



ANALISIS IN SILICO : AKTIVITAS ANTIINFLAMASI DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA METABOLIT SEKUNDER DAUN CIPLUKAN (*Physalis peruviana* L.)

Sania Nur Fadzillah¹, Diana Hernawati^{2*}, & Rinaldi Rizal Putra³

^{1,2,&3}Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Siliwangi, Jalan Siliwangi Nomor 24, Tasikmalaya, Jawa Barat 46115, Indonesia

*Email: hernawatibiologi@unsil.ac.id

Submit: 09-11-2023; Revised: 25-01-2024; Accepted: 22-03-2024; Published: 30-06-2024

ABSTRAK: Pola kehidupan kembali ke alam “back to nature” termasuk dalam bidang obat-obatan membentuk suatu kebiasaan terhadap penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional. Seperti halnya dengan daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) oleh masyarakat Desa Wanasuka, Kecamatan Pangalengan, Kabupaten Bandung dipergunakan sebagai obat tradisional pada penyakit peradangan seperti rematik, asma, dan maag dikarenakan efek samping dan toksisitas yang dihasilkan relatif kecil jika dibandingkan dengan obat modern. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) sebagai kandidat obat antiinflamasi. Metode penelitian ini adalah metode *molecular docking* dengan melalui pengujian sifat fisikokimia, profil farmakokinetika dari senyawa uji melalui situs Pre-ADMET (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) dan Lipinski Rule of Five. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa afinitas pengikatan hanya senyawa *Caffeic acid* dengan reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) menunjukkan hasil yang lebih negatif dibandingkan dengan obat pembanding yaitu Aspirin dan Ibuprofen yakni -7,4. Adanya interaksi molekuler yang mirip dengan Aspirin, yakni penambahan residu asam amino dari ASN 382 dan TYR 385 menghasilkan inhibisi kuat ireversibel terhadap PTGS2 (PDB ID: 5F19) dan diprediksi mampu menghambat prostaglandin H synthase dan menunjukkan bahwa *Caffeic acid* mampu menghasilkan inaktivasi PTGS2 (PDB ID: 5F19) ireversibel, sehingga berpotensi sebagai kandidat obat antiinflamasi yang lebih aman bagi tubuh dikarenakan memiliki potensi yang hampir sama atau mendekati dengan mekanisme kerja Aspirin terhadap penyakit peradangan.

Kata Kunci: Antiinflamasi, *In Silico*, *Physalis peruviana* L., Prediksi Kandidat Obat.

ABSTRACT: The way of life back to nature, including in the field of health, forms the habit of using plants as traditional medicine. Traditional medicine is indicated to be able to cure a variety of diseases. As with the leaves of Ciplukan (*Physalis peruviana* L.) by the people of Desa Wanasuka Kecamatan Pangalengan Kabupaten Bandung is considered to be used as a traditional medicine for inflammatory diseases such as rheumatism, asthma, and gastritis (maag) due to side effects and toxicity produced relatively small when compared with modern medicine. The aim of this study is to identify the potential of the secondary metabolite compound found in the leaves of the Ciplukan (*Physalis peruviana* L.) as a candidate for anti-inflammatory drugs. These research methods are molecular methods of docking through physical chemical properties testing, pharmacokinetic profiles of test compounds through site Pre-ADMET (Absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) and Lipinski Rule of Five. The results of this study showed that the binding affinity of caffeic acid compounds with PTGS2 receptors (PDB ID: 5F19) showed a more negative result compared to the comparative drugs Aspirin and Ibuprofen -7.4. There was a molecular interaction similar to Aspirin, in which the addition of amino acid residues from ASN 382 and TYR 385 produces a strong irreversible inhibition of PTGS2 (PDB ID: 5F19) and is predicted to inhibit prostaglandin H synthase and indicate that caffeic acid is capable of producing irreversible inactivation of PTGS2 (PDB ID: 5F19). So potentially a candidate for a safer anti-inflammatory drug for the body. Because it has almost the same or close potential as Aspirin against inflammatory diseases.

Keywords: Anti-Inflammatory, *In Silico*, *Physalis peruviana* L., Predictions of Drug Candidates.



How to Cite: Fadzillah, S. N., Hernawati, D., & Putra, R. R. (2024). Analisis *In Silico* : Aktivitas Antiinflamasi dan Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.). *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(1), 517-539. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i1.9592>



Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi is Licensed Under a CC BY-SA [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Pola kehidupan kembali ke alam (*back to nature*), termasuk dalam bidang obat-obatan membentuk suatu kebiasaan terhadap penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional. Obat tradisional diindikasikan mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit. Seperti halnya dengan daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) oleh masyarakat Desa Wanasuka, Kecamatan Pangalengan, Kabupaten Bandung yang dipergunakan sebagai obat tradisional pada penyakit peradangan seperti rematik, asma, dan maag yang diindikasikan memiliki manfaat sebagai anti hiperglikemik, antibakteri, antivirus, imunostimulan dan immunosupresan (imunomodulator), antiinflamasi, antioksidan, analgesik, dan sitotoksik dengan efek samping dan toksisitas yang dihasilkan relatif kecil jika dibandingkan dengan obat modern (Devitria, 2020; Kasali *et al.*, 2021).

Inflamasi diindikasikan sebagai suatu kondisi dimana ketika tubuh bereaksi terhadap infeksi, iritasi, atau luka yang ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, dan rasa sakit sebagai respon dari sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya terhadap sel, seperti adanya patogen, senyawa beracun, sel-sel yang sudah rusak, dan sinar radiasi. Reaksi inflamasi biasa disebut sebagai respon imun non spesifik. Peradangan juga didefinisikan oleh adanya lima fenomena patologis mikroskopis, tumor (pembengkakan jaringan), kalor (peningkatan suhu jaringan), rubor (kemerahan, seperti warna darah dari jaringan vaskularisasi di lokasi dimana peradangan terjadi), dolor (rasa sakit/nyeri), dan *funcitolaesa* (gangguan fungsi organ) (Buana *et al.*, 2020; Emelda *et al.*, 2022).

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dibagi menjadi dua kategori menurut mekanisme kerjanya, yaitu inhibitor COX non-selektif dan inhibitor COX-2 selektif. Inhibitor COX non-selektif yang menghambat COX-1 yang diekspresikan dalam saluran cerna, dan hilangnya kemampuan menahan asam lambung yang mengakibatkan kerusakan mukosa saluran cerna. Dalam hal inhibitor COX-2 selektif yang dipasarkan, seperti Aspirin, Ibuprofen, Celecoxib, dan Parecoxib yang dapat menimbulkan reaksi merugikan gastrointestinal berkurang secara signifikan, tetapi efek samping kardiovaskular dan serebrovaskular menjadi risiko baru, sehingga jika dikonsumsi dalam jangka panjang, kelompok obat ini dapat menyebabkan kerusakan pencernaan, atrofi kulit, kelainan sistem kekebalan tubuh, hipertensi, aterosklerosis, osteoporosis, dan tukak lambung (Schjerning *et al.*, 2020; Yunita *et al.*, 2019)

Berdasarkan pada penelitian Habibah (2021) terkait kajian etnobotani terhadap pengetahuan masyarakat Desa Wanasuka, Kecamatan Pangalengan, Kabupaten Bandung yang memanfaatkan daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.)



sebagai obat digunakan dalam mengurangi/menyembuhkan pada penyakit rematik, asma, radang tenggorokan, hipertensi, maag, sakit badan, dan juga kolesterol. Namun tetap diperlukan adanya penelitian lanjutan dan pembuktian ilmiah terkait aktivitas senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan obat tradisional yang digunakan. Hal ini telah dibuktikan berdasarkan metode penelitian ekstraksi daun *Physalis peruviana* L., dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan *Gas Chromatography–Mass Spectrometry* (GC-MS) memberikan hasil penemuan bahwa Hesperetin, Quercetin, Luteolin, Kaempferol, dan *Caffeic acid* merupakan senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang dianggap mampu memiliki aktivitas sebagai obat antiinflamasi (Ivanova *et al.*, 2019). Dalam sebuah studi oleh Ertürk *et al.* (2017), kandungan fenolik dan flavonoid total ekstrak etanol dari daun *Physalis peruviana* L., diperkirakan masing-masing 1,368 mg GA/g dan 0,635 mg QE/g, sehingga berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tersebut dapat memberikan gambaran bahwasanya senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada daun ciplukan memiliki aktivitas antiinflamasi dalam mengobati peradangan. Dengan perkembangan teknologi modern berguna untuk penelitian obat baru yang memungkinkan adanya penelitian mengenai kandidat obat baru antiinflamasi yang relatif aman, tingkat toksisitas yang rendah, dan efek samping yang tidak menyebabkan masalah kesehatan namun tetap memiliki efek terapeutik yang mirip seperti obat-obatan antiinflamasi golongan steroid (SAID) ataupun non-steroid (NSAID), baik secara analisis *in silico*, *in vitro*, maupun *in vivo*.

Salah satu teknik yang digunakan dalam memprediksi kandidat obat baru antiinflamasi ialah *in silico* dengan metode *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan kunci dalam biologi molekular dan metode desain obat yang menggunakan bantuan komputer. *Molecular docking* diterapkan dengan tujuan untuk mengetahui prediksi model pengikatan berbagai ligan dalam alur molekul target sebagai suatu pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. *In silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi suatu senyawa dengan molekul target, di antaranya ialah reseptor. Interaksi antara senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi serta dapat digunakan untuk mengetahui farmakofor dari suatu senyawa. Metode ini dapat dimanfaatkan untuk uji pendahuluan dalam menemukan berbagai obat baru, serta metode ini dinilai lebih efisien karena tidak memerlukan waktu pengerjaan yang lama dan biaya yang besar (Coumar, 2021; Nur *et al.*, 2022).

Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui: 1) prediksi fisikokimia dan farmakokinetik senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) untuk menghambat COX-2 dengan menekan aktivitas dari prostaglandin H synthase; 2) prediksi tingkat toksisitas senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) secara *in silico*; 3) prediksi afinitas senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) terhadap reseptor PTGS2 (PBD ID: 5F19) secara *in silico*; dan 4) perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) dengan obat kontrol, yakni Aspirin dan Ibuprofen secara *in silico*.



METODE

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini merupakan penelitian eksperimen berbasis komputer pada uji *in silico*.

Analisis GC-MS

Ekstraksi etanol daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) sebanyak 50 g bubuk dilarutkan dalam 180 mL etanol yang dilakukan di Laboratorium Botani, Universitas Siliwangi dan analisis GC-MS dilakukan dengan menggunakan peralatan GCMS (Agilent Technologies 7890B Triple Quad 7000C yang dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu, Universitas Gadjah Mada. Adapun perolehan senyawa metabolit sekunder yang akan digunakan pada proses *molecular docking*, teknik pengumpulan data hasil GC-MS daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) dilengkapi dengan IUPAC masing-masing senyawa yang diperoleh dari PubChem. Dengan melakukan teknik analisis data hasil GC-MS yang dilihat dari *similarity index* (>80%) pada *Database National Institute of Standards and Technology* (NIST) dan *The Human Metabolome Database* (HMDB).

Analisis Molecular Docking

Alat

Alat yang digunakan, yaitu laptop HP 14s-cf2017TU dengan Windows 11 Home Single Language Versi 22H2 64-bit yang dilengkapi dengan perangkat lunak, yakni PyRx, Cytoscape, BIOVIA Discovery Studio 2021, PyMOL, AutoDock Tools, AutoDock Vina, dan ChemDraw. Database pada webserver ADMETlab, PASS Online, Pharmacokinetic properties (PKCSM), Protox Versi II, PubChem, RCSB PDB, dan SwissADME.

Bahan

Bahan yang digunakan, yaitu ligan uji (hesperetin, quercetin, luteolin, kaempferol, Caffeic acid, ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-, stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-, 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-), ligan kontrol (Aspirin dan Ibuprofen), dan ligan alami (octyl beta-D-glucopyranoside) yang setiap struktur tiga dimensinya diperoleh melalui pengunduhan dari database Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format *.sdf dan menggambar ulang menggunakan program ChemDraw Ultra 12.0. Reseptor Target (PTGS2 (PDB ID: 5F19)) diperoleh dari database RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).

Uji Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.) terhadap PTGS2 (PDB ID: 5F19)

Proses sebelum penambatan molekuler adalah melakukan uji validasi dengan melakukan penambatan antara ligan alami terhadap protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) dengan tujuan untuk menguji kualitas dan ketepatan dalam proses penambatan molekul, serta menentukan pembanding atau kontrol layak digunakan untuk penelitian (Ramírez & Caballero, 2018). Proses selanjutnya dilakukan preparasi ligan uji, preparasi protein menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021, pengukuran gridbox menggunakan Autodock Tools 1.5.6., dan proses penambatan dengan AutoDock Vina 1.1.2 dengan berbantuan *command*



prompt pada *windows*. Hasil dari penambatan molekuler ditunjukkan berupa format *text document* (*.txt).

Teknik Analisis *Molecular Docking*

Hasil *molecular docking* akan memunculkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) serta persamaan residu asam amino. Energi ikatan bebas (ΔG) akan dilihat untuk nilai kkal/mol. Jika ΔG semakin negatif, maka semakin baik. Untuk residu asam amino, semakin banyak kesamaan residu asam amino, maka semakin mirip ligan uji terhadap ligan kontrol.

Uji Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas

Proses prediksi sifat farmakokinetik, fisikokimia, dan toksisitas menggunakan SwissADME, ADMETlab, dan pkCSM *online tool* dengan menyalin canonical SMILES yang diperoleh dari *PubChem* kemudian menekan ADMET. Hasil yang disajikan dilakukan analisis sesuai dengan parameter masing-masing.

Teknik Analisis Aktivitas Antiinflamasi, Fisikokimisa, Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.)

Hasil prediksi aktivitas antiinflamasi diamati dari nilai P_a (*Possibility of active*) > P_i (*Possibility of inactive*) dengan melihat nilai prediksi aktivitasnya. Hasil prediksi sifat fisikokimia diamati dengan menyesuaikan aturan *Lipinski Rule of 5*, yakni Massa molekul kurang dari 500 Dalton, (ii) Lipofilik tinggi (dinyatakan sebagai LogP kurang dari 5), (iii) memiliki kurang dari 5 donor ikatan hidrogen, (iv) Memiliki kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen, (v) Refraktivitas molar antara 40-130. Sifat farmakokinetik diamati berdasarkan profil Absorpsi dengan parameter *Human Intestinal Absorption* (HIA%) dan permeabilitas kulit. Profil Distribusi dengan parameter *Volume Distribution Steady State* (VDSS), dan permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB). Profil metabolisme dengan parameter CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor. Profil ekskresi dengan parameter *Clearance Total* (CLTOT). Hasil prediksi sifat toksisitas dievaluasi berdasarkan parameter resiko *ames toxicity*, *skin sensitization*, dan hepatotoksik.

