilateral dengan modalitas Transcutaneous Nerve Stimulation Dan Terapi Latihan. *Jurnal Sains dan Teknologi*. 2024 Jul 15;6(2):186-93. doi: <https://doi.org/10.55338/saintek.v6i2.3358>
6. Malini DM, Setiawati T, Alipin K. Sosialisasi Pemanfaatan Tanaman Herbal sebagai Obat Alternatif Penyakit Radang Sendi. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat*. 2023 Apr 1;6:1630-44. doi: <https://doi.org/10.33024/jpkm/v6i4.9682>
7. Ridwan BA, Fety Y, Nurlinda N. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) Di Puskesmas Poli-Polia Kabupaten Kolaka Timur. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*. 2021 May 27;7(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.35311/jmpi.v7i01.71>
8. Rudrapal M, Eltayeb WA, Rakshit G, El-Arabey AA, Khan J, Aldosari SM, Alshehri B, Abdalla M. Dual synergistic inhibition of COX and LOX by potential chemicals from Indian daily spices investigated through detailed computational studies. *Scientific reports*. 2023 May 27;13(1):8656. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66609-6>
9. Fahmi FN. A Anti-Inflammatory Effect Of Matoa Leaf Ethanol Extract (*Pometia Pinnata* Jr Forst & G. Forst) In Male Rats (*Rattus norvegicus*). *Makassar Natural Product Journal (MNPJ)*. 2023 Aug 29;33-43. doi: <https://doi.org/10.33096/mnpj.v1i2.20>
10. Damayanti F, Malik A, Dahlia AA. Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Matoa (*Pometia pinnata*) Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Makassar Natural Product Journal*. 2023;1(4):2023-191. doi: <https://doi.org/10.33096/mnpj.v1i4.95>
11. Pamangin YC, Pratiwi RD, Dirgantara S, Fakultas PF, Uncen M, Kampus J, Uncen B, Jayapura W. Pemanfaatan limbah kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) asal Papua menjadi minuman effervescent yang berantioksidan tinggi. *Jurnal Kimia*. 2020;4(1):52-62. doi: <https://doi.org/10.31957/V4I1.1172>
12. Hakim AR, Saputri R. Narrative Review: Optimasi Etanol sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid dan Fenolik: Narrative Review: Optimization of Ethanol as a Solvent for Flavonoids and Phenolic Compounds. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 2020 Sep 2;6(1):177-80. doi: <https://doi.org/10.33084/jsm.v6i1.1641>
13. Yani NK, Nastiti K, Noval N. Pengaruh Perbedaan Jenis Pelarut Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Sirsak

- (*Annona muricata* L.): The Effect of Different Types of Solvents on Total Levels of Flavonoid Extract (*Annona muricata* L.). *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 2023 Apr 27;9(1):34-44. doi: <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i1.5131>
14. Wahdaniah W, Erika M, Purwaningsih I. Aktivitas Antioksidan Fraksi Metanol Daun Jeringau Merah (*Acorus* Sp.) Metode DPPH. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*. 2020 Nov 30;4(1):26-33. doi: <https://doi.org/10.30602/jlk.v4i1.941>
 15. Marcellia S, Chusniasih D, Safitri FD. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Dan Metanol Kulit Pisang Kepok (*Musa acuminata-Xbalbisiana*) Pada Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jfm (Jurnal Farmasi Malahayati)*. 2020;3(2):99-110. doi: <https://doi.org/10.33024/jfm.v3i2.3270>
 16. Putri FE, Diharmi A, Karnila R. Identifikasi senyawa metabolit sekunder pada rumput laut coklat (*Sargassum plagyophyllum*) dengan metode fraksinasi. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pertanian Indonesia*. 2023 Apr 27;15(1):40-6. doi: <https://doi.org/10.17969/jtipi.v15i1.23318>
 17. Makisake RG, Montolalu RI, Mewengkang HW, Sanger G, Harikedua SD, Makapedua DM, Salindeho N, Zagoto EB, Gumolung IJ. Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Tagalolo (*Ficus septica* Burm F) sebagai Ligan Uji pada Enzim L-Histidin Decarboxylase. *Media Teknologi Hasil Perikanan*. 2022 Jul 31;10(2):122-6. doi: <https://doi.org/10.35800/mthp.10.2.2022.40390>
 18. Oktaviani T, Hermansyah O, Ikhsan I, Rahmawati S, Wirahmi N. Docking Molecular Senyawa Pada Tanaman Famili Apiaceae Sebagai Penghambat Enzim Xanthine Oxidase. *Jurnal Farmasi Higea*. 2024 Mar 24;16(1):34-42. Available from: <https://jurnalfarmasihigea.org/index.php/higea/article/view/593>
 19. Tilaqza A, Herbani M, Aqilah Z. Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*. 2023 Aug 26;9(1):52-62. doi: <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v9i1.529>
 20. Klara IK, Purwono RM, Achmadi P. Analisis in silico senyawa Flavonoid kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada reseptor α -Amilase sebagai Antihiperglikemik. *Acta VETERINARIA Indonesiana*. 2023 Nov 20;11(3):210-9. doi: <https://doi.org/10.29244/avi.11.3.210-219>
 21. Febriyanti NK. Uji In Silico Ellagic Acid sebagai Agen Anti Hiperpimentasi: Uji In Silico Ellagic Acid sebagai Agen Anti Hiperpimentasi. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*. 2022 Jun 15;4(1):25-32. doi: <https://doi.org/10.36873/jjms.2021.v4.i1.704>
 22. Rosa SS, Mirza DM, Sulistyowati E. Analisa Molecular Docking Rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* untuk Menghambat Inflamasi Jalur COX-2 dan 5-LOX pada Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*. 2023 Sep 13;11(2). Available from: <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/22655>
 23. Rosa SS, Mirza DM, Sulistyowati E. Analisa Molecular Docking Rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* untuk Menghambat Inflamasi Jalur COX-2 dan 5-LOX pada Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*. 2023 Sep 13;11(2). Available from: <https://jim.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/2265>