

POTENSI ANTI-*OSTEOARTHRITIS* EKSTRAK METANOL JAHE EMPRIT (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) SEBAGAI INHIBITOR COX-1 DAN COX-2: STUDI IN SILICO

Intan Nurkumala Humaira, Andri Tilaqza¹, Denis Mery Mirza^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Osteoarthritis* adalah penyakit sendi degeneratif kronis yang prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Jalur inflamasi melibatkan enzim COX-1 dan COX-2, yang menjadi target penting dalam terapi antiinflamasi. Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) diketahui mengandung senyawa aktif, termasuk senyawa non-fenolik, yang berpotensi sebagai inhibitor. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi senyawa non-fenolik dari ekstrak metanol rimpang Jahe Emprit sebagai agen anti-*osteoarthritis* melalui mekanisme inhibisi enzim COX-1 dan COX-2.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan 23 senyawa aktif hasil analisis *metabolit profiling* menggunakan UHPLC-HRMS. *Molecular docking* dilakukan terhadap protein COX-1 (PDB ID: 3N8X) dan COX-2 (PDB ID: 4COX) menggunakan *software* PyRx 0.8. Validasi docking dilakukan melalui metode redocking dengan penilaian RMSD untuk menilai akurasi prediksi. Prediksi farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dilakukan menggunakan SwissADME dan pkCSM.

Hasil dan Pembahasan: Senyawa *Nootkatone* dan *Methyl cinnamate* menunjukkan afinitas nilai *binding affinity* terbaik terhadap dari kedua protein target dengan nilai *binding affinity* berturut-turut sebesar -6,8 kkal/mol (COX-1) dan -8,7 kkal/mol (COX-2). Visualisasi menunjukkan senyawa *4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxylic acid* dan *1-Stearoylglycerol* membentuk tiga ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang sama, menunjukkan kesamaan interaksi dengan native ligand.

Simpulan: Ekstrak metanol rimpang Jahe Emprit mengandung senyawa aktif non-fenolik yang berpotensi sebagai agen anti-*osteoarthritis* melalui penghambatan COX-1 dan COX-2. *Nootkatone* diidentifikasi sebagai senyawa dengan potensi afinitas terbaik dan aktivitas antiinflamasi tertinggi secara *in silico*.

Kata Kunci: Jahe emprit, *osteoarthritis*, *in-silico*

*Korespondensi:

Denis Mery Mirza

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

+62-341-578920

Email : denismerymirza@unisma.ac.id

ANTI-OSTEOARTRITIS POTENTIAL OF METHANOL EXTRACT OF JAHE EMPRIT (*Zingiber Officinale* var. *Amarum*) THROUGH THE CYCLOOXYGENASE PATHWAY: AN IN SILICO STUDY

Intan Nurkumala Humaira, Andri Tilaqza¹, Denis Mery Mirza^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis is a chronic degenerative joint disease whose prevalence increases with age. The inflammatory pathway involves the enzymes COX-1 and COX-2, which are key targets in anti-inflammatory therapy. *Jahe Emprit* (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) is known to contain active constituents, including non-phenolic compounds, which may act as potential inhibitors. This study aims to investigate the potential of non-phenolic compounds from the methanol extract of *Jahe Emprit* rhizomes as anti-osteoarthritis agents through the inhibition mechanism of COX-1 and COX-2 enzymes.

Methods: This study was conducted in silico using 23 active compounds identified through metabolite profiling analysis with UHPLC-HRMS. Molecular docking was performed against COX-1 (PDB ID: 3N8X) and COX-2 (PDB ID: 4COX) proteins using PyRx 0.8 software. Docking validation was carried out using a redocking method with RMSD assessment to evaluate prediction accuracy. Pharmacokinetic and toxicity (ADMET) predictions were performed using SwissADME and pkCSM.

Results and Discussion: *Nootkatone* and *methyl cinnamate* exhibited the strongest binding affinities to the two target proteins, with values of -6.8 kcal/mol for COX-1 and -8.7 kcal/mol for COX-2, respectively. Visualization results revealed that 4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxylic acid and 1-stearoylglycerol formed three hydrogen bonds with identical amino acid residues, indicating a similar interaction profile to that of the native ligand.

Conclusion: The methanol extract of Emprit ginger rhizome contains non-phenolic active compounds with potential as anti-osteoarthritis agents through COX-1 and COX-2 inhibition. Nootkatone was identified as the compound with the strongest binding affinity and the highest predicted anti-inflammatory activity in silico.

Keywords: Ginger emprit, osteoarthritis, in-silico

* Correspondence:

Denis Mery Mirza

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144 ,

+62-341-578920

Email: denismerymirza@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Peningkatan angka harapan hidup menyebabkan bertambahnya populasi manusia usia lanjut di berbagai negara dengan risiko kejadian *osteoarthritis*. *Osteoarthritis* merupakan penyakit kronis dan degeneratif pada persendian yang disebabkan oleh kerusakan tulang rawan¹. Diperkirakan pada tahun 2025 prevalensi osteoarthritis meningkat hingga 40% seiring pertambahan usia². Kejadian tercatat sebesar 4,33% pada usia sekitar 35 tahun, 32,9% pada usia 35–64 tahun, dan 37,56% pada usia >65 tahun, dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan (8,46%) dibandingkan laki-laki (6,13%)³. Berdasarkan prevalensi peningkatan *osteoarthritis*, penyakit tersebut didasari dengan beberapa faktor penyebab.

Salah satu faktor penyebab yaitu post-traumatik dan inflamasi⁴. Jalur utama yang terlibat dalam pembentukan *osteoarthritis* adalah enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) yang merupakan enzim konstitutif. Peran dalam proses inflamasi yaitu saat sintesa prostaglandin di fase awal peradangan⁵. *Cyclooxygenase-2* (COX-2), disebut sebagai “*inducible*” diekspresikan sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi. Maka dari itu, pada penghambatan COX-2 dirancang untuk secara selektif menurunkan produksi mediator inflamasi pada gangguan *osteoarthritis*⁶.

Terapi standar untuk mengurangi gejala *osteoarthritis* salah satunya golongan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID). NSAID bekerja dengan menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2 sehingga produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin (PGE2) dan prostasiklin (PGI2) dapat ditekan⁷. Namun penggunaan obat NSAID dapat meningkatkan risiko efek samping pada gastrointestinal yang disebabkan pada penghambatan COX-1⁸. Langkah efektif untuk menutupi kelemahan terapi sintetik, maka perlu terapi alternatif dengan pemanfaatan tanaman herbal untuk mengatasi kondisi tersebut.

Tanaman herbal yang dapat dikembangkan sebagai terapi alternatif salah satunya rimpang Jahe Emprit. Rimpang jahe emprit diketahui mengandung senyawa fenolik seperti *shogaol*, *gingerol*, dan *gingerone*, yang berpotensi memberikan efek antiinflamasi⁹. Kadar gingerol dan shogaol pada jahe emprit dilaporkan lebih tinggi dibandingkan jahe merah dan jahe gajah, masing-masing sebesar 22,57 mg/g dan 2,24 mg/g. Namun rimpang Jahe Emprit diketahui memiliki senyawa non fenolik yang juga memiliki efek anti-inflamasi¹⁰. Senyawa non fenolik dalam Jahe Emprit ini dapat memberikan dasar untuk mengetahui potensi farmakologis dari senyawa-senyawa non fenolik yang belum banyak diteliti sebelumnya.

Pendekatan *in silico* dapat digunakan untuk memprediksi potensi jahe emprit sebagai agen anti-osteoarthritis. Metode ini lebih efisien dari segi biaya dan waktu, serta mampu mendukung identifikasi dan visualisasi interaksi senyawa bahan alam dengan protein target melalui teknik komputasi¹¹. Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian terhadap senyawa non fenolik dalam rimpang Jahe Emprit melalui pendekatan *in silico*, dengan tujuan senyawa non fenolik diprediksi dapat berpotensi sebagai inhibitor. sehingga menjadi penemuan obat baru terhadap *osteoarthritis*.

METODE PELAKSANAAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *pre-experimental* dengan desain *one-shot case study*. Profiling metabolit dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif berdasarkan basis data mzCloud. Pada desain ini, perlakuan diberikan satu kali dan diasumsikan telah memberikan efek, yaitu melalui pengujian *molecular docking*, prediksi sifat fisikokimia, serta analisis ADMET menggunakan pendekatan *in silico* berbasis komputasi secara deskriptif terhadap interaksi protein–ligan.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Laboratorium Riset Terpadu (LRT) Universitas

Brawijaya. Penelitian ini mulai dilaksanakan pada bulan Januari - Juli 2025).

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan, 23 senyawa aktif ekstrak metanol rimpang Jahe Emprit hasil analisis UHPLC-HRMS dari Laboratorium Riset Terpadu (LRT) Universitas Brawijaya, protein target COX-1 (PDB ID: 3N8X) dan COX-2 (PDB ID: 4COX), serbuk rimpang Jahe Emprit (*Zingiberis officinale* var. *Amarum*) dari daerah Batu, pelarut Metanol p.a. dari *Smartlab*, 0.1% Formic acid in Water, 0.1% Formic acid in Acetonitrile.

Alat Penelitian

Alat yang digunakan *Ultrasonic Water Bath* (UAE), *rotary evaporator* (Heidolph HeiVAPCore Rotary Evaporators), instrumen *Liquid Chromatography – High Resolution Mass Spectrometry*, timbangan analitik (WANT FA2204G), Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>), RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>), *software* perangkat lunak PyRx 0.8, *software* Biovia Discovery Studio.

Tahapan Penelitian

Preparasi Sampel UHPLC-HRMS

Sampel ekstrak (berupa serbuk, pasta, atau cairan) diencerkan menggunakan pelarut polar sesuai jenis ekstraknya untuk mendapatkan konsentrasi yang sesuai, dengan cara mencampurkan 300 µL analit sampel dan menambahkan pelarut hingga mencapai

volume akhir 1500 μ L. Campuran kemudian divorteks pada kecepatan 2000 rpm selama ± 2 menit, dilanjutkan dengan sentrifugasi pada 6000 rpm selama ± 2 menit. Supernatan yang diperoleh disaring menggunakan *syringe filter* 0,22 μ m dan kemudian dimasukkan ke dalam vial. Sampel dalam vial selanjutnya siap untuk dimasukkan ke *autosampler* dan diinjeksikan ke instrumen UHPLC-HRMS. sesuai dengan metode injeksi yang digunakan.

Analisis Senyawa Aktif Hasil UHPLC-HRMS

Analisis senyawa aktif dilakukan berdasarkan *best match* >80%, kegunaan dalam setiap senyawa serta pemisahan antara senyawa fenolik dan non fenolik, sehingga diperoleh 23 senyawa aktif non fenolik. Metode tersebut menggunakan instrumen UHPLC-HRMS dikarenakan rimpang Jahe Emprit diekstraksi menggunakan pelarut bersifat polar

Preparasi Ligan dan Protein

Protein COX-1 (PDB ID: 3N8X) dan COX-2 (PDB ID: 4COX) diunduh pada melalui RCSB PDB menggunakan format pdb. Selanjutnya, makromolekul dipisahkan dari komponen lain, seperti molekul air dan ligan asli (*native ligand*). Setelah molekul air dan ligan dihilangkan, penambahan ikatan hidrogen dilakukan hanya pada bagian polar makromolekul¹².

Preparasi Ligan Uji

Struktur ligan uji kemudian dioptimasi secara geometris menggunakan Avogadro dan disimpan dalam format Sybyl Mol2¹³.

Validasi Molecular Docking

Validasi metode *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx. Pada tahap ini, *grid box* dibuat untuk menentukan koordinat *native ligand*, yang selanjutnya digunakan sebagai acuan dalam penentuan posisi ligan uji.. Center grid box yang digunakan COX-1 (PDB ID: 3N8X) (X = -21.0964, Y = -50.1874, Z = 1.7116) dengan dimensi (X = 6.9031, Y = 7.1235, Z = 8.8353) dan center grid box COX-2 (PDB ID: 4COX) (X = 23.9516, Y = 21.8480, Z = 13.9089) dengan dimensi (X = 9.0067, Y = 7.4454, Z = 10.8700). Pengujian dikatakan valid apabila $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ ¹⁴.

Simulasi Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8. Pada tahap ini, molekul protein (3N8X dan 4COX) ditambahkan melalui menu "Add Macromolecule", sedangkan senyawa uji dimasukkan melalui menu "Add Ligand". Penambatan ligan dilakukan dengan memilih opsi "Run Vina"

Visualisai Molecular Docking

Visualisasi interaksi protein dan ligan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio dalam bentuk 2D maupun 3D.