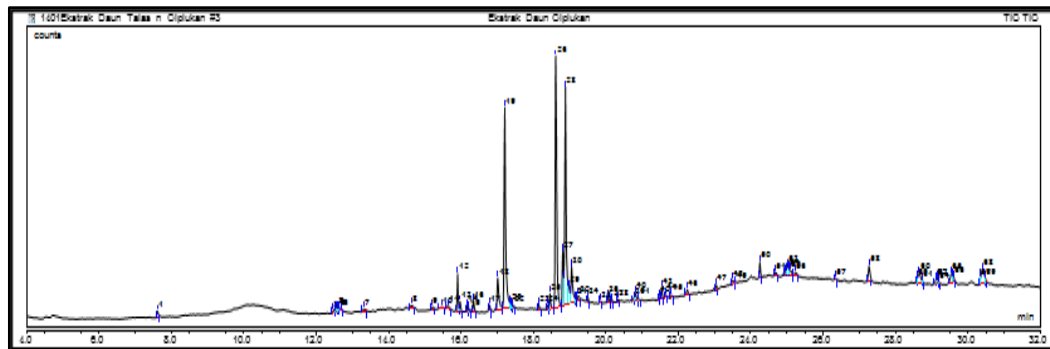
HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses penelitian ini diawali dengan proses ekstraksi daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) dan analisis kandungan senyawa yang dihasilkan dari alat GC-MS. Adapun tahapan selanjutnya ialah: (i) pengunduhan data ligan uji dan protein reseptor; (ii) preparasi senyawa metabolit sekunder sebagai ligan uji; (iii) preparasi protein reseptor; (iv) preparasi penambatan (*grib box*); (v) validasi penambatan molekuler; (vi) penambatan molekuler; dan (vii) visualisasi hasil penambatan molekuler.

Data Senyawa Metabolit Sekunder dengan Aktivitas Antiinflamasi

Berdasarkan Gambar 1, yakni hasil kromatogram GC-MS ekstraksi etanol daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) didapatkan 4 senyawa metabolit sekunder yang memiliki potensi aktivitas antiinflamasi yang mana senyawa tersebut telah disesuaikan dengan *database National Institute of Standards and Technology* (NIST) dan *The Human Metabolome Database* (HMDB) antara lain Ergosta-5,22-

dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-, stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-, 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, dan cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-.



Gambar 1. Hasil Kromatogram GC-MS Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

Hasil prediksi PASS *Online* menggunakan *canonical* SMILE dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.). Daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) memiliki potensi aktivitas biologis antiinflamasi dengan memiliki nilai $P_a > 0,6$ sebanyak 8 senyawa, dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Prediksi Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

No.	Nama Senyawa	PubChem CID	P_a	P_i	Potensi Aktivitas Biologis
1	Hesperetin	72281	0.640	0.024	Antiinflamasi
2	Quercetin	5280343	0.689	0.017	Antiinflamasi
3	Luteolin	5280445	0.661	0.021	Antiinflamasi
4	Kaempferol	5280863	0.676	0.019	Antiinflamasi
5	Caffeic acid	689043	0.648	0.003	Antiinflamasi
6	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	6432458	0.561	0.040	Antiinflamasi
7	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	131750945	0.575	0.037	Antiinflamasi
8	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	5366244	0.458	0.070	Antiinflamasi
9	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	6443745	0.640	0.024	Antiinflamasi
10	Aspirin (Ligan kontrol)	2244	0.762	0.009	Antiinflamasi
11	Ibuprofen (Ligan kontrol)	3672	0.901	0.004	Antiinflamasi

Berdasarkan pada Tabel 1, jika nilai P_a lebih besar daripada P_i , maka terdapat kemungkinan bahwa senyawa yang dipilih dapat digunakan untuk pengujian biologis. Hal ini dapat diketahui dengan menggunakan perangkat PASS *Online* (<http://www.way2drug.com/PASSOnline/>). Jika nilai $P_a > 0,7$, senyawa tersebut menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi zat tersebut menjadi analog dari agen farmasi yang dikenal juga tinggi. Jika $0,5 < P_a < 0,7$, senyawa tersebut akan menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi lebih kecil, dan



senyawa tersebut tidak seperti agen farmasi yang dikenal. Jika $Pa < 0,5$, senyawa tersebut tidak mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan. Namun, jika keberadaan aktivitas ini dikonfirmasi dalam percobaan, zat tersebut merupakan entitas kimia baru (Paramashivam *et al.*, 2015). Dalam penelitian ini, dilakukan *skrining* lebih lanjut mengenai ADMET dan toksisitas pada senyawa-senyawa yang memiliki nilai $Pa > 0,6$ akan digunakan untuk melihat potensinya sebagai ligan uji pada tahap analisis *in silico*.

Data Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.)

Dalam menentukan suatu senyawa metabolit sekunder tergolong pada kandidat molekul obat atau non-obat dapat diketahui dengan menerapkan aturan *Lipinski Rule of 5* sebagai *skrining* fisikokimia. Hal ini dapat diketahui dengan menggunakan perangkat *online* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>). Menurut Ivanović *et al.* (2020), aturan dari *Rule of 5* meliputi massa molekul kurang dari 500 g/mol, dan apabila lebih besar dari 500 g/mol akan lebih sulit menembus membran sel, lipofilik tinggi (dinyatakan sebagai LogP kurang dari 5) yang menyatakan bahwa koefisien kelarutan lemak/air, dan semakin tinggi nilai Log P, semakin bersifat hidrofobik molekul tersebut. Selanjutnya ialah memiliki kurang dari 5 donor ikatan hidrogen, dan memiliki kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen, serta refraktivitas molar antara 40-130. Berdasarkan pada Tabel 2, senyawa metabolit sekunder dari daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) memiliki kemiripan obat (*druglikeness*), sehingga senyawa yang akan dianalisis lebih lanjut tergolong ke dalam kategori molekul obat.

Tabel 2. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

No.	Ligan Uji	MW <500 /mol)	Log P (<5)	HBD (<5)	HBA (<10)	Refraktivitas molar (40-130)
1	Hesperetin	302.28	2.52	3	6	78.06
2	Quercetin	302.23	1.99	5	7	78.03
3	Luteolin	286.24	2.28	4	6	76.01
4	Kaempferol	286.24	2.28	4	6	76.01
5	Caffeic acid	180.16	1.2	3	4	47.16
6	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	398.7	6.43	1	1	127.95
7	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	412.7	6.62	1	1	132.75
8	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	426	8.08	1	1	127.95
9	Aspirin	180.16	1.31	1	4	44.90
10	Ibuprofen	206.68	3.06	1	2	62.18

Data Prediksi Sifat Farmakokinetika Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.)

Prediksi sifat farmakokinetik senyawa uji dilakukan dengan melihat parameter *Absorption*, *Distribution*, *Metabolism*, dan *Excretion* (ADME) menggunakan bantuan pkCSM *online tool* dan ADMETlab. Adapun hasil prediksi sifat farmakokinetik dapat dilihat pada Tabel 3.



Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetik Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

No.	Ligan Uji	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Ekskresi	
		HIA (%)	Permeabilitas Kulit	VDss	BBB	*2D6	*3A4	Renal OCT2	CLT OT
1	Hesperetin	70.277	-2.737	0.673	0.035	Tidak	Tidak	Tidak	0.044
2	Quercetin	70.277	-2.735	0.579	0.008	Tidak	Tidak	Tidak	0.407
3	Luteolin	81.13	-2.735	0.533	0.009	Tidak	Tidak	Tidak	0.495
4	Kaempferol	74.29	-2.735	0.522	0.009	Tidak	Tidak	Tidak	0.477
5	Caffeic acid	69.407	-2.722	0.370	0.119	Tidak	Tidak	Tidak	0.508
6	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	95.05	-2.862	0.407	0.667	Tidak	Tidak	Tidak	0.57
7	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	94.642	-2.781	2.784	0.818	Tidak	Tidak	Tidak	0.619
8	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	95.963	-2.699	0.031	0.909	Tidak	Tidak	Tidak	0.63
9	Aspirin (Ligan kontrol)	76.938	-2.715	-1.716	0.661	Tidak	Tidak	Tidak	0.72
10	Ibuprofen (Ligan kontrol)	94.064	-2.685	-0.803	0.463	Tidak	Tidak	Tidak	0.263