Prediksi Sifat Fisikokimia dan Prediksi ADMET

Prediksi sifat fisikokimia senyawa uji dilakukan berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* (RO5) untuk mengevaluasi kemampuan difusi pasifnya. Struktur senyawa dibuat dengan memasukkan kode SMILES pada web tool SwissADME, kemudian dilakukan analisis sifat fisikokimia menggunakan fitur yang tersedia di laman tersebut. Prediksi potensi obat, ADME (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dilakukan dengan menggunakan parameter Log K_p, P_{gp} substrate, CYP2D6 inhibitor CYP3A4 inhibitor, Renal OCT2 substrate, dan Skin Sensitisation.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Analisis Data UHPLC-HRMS

Hasil analisis UHPLC-HRMS berdasarkan *Best Match* ditunjukkan pada **Tabel 1** diperoleh sebanyak 23 senyawa aktif non fenol dari ekstrak metanol rimpang Jahe Emprit. Informasi yang diperoleh berupa berat molekul, *retention time* (menit), rumus molekul, dan *best match*. *Retention time* merupakan waktu dari masing-masing senyawa dari zat terlarut untuk melewati kolom kromatografi yang dihitung dari injeksi hingga deteksi sampel¹⁶.

Tabel 1. Hasil Analisis Data UHPLC-HRMS

No	Senyawa	Formula	Calc. MW (g/mol)	mz Cloud Best Match (%)
----	---------	---------	------------------	-------------------------

1	Choline	C5 H13NO	103.09988	97.9
2	D-(+)-Pipicolinic acid	C6 H11 N O2	129.07881	99.8
3	Betaine	C5 H11 N O2	117.07902	98.2
4	4-Methoxybenzaldehyde	C8 H8 O2	136.05219	81.4
5	1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	C9 H14	122.10954	94.2
6	Citral	C10 H16 O	152.11994	88.4
7	Acetylcholine	C7 H15 N O2	145.11017	92.7
8	Didecylidimethylammonium	C22 H47 N	325.37041	98.4
9	Methyl cinnamate	C10 H10 O2	162.0679	97.1
10	4'-Methoxyacetophenone	C9 H10 O2	150.06793	92.8
11	Nicotinic acid	C6 H5 N O2	123.03191	92.9
12	Nootkatone	C15 H22 O	218.16672	89.3
13	α -Linolenic acid	C18 H30 O2	278.22413	91.7
14	4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxyl	C16 H26 O7	330.16738	92.4
15	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	C18 H30 O3	294.21895	96.6
16	1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	C15 H24 O3	252.17223	83.5
17	Nonivamide	C17 H27 N O3	293.19829	93.3
18	1-Stearoylglycerol	C21 H42 O4	358.30773	88.7

19	Linoleoyl Ethanolami de	C20 H37 N O2	323.28203	96.2
20	(2R,3R,4S,5 S,6R)-2- {[(2E,6R)- 6- hydroxy- 2,6- dimethyloct a-2,7- dien- 1-yl]oxy}-6- (hydroxyme thyl)oxane- 3,4,5- triol	C16 H28 O7	332.18317	97.8
21	Metolachlor morpholino ne	C14 H19 N O2	233.14153	81.1
22	Meptazinol	C15 H23 N O	233.17792	86.4
23	Diisobutyl adipate	C14 H26 O4	258.18265	94.7

Validasi *Molecular Docking*

Molecular docking adalah metode yang digunakan untuk memprediksi pola pengikatan ligan pada molekul target, sehingga mendukung pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih optimal. Metode ini memerlukan dua komponen utama, yaitu reseptor dan ligan¹⁷. Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah COX-1 (PDB ID: 3N8X, resolusi 2,75 Å) dan COX-2 (PDB ID: 4COX, resolusi 2,90 Å), dengan 23 senyawa uji. Preparasi protein reseptor, termasuk pemisahan dari native ligand, dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio untuk menyediakan ruang pengikatan ligan dan memastikan akurasi hasil docking. Validasi metode dilakukan untuk menilai penyimpangan posisi atau konformasi ligan sebelum dan sesudah docking, di mana penyimpangan yang minimal dapat

mengurangi kesalahan prediksi interaksi. Parameter validasi ditetapkan dengan ketentuan bahwa ligan standar memiliki nilai $RMSD < 2 \text{ Å}$

Tabel 2. Hasil Validasi *Molecular Docking*

Protein Target	RMSD (Å)
COX-1 (3N8X)	3,619
COX-2 (4COX)	1,002

Berdasarkan hasil validasi metode *docking* yang ditunjukkan pada **Tabel 2**, COX-1 (3N8X) diperoleh 3,619 Å. Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin besar nilai RMSD maka semakin besar pula penyimpangan yang terjadi, sehingga jika nilai $RMSD > 2 \text{ Å}$ Amstrong dianggap tidak valid karena jarak ikatannya akan tidak optimal. Sedangkan COX-2 (4COX) diperoleh hasil 1,002 Å menunjukkan bahwa penambatan dapat diterima atau dinyatakan valid karena kecilnya nilai RMSD menunjukan pose ligan hasil *docking* akan semakin mendekati pose ligan alami¹⁹.

Hasil Simulasi *Molecular Docking*

Hasil simulasi *molecular docking* terhadap COX-1 (3N8X) yang terlihat pada **Tabel 3** menunjukkan senyawa *Nootkatone* dan *Methyl cinnamate* memiliki *binding affinity* paling rendah sebesar -6,8 kkal/mol dengan kemiripan 40%. Semakin kecil (semakin negatif) energi ikatan semakin stabil (kuat), semakin kuat interaksi ikatan antara reseptor dan ligan, sehingga semakin baik pula

daya hambat ligan terhadap makromolekul target². Keduanya berinteraksi melalui residu seperti Arg 120, Leu 352, dan Ala 527.

Tabel 3. Hasil *Molecular Docking* Protein 3N8X dengan Senyawa Uji

No	Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Residu Asam Amino	% Similarity
1	Nimesulide (Native ligand)	-8,1	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120 Pi-Pi_T_Shape: Trp 387 Pi-Alkyl: Leu352, Ile 523, Ala527	-
2	Nootkatone	-6,8	Alkyl: Val 349, Leu 352, Ala 527	40%
3	Methyl cinnamate	-6,8	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120,Tyr 355 Pi-Sigma: Leu 352 Pi-Alkyl: Ala 527 Carbon Hydrogen Bond: Ser 530	40%
4	Citral	-6,3	Carbon Hydrogen Bond: Ser 530 Alkyl, Pi-Alkyl: Ile 523, Ala 527, Leu 352, Tyr 355, Phe 518, His 90	60%
5	4'-Methoxyacetophenone	-6,4	Pi-Sigma: Leu 352 Pi-Alkyl: Val 349, Tyr 385, Trp 387,Ile 523, Ala 527	40%
6	1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	-5,9	Alkyl, Pi-Alkyl Leu 384, Trp 387, Phe 518, Met 522, Ile 523, Ala 527,	40%
7	Metolachlor morpholinone	-5,9	Conventional Hydrogen Bond: Ala 527 Carbon Hydrogen Bond: Ile 523 Pi-Sigma: Ile 523	0

			Pi-Alkyl: Ala 527	
8	4-Methoxybenzaldehyde	-5,8	Pi-Sigma: Leu 352 Pi-Alkyl: Val 349, Trp 387, Ile 523, Ala 527	40%
9	Diisobutyl adipate	-5,8	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120	20%
10	α -Linolenic acid	-5,8	ConventionalHydrogen Bond: Arg 120, Tyr 355 Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Val 349, Leu 352, Phen 518, Ile 523, Ala 527, Leu 531	80%
11	D-(+)-Pipicolinic acid	-5,3	Conventional Hydrogen Bond: Ser 530 Alkyl: Leu 352, Ile 523, Ala 527	60%
12	Nicotinic acid	-5,3	Conventional Hydrogen Bond Met 522 Carbon Hydrogen Bond Ile 523	0
13	Meptazinol	-5,3	Carbon Hydrogen Bond: Val 349, Gly 526 Pi-Sigma: Leu 352 Alkyl, Pi-Alkyl: Tyr 355, Ile 523, Ala 527	40%
14	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	-5,2	Unfavorable Aceptor-Aceptor: Leu 352 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 116, Tyr 355, Val 349, Phe 518, Ile 523, Ala 527, Leu 531	40%
15	Acetylcholine	-4,8	Conventional Hydrogen Bond: Ala 527 Carbon Hydrogen Bond: Val 349 Unfavorable Positive-Positive: Arg 120	0

16	Nonivamide	-4,7	Pi-Sigma: Ile 523 Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Val 349, Leu 352, Tyr 355, Phe 381, Tyr 385, Trp 387, Ala 527	40%
17	4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxylic acid	-4,3	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120, Tyr 355 Carbon Hydrogen Bond: His 90 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Leu 352, Phe 518, Ile 523, Ala 527, Leu 531	80%
18	Linoleoyl Ethanolamide	-4,2	Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Val 116, Arg 120, Val 349, Leu 352, Tyr 355, Phe 518, Ile 523, Ala 527, Leu 531	60%
19	Betaine	-3,8	Conventional Hydrogen Bond: Ala 527 Carbon Hydrogen Bond: Val 349, Ile 523	0
20	Choline	-3,7	Carbon Hydrogen Bond: Val 349	0
21	1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	-3,4	Carbon Hydrogen Bond: Ser 353 Alkyl: Leu 352, Ile 523, Ala 527	60%
22	Didecyltrimethylammonium	-2,6	Unfavorable Positive-Positive: Arg 120 Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Val 349, Leu 352, Tyr 355, Trp 387 Phe 518, Met 522, Ile 523, Ala 527	60%
23	1-Stearoylglycerol	-1,6	Carbon Hydrogen Bond: Ile 525 Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Arg 120, Val 349, Leu 352, Tyr 355, Leu	40%

			358, Phe 518, Ala 527, Leu 531	
24	(2R,3R,4S,5S,6R)-2-[[[(2E,6R)-6-hydroxy-2,6-dimethylocta-2,7-dien-1-yl]oxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-1,3	Conventional Hydrogen Bond Arg 120	60%

Berdasarkan **Tabel 4**, senyawa Nootkatone menunjukkan nilai *binding affinity* terendah sebesar $-8,7$ kkal/mol dengan tingkat kemiripan 38,461%. Nilai *binding affinity* yang lebih rendah ini mengindikasikan bahwa ikatan yang terbentuk bersifat lebih kuat dan stabil²¹. Hasil simulasi *molecular docking* dari protein target (3N8X) dan (4COX) menunjukkan bahwa senyawa Nootkatone memiliki *binding affinity* terendah. Hasil tersebut diperkuat dengan beberapa penelitian, bahwa senyawa Nootkatone memiliki respon anti-antiinflamasi²². melalui jalur NF- κ B dan ekspresi COX-2. Hal tersebut memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa tersebut bekerja melalui mekanisme yang serupa.

Tabel 4. Hasil *Molecular Docking* Protein 4COX Dengan Senyawa Uji

No	Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Residu Asam Amino	% Similarity
1	Indometasin (Native Ligand)	-10,6	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120 Carbon Hydrogen Bond: Leu 352 Alkyl, Pi-Alkyl: His 90, Val 349, Tyr 355, Phe 381, Leu 384, Tyr 385, Trp 387, Met 522, Val 523, Ala 527 Attractive Charge: Arg 120	-

2	Nootkatone	-8,7	Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Tyr 385, Trp 387, Ala 527	38,461 %
3	Metolachlor morpholinone	-7,8	Conventional Hydrogen Bond: Ala 527 Carbon Hydrogen Bond: Ile 523 Pi-Sigma: Ile 523 Pi-Alkyl: Ala 527	0
4	α -Linolenic acid	-7,3	Unfavorable Donor-Donor: Arg 120, Tyr 355 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Leu 359, Phe 381, Tyr 385, Trp 387, Phe 518, Met 522, Val 523, Ala 527, Leu 531	53,846 %
5	Meptazinol	-7,1	Carbon Hydrogen Bond: Arg 120 Pi-Sigma: Val 349, Ala 527 Alkyl, Pi-Alkyl: Leu 352, Leu 531	7,692%
6	9-Oxo- 10(E),12(E)- octadecadienoic acid	-7,0	Unfavorable Acceptor- Acceptor: Ser 530 Conventional Hydrogen Bond: Arg 120 Alkyl, Pi-Alkyl: Ala 527, Val 349, Leu 531, Leu 352, Phe 518, Val 523, Phe 381, Met 522, Tyr 385, Trp 387, Leu 384	69,230 %
7	Diisobutyl adipate	-6,9	Carbon Hydrogen Bond: Ala 527 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Phe 381, Leu 384, Trp 387, Leu 531	30,769 %
8	Nonivamide	-6,8	Conventional Hydrogen Bond: Tyr 385 Conventional Hydrogen Bond: Gly 526	46,153 %

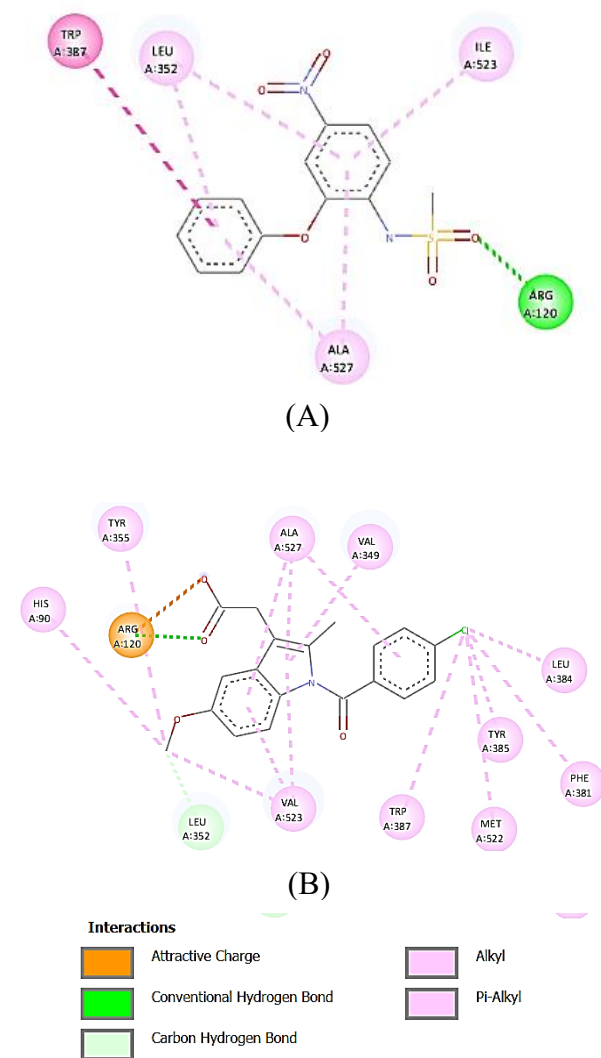
			Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Leu 352, Tyr 355, Leu 359, Phe 381, Leu 384, Met 522, Ala 527, Leu 531	
9	Linoleoyl Ethanolamide	-6,8	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120 Carbon Hydrogen Bond: Tyr 355 Pi-Sigma: Tyr 385 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Leu 352, Phe 381, Leu 384, Trp 387, Phe 518, Met 522, Val 523, Ala 527, Leu 531	61,538 %
10	Methyl cinnamate	-6,7	Pi-Sulfur: Met 522 Pi-Pi T-shaped: Tyr 385, Trp 387	0
11	4-decyl-3- hydroxy-5- oxooxolane-2,3- dicarboxylic acid	-6,7	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120 Unfavorable Acceptor- Acceptor: Tyr 355 Alkyl, Pi-Alkyl: Phe 381, Leu 384, Tyr 385, Trp 387, Leu 352, Phe 518, Met 522, Val 523, Ala 527	61,538 %
12	Citral	-6,5	Pi-Sigma: Tyr 385 Alkyl, Pi-Alkyl: Leu 384, Phe 381, Trp 387, Phe 518, Met 522	30,769 %
13	4'- Methoxyacetoph enone	-6,3	Pi-Sigma: Leu 352 Pi-Alkyl: Val 349, Phe 381, Tyr 385, Trp 387	30,769 %
14	1,2,3,4- Tetramethyl-1,3- cyclopentadiene	-6,2	Alkyl, Pi-Alkyl: Leu 352, Tyr 385, Trp 387, Phe 518, Met 522, Val 523	30,769 %
15	D-(+)- Pipicolinic acid	-5,9	Alkyl: Ala 527	7,692%
16	4- Methoxybenzald ehyde	-5,8	Pi-Sigma: Leu 352	15,384 %

			Alkyl, Pi-Alkyl: Val 349, Tyr 355, Val 523	
17	1- Stearoylglycerol	-5,7	Conventional Hydrogen Bond: Arg 120, val 349, Tyr 355 Alkyl, Pi-Alkyl: Leu 352, Tyr 385, Trp 387, Phe 518, Met 522, Val 523	38,461 %
18	Nicotinic acid	-5,5	Conventional Hydrogen Bond: Met 522 Carbon Hydrogen Bond: Ala 527	0
19	1,4-dihydroxy- 1,4-dimethyl-7- (propan-2- ylidene)- decahydroazulen -6-one	-5,5	Alkyl: Ala 527	7, 692%
20	Didecyldimethyl ammonium		Carbon Hydrogen Bond: Val 349 Pi-Sigma: Tyr 355 Alkyl, Pi-Alkyl: Val 116, Leu 359, Phe 381, Tyr 385, Trp 387, Phe 518, Met 522, Ala 527, Leu 531	
21	Acetylcholine	-4,8	Pi-Sigma: Tyr 385	0
22	Betaine	-3,8	-	0
23	Choline	-3,6	Conventional Hydrogen Bond: Val 523	0
24	(2R,3R,4S,5S,6 R)-2-[[[(2E,6R)- 6- hydroxy-2,6- dimethylocta- 2,7- dien-1- yl]oxy}-6- (hydroxymethyl) oxane-3,4,5- triol	-1,3	Alkyl, Pi-Alkyl: Leu 352, Tyr 385	7, 692%

Hasil Visualisasi *Molecular Docking*

Senyawa tersebut dianalisis lebih lanjut melalui visualisasi 2D untuk mengamati interaksi antara ligan dan reseptor. Hasil visualisasi 2D memberikan informasi mengenai jenis ikatan serta residu asam amino

protein yang berinteraksi langsung dengan ligan²³. Berdasarkan analisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio, **Gambar 1** memperlihatkan interaksi antara ligan native dan protein (3N8X) beserta residu asam amino yang terlibat.

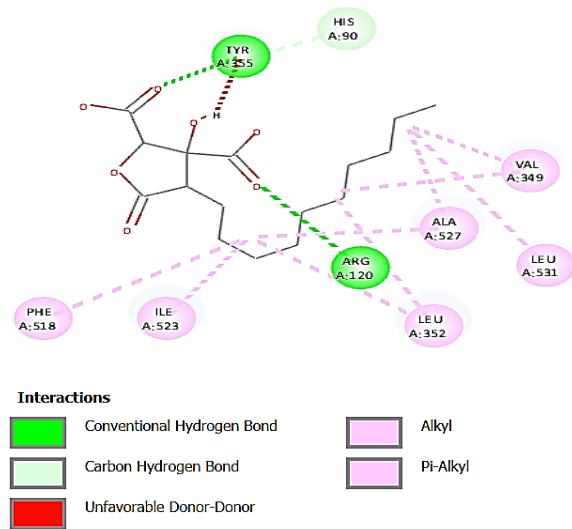


Gambar 1 interaksi ligan alami dan protein target

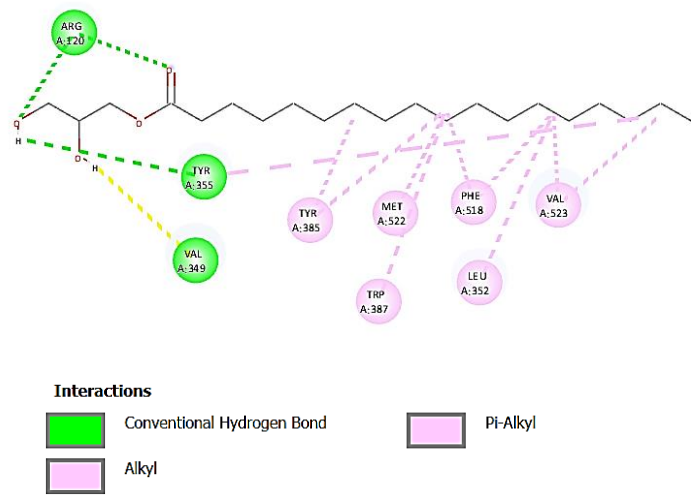
Keterangan: A : Protein target 3N8X, B: Protein target 4COX

Hasil visualisasi interaksi ligan dan protein target 3N8X yang memiliki ikatan hidrogen paling banyak yaitu senyawa *4-decyl-3-hydroxy-5-oxoxolane-2,3-dicarboxylic*

acid. Terdapat 3 jenis residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan reseptor yang nampak pada **Gambar 2** yaitu Arg 120, Tyr 355. Sedangkan pada interaksi ligan dan protein target 4COX yang memiliki ikatan hidrogen paling banyak yaitu senyawa *1-Stearoylglycerol*. Terdapat 3 jenis residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan reseptor yang nampak pada **Gambar 4** yaitu Arg 120, Val 349, Tyr 355.



Gambar 3 interaksi 4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxylic acid dan



Gambar 4 interaksi 1-Stearoylglycerol dan protein target 4COX

Residu asam amino yang menunjukkan kesamaan interaksi dengan *native ligand* mengindikasikan bahwa ligan uji berpotensi menghambat aktivitas protein target dengan mekanisme serupa ligan asli. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino, semakin rendah energi ikatan yang terjadi, sehingga kompleks ligan–reseptor menjadi lebih stabil²⁴.

Hasil Prediksi Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* (RO5). Kriteria yang ditetapkan meliputi berat molekul ≤ 500 Da, nilai koefisien partisi (logP) ≤ 5, jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10.

Tabel 5. Hasil Prediksi Fisikokimia Dari Senyawa Aktif Rimpang Jahe Emprit.

Senyawa	Berat Molekul <500 Da	Log P <5	Ikatan Hidrogen	
			Donor (<5)	Aseptor (<10)
Choline	104.17	-1.86	1	1
D-(+)-Pipicolinic acid	143.18	1.00	1	2
Betaine	117.15	-2.18	0	2
4-Methoxybenzaldehyde	136.15	1.61	0	2
1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	122.21	2.62	0	0
Citral	152.23	2.71	0	1
Acetylcholine	146.21	-2.32	0	2
Didecyltrimethylammonium	326.62	4.05	0	0
Methyl cinnamate	162.19	2.22	0	2
4'-Methoxyacetophenone	150.17	1.83	0	2
Nicotinic acid	123.11	0.32	1	3
Nootkatone	218.33	3.58	0	1
α-Linolenic acid	278.43	1.36	1	2
4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3-dicarboxylic acid	330.37	2.25	3	7
9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	294.43	4.56	1	3
1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	252.35	2.08	2	3
Nonivamide	293.40	3.44	2	3
1-Stearoylglycerol	358.56	5.41	2	4

Linoleoyl Ethanolamide	323.51	0.04	2	2
(2R,3R,4S,5S,6R)-2- {[(2E,6R)-6- hydroxy-2,6- dimethylocta-2,7- dien-1- yl]oxy}-6- (hydroxymethyl)oxane- 3,4,5- triol	332.39	0.34	5	7
Metolachlor morpholinone	233.31	2.40	0	2
Meptazinol	233.35	2.99	1	2
Diisobutyl adipate	258.35	3.16	0	4

Berdasarkan **Tabel 5**, dari 23 senyawa yang diuji, satu senyawa tidak memenuhi kriteria *Lipinski*, yaitu 1-Stearoylglycerol dengan nilai logP sebesar 5,41. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat lebih hidrofobik. Senyawa dengan sifat hidrofobik tinggi cenderung memiliki potensi toksisitas yang lebih besar karena dapat terakumulasi lebih lama pada *lipid bilayer* dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh, sehingga selektivitas pengikatan terhadap enzim target dapat berkurang.

Hasil Prediksi ADMET

Prediksi farmakokinetik dalam penelitian ini dilakukan menggunakan webtool SwissADME. Pemilihan SwissADME didasarkan pada keunggulannya, antara lain fleksibilitas metode input, kemampuan melakukan komputasi terhadap beberapa molekul. Secara simultan, serta fitur visualisasi, penyimpanan, dan berbagi hasil baik secara individual per molekul maupun dalam bentuk grafik global yang interaktif²⁴. Profil farmakokinetik berperan penting dalam menentukan distribusi dan keberadaan zat aktif di dalam tubuh, yang pada akhirnya akan memengaruhi respons atau aktivitas

farmakologis yang ditimbulkan²⁵. Hasil prediksi farmakokinetika (ADMET) dari senyawa rimpang Jahe Emprit tertera pada **Tabel 6** Parameter yang digunakan absorpsi yaitu GI absorption dan log Kp, Distribusi yaitu BBB,dan Pgp Substrate, Metabolisme yaitu CYP2D6 inhibitor dan CYP3A4 inhibitor, Ekskresi yaitu Renal OCT2 substrate, Toksisitas yaitu Hepatotoxicity dan Skin Sensitisation.

Tabel 6. Hasil Prediksi ADMET Dari Senyawa Aktif Rimpang Jahe Emprit

Senyawa	A	D	M		E	T
	Log Kp	P-gp	CYP 2D6	CYP 3A4	OCT 2	Skin Sensitisation
Choline	-7.22	No	No	No	No	Yes
D-(+)- Pipicolinic acid	-6.41	No	No	No	No	No
Betaine	-7.11	Yes	No	No	No	Yes
4- Methoxybenzaldehyde	-5.88	No	No	No	No	No
1,2,3,4- Tetramethyl -1,3- cyclopentadiene	-5.95	No	No	No	No	Yes
Citral	-5.08	No	No	No	No	Yes
Acetylcholine	- 10.2 4	Yes	No	No	No	Yes
Didecyl dimethylammonium	-5.82	Yes	No	Yes	No	Yes
Methyl cinnamate	-5.43	No	No	No	No	Yes
4'- Methoxyacetophenone	-5.98	No	No	No	No	No
Nicotinic acid	-6.80	No	No	No	No	No
Nootkatone	-4.89	No	No	No	No	Yes
α -Linolenic acid	-6.41	No	No	No	No	Yes
4-decyl-3- hydroxy-5- oxooxolane -2,3- dicarboxylic acid	-5.45	Yes	No	No	No	No

9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	-4.38	No	Yes	No	No	Yes
1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	-6.70	No	No	No	No	No
Nonivamide	-5.59	No	Yes	No	No	No
1-Stearoylglycerol	-3.23	No	No	No	No	Yes
Linoleoyl Ethanolamide	-9.40	Yes	No	No	No	Yes
(2R,3R,4S,5S,6R)-2-[[[(2E,6R)-6-hydroxy-2,6-dimethylocta-2,7-dien-1-yl]oxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-8.51	Yes	No	No	No	No
Metolachlor morpholine	-5.93	No	Yes	No	No	Yes
Meptazinol	-5.31	No	Yes	No	Yes	Yes
Diisobutyl adipate	-5.57	No	No	No	No	No

Berdasarkan hasil *molecular docking*, senyawa *Nootkatone* menunjukkan tingkat absorpsi yang tinggi. Absorpsi yang baik di usus menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi didistribusikan secara efektif ke seluruh tubuh, termasuk ke jaringan target obat²⁶.

Umumnya obat *osteoarthritis* diberikan secara rute per oral, Sehingga dalam penelitian ini dapat dikembangkan menjadi sediaan dengan penggunaan rute transdermal.

Rute transdermal dipilih karena dapat menghindari *first-pass effect* di hati serta mengurangi efek samping pada saluran pencernaan. Sediaan transdermal memungkinkan obat diserap melalui kulit sehingga menghasilkan efek sistemik.

Parameter logKp digunakan untuk menilai permeabilitas senyawa melalui kulit, di mana senyawa dianggap memiliki permeabilitas rendah jika $\log K_p > -2,5$. Permeabilitas kulit merupakan faktor penting untuk menentukan efektivitas produk dan menjadi pertimbangan dalam pengembangan sistem penghantaran obat secara transdermal. Berdasarkan **Tabel 6**, senyawa *Nootkatone* memiliki nilai logKp $-4,89$, sehingga diprediksi memiliki permeabilitas kulit yang baik. Senyawa dengan permeabilitas kulit yang baik dapat menjadi kandidat potensial dalam pengembangan obat baru dengan rute pemberian transdermal²⁷.

Prediksi distribusi menggunakan parameter P-glikoprotein dilakukan karena protein ini berperan sebagai pengangkut obat yang memengaruhi penyerapan dan ekskresi berbagai senyawa. Berdasarkan **Tabel 5**, senyawa yang bukan substrat P-glikoprotein (ditandai dengan “No”) menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak dipengaruhi oleh transporter ini, sehingga potensi penyerapannya dapat meningkat.

Profil metabolisme dianalisis melalui parameter inhibisi enzim CYP2D6 dan CYP3A4. Enzim CYP berperan dalam metabolisme senyawa endogen serta mengkatalisis reaksi oksidasi pada berbagai obat dan xenobiotik yang bersifat lipofilik. Substrat CYP2D6 bekerja pada basa lipofilik dengan cincin aromatik dan atom nitrogen, seperti yang terlihat pada Tabel 6 terdapat 4 senyawa yang menjadi bagian dari substrat CYP2D6 karena memiliki cincin aromatik dalam strukturnya. Substrat CYP3A4 mampu memetabolisme berbagai molekul yang memiliki gugus fungsional seperti hidroksil, amina, dan metoksi, dengan berinteraksi melalui residu polar dan hidrofobik dalam enzim²⁸.

Parameter *Organic Cation Transporter 2* (OCT2) digunakan untuk menilai potensi interaksi samping yang muncul bila senyawa diberikan bersamaan dengan inhibitor OCT2. Berdasarkan **Tabel 6**, senyawa Nootkatone tidak memengaruhi substrat OCT2, sehingga diprediksi senyawa ini bukan merupakan substrat OCT2.

Uji *skin sensitization* digunakan untuk memprediksi potensi suatu senyawa dalam menimbulkan iritasi atau reaksi sensitisasi pada kulit.. Berdasarkan **Tabel 6** senyawa *Nootkatone* diketahui dapat mengiritasi kulit karena menunjukkan nilai "Yes".

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini ekstrak metanol rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) mengandung senyawa non-fenolik yang diprediksi berpotensi sebagai inhibitor enzim COX-1 dan COX-2. Senyawa *Nootkatone* memiliki nilai binding affinity paling rendah terhadap kedua target protein, disertai profil ADMET yang mendukung. Selain itu, *senyawa 4-decyl-3-hydroxy-5-oxooxolane-2,3- dicarboxylic acid* dan *1-Stearoylglycerol* juga menunjukkan kemampuan membentuk ikatan hidrogen secara efektif, senyawa tersebut dapat dipertimbangkan sebagai kandidat awal untuk pengembangan obat lebih lanjut yang mendukung potensi aktivitas antiinflamasi. Dengan demikian, rimpang Jahe Emprit berpotensi sebagai agen terapi alternatif untuk *ostheoarthritis*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) atas dukungan fasilitas dan bantuan yang diberikan selama proses penelitian ini. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada dosen pembimbing, Bapak Apt. Andri Tilaqza, M.Farm., dan Bapak Denis Mery Mirza, M.Farm., atas bimbingan, arahan, dan masukan yang sangat berharga dalam penyusunan artikel ilmiah ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Rahayuningsih, N., Susanti, D., Sutini, T., & Rukmana, E. (2025). Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Lansia dalam Pencegahan dan Penanganan Osteoarthritis di Desa Cisayong. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 8(5), 2258–2265.
2. Maharani, S. Y., & Sidarta, N. (2023). Hubungan antara Osteoarthritis Genu dan Fleksibilitas pada Lansia. *Jurnal Pendidikan Kedokteran*, 8(2), 345–356.
3. Rahayuningsih, N., Nofianti, T., Sarah, M., Ngguwa Ari, S. C., Pratidina, R., Talistra, M. R., Maharani, T., Prisnawati, E., & Putri, S. G. (2025). Peningkatan pengetahuan masyarakat lansia dalam pencegahan dan penanganan osteoarthritis di Desa Cisayong. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 8(5), 2258–2265
4. Winangun, B. I. (2019). Diagnosis dan Tatalaksana Komprehensif Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran*, 5(1), 125–128
5. Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000.
6. Attiq, A., Jalil, J., Husain, K., & Ahmad, W. (2018). Raging the war against inflammation with natural products. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 976.
7. Imananta, F. P., & Sulistiyarningsih. (2018). Penggunaan NSAIDs (Non-Steroid Anti Inflammation Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah pada Pasien Arthritis. *Farmaka*, 16(1), 72–74
8. Hadi, F. S., Pribadi, F., Saputri, A. D., Pratiwi, N. L. S. E., & Fadika, U. (2022). Menggagas Pengaruh NSAID terhadap Keberhasilan Penyembuhan dari Asam Urat (Gout) dan COVID-19. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 12(4), 785–794.
9. Wiendarlina, I. Y., & Sukaesih, R. (2019). Perbandingan Aktivitas Antioksidan Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) dan Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dalam Sediaan Cair Berbasis Bawang Putih dan Korelasinya dengan Kadar Fenol dan Vitamin C. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 6(1), 315–324.
10. Zida, R., Dian, R., & Widyaningrum, I. (n.d.). Uji in vivo terhadap ekstrak n-heksan Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) sebagai antiinflamasi topikal. Universitas Malang.
11. Tahir, M., & Maryam, S. (2024). Studi *In Silico* Senyawa Aktif dari Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai Inhibitor Main Protease (Mpro) dari SARS-CoV-2. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 16(1), 35–44.
12. Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S. S., Prameswari, N., Pribadi, A. P. A., &

- Aulifa, D. L. (2023). *In silico* study of secondary metabolite compounds in parsley (*Petroselinum crispum*) as a drug therapy for blood cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 217–226
13. Syahputra, R., Utami, D., & Widyaningsih, W. (2022). Studi docking molekuler aktivitas penghambatan enzim tirosinase ubi jalar (*Ipomoea batatas* L. Lam). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(1). ISSN 1411-4283
 14. Hindami, F. T., Da'i, M., Fauzi, A., & Wulandar, F. (2024). Studi docking molekuler senyawa [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] dan [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] terhadap protein ER- α , ER- β , dan IKK sebagai agen sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, 13(3).
 15. Nur, M. S., Yudiandani, R. E., & Solikah, A. N. (2022). Potensi senyawa *Chromodoris* sebagai pengikat reseptor SARS-CoV-2 secara *in silico*. *AINS dan Matematika*, 7(2), 70–76.
 16. Virginia, S., & Ariyanti, D. (2024). Potensi kandungan senyawa metabolit sekunder alga merah *Glacilaria salicornia* sebagai kandidat bahan kosmetik anti-aging secara *in silico*. *Journal of Life Science and Technology*, 2(1), 54–62.
 17. Winardi, D. O., Alliyah, S. A., Fadilah, S. N., Sirait, J., Putra, H. B. A., Neli, N., Puspitadewi, N., Muchtaridi, M., & Zuhrotun, A. (2023). *In silico* and *in vitro* studies on compounds in turmeric (*Curcuma domestica*) as anti-inflammatory for cyclooxygenase-2 (COX-2). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 100–111.
 18. Dewi, N. L. P. & Ginarsih (2021) Molecular Docking Ellagic Acid Sebagai Agen Anti-Photoaging Secara In Silico. *Acta Holist Parm*, 3(1), 22-30
 19. Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024). Studi molecular docking senyawa kimia dari herba putri malu (*Mimosa pudica*) terhadap inhibisi enzim α -glukosidase sebagai antidiabetes melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(4), 225–233.
 20. Rosyiidah, N. A., Zahro, N., & Sanjaya, I. G. M. (n.d.). Analisis potensi senyawa quercetin dan turunannya sebagai inhibitor virus Hendra (HeV). *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 6(1)
 21. Setyawati, N. K. A. A., Martadi, I. W., & Yustiantara, P. S. (2022). *Molecular docking* senyawa α -mangostin sebagai antiinflamasi secara *in silico*. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 4(2), 41–49.
 22. Li, X., Ren, J.-N., Fan, G., Zhang, L.-L., & Pan, S.-Y. (2021). Advances on (+)-nootkatone microbial biosynthesis and its

- related enzymes. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 48.
23. Aziz, A., Andrianto, D., & Safithri, M. (2022). *Molecular docking* of bioactive compounds from wungu leaves (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) as tyrosinase inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), 96–107.
24. Bahi, R. R. R., Herowati, R., & Harmastuti, N. (2020). Studi biokemoinformatika kandungan kimia daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai antihiperqlikemia serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(2), 466–477.
25. Muslikh, F. A. (2024). Prediksi farmakokinetik dan potensi aktivitas biologis senyawa fenolik dari tabat borito (*Ficus deltoidea*). *Jurnal Farmasi Islam Kalimantan*, 1(2).
26. Novianty, R. (2023). Analisis farmakokinetik, toksisitas dan *drug-likeness* lima senyawa aktif biji pinang sebagai antidepresan secara *in silico*. *Jurnal Inovasi Pendidikan dan Sains*, 4(1), 61–66.
27. Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi *in silico* sifat farmakokinetik, toksisitas, dan aktivitas imunomodulator brazilein kayu secang terhadap enzim 3-chymotrypsin-like cysteine protease coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory Science (JoIMedLabS)*, 1(1), 76–90.
28. Rasida, R., Pinanga, Y. D. M., Saputro, A. H., Elfahmi, & Damayanti, S. (2024). Komparasi profil ADMET senyawa sintetis dan herbal antimalaria: Pendekatan *in silico*. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 49(2), 85–98.
29. Novianty, R. (2023). Analisis farmakokinetik, toksisitas dan *drug-likeness* lima senyawa aktif biji pinang sebagai antidepresan secara *in silico*. *Jurnal Inovasi Pendidikan dan Sains*, 4(1), 61–66