Rentang nilai HIA% yang sangat baik adalah 59 - 100%, ini menjelaskan terkait seluruh senyawa metabolit sekunder terpilih dari daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang diujikan memiliki penyerapan yang baik pada usus manusia, sehingga seluruh senyawa uji memiliki nilai HIA yang sangat baik (Winardi *et al.*, 2023). Sedangkan pada parameter permeabilitas kulit ialah persyaratan kinerja produk dalam pengembangan sistem pengantaran obat transdermal. Ini menunjukkan bahwa suatu senyawa uji dianggap memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah jika $\log K_p > -2,5$ cm/jam, yakni dikatakan memiliki permeabilitas kulit yang baik berkisar antara -2,7 hingga -3,4 cm/jam. Sehingga senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) tergolong ke dalam nilai permeabilitas kulit yang baik (Effendi *et al.*, 2023).

Kemudian parameter distribusi, yakni Volume Distribusi (VDss) merupakan suatu parameter yang dapat menggambarkan distribusi obat dalam berbagai jaringan dalam tubuh pasien. Semakin tinggi nilai VDss, maka semakin banyak obat yang didistribusikan di jaringan daripada di plasma. Senyawa dikatakan memiliki volume distribusi yang rendah jika kurang dari 0,71 L/kg ($\log VDss < -0,15$), dan tinggi jika lebih besar dari 2,81 L/kg ($\log VDss > 0,45$). Dan berdasarkan hasil yang didapatkan, bahwa senyawa metabolit sekunder terpilih dari daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) memiliki nilai VDss $> 0,45$ sehingga diprediksi dapat terdistribusi baik pada jaringan tubuh, kecuali senyawa Caffeic acid dan Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene- (Effendi *et al.*, 2023). Adapun



parameter distribusi lainnya ialah *Blood Brain Barrier* (BBB), yaitu konsentrasi yang diperkirakan dapat menembus sawar otak, yang mana perpindahan material senyawa obat dari darah menuju struktur otak. Oleh karena itu, dikatakan dapat menembus sawar otak jika $\log BB > 0,3$. Hasil prediksi ADME menunjukkan semua senyawa metabolit sekunder terpilih dari daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) tidak dapat menembus BBB, sehingga senyawa uji tersebut memiliki konsentrasi yang stabil untuk menimbulkan efek fisiologis dan berpotensi rendah memberikan efek samping pada otak (Budiarsa *et al.*, 2019).

Selanjutnya parameter metabolisme perlu diketahui dari parameter CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor, jika ditemukan inhibitor pada sitokrom P450, maka proses oksidasi pada hepar tidak terjadi, senyawa aktif tidak akan di inaktivasi dan akan terus aktif, sehingga akan berakibat *toxic* atau racun akibat *klirens* yang lebih rendah dan akumulasi obat atau metabolitnya. Data yang dihasilkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa semua senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang terpilih tidak ditemukan CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang terpilih dapat di metabolisme dengan baik di hepar, dan semua senyawa uji tidak menghambat proses metabolisme yang dilakukan oleh sitokrom P450, serta tidak dapat mengakibatkan hepatotoksik (Apriali *et al.*, 2022; Dari *et al.*, 2022).

Parameter yang selanjutnya ialah parameter ekskresi, yang mana hasil *Total Clearance* (CLTOT) merupakan nilai kombinasi dari *hepatic clearance* (metabolisme di hati dan empedu) dan *renal clearance* (ekskresi melalui ginjal), yang mana digunakan sebagai parameter ekskresi untuk menilai waktu yang diperlukan oleh suatu senyawa untuk diekskresikan dari dalam tubuh. Nilai *klirens* total dari senyawa metabolit sekunder terpilih pada daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang paling tinggi diindikasikan sebagai senyawa yang paling cepat diekskresikan dari tubuh (Effendi *et al.*, 2023; Gholam & Artika, 2023).

Data Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.)

Pada penelitian ini, uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan *webserver Protox-II* (https://tox-new.charite.de/protox_II/), yang mana akan terprediksi tingkat toksisitas oral suatu molekul. Dan untuk mengetahui *ames toxicity*, *skin sensitization*, dan *hepatotoxicity* dari ligan yang akan diuji secara *molecular docking* diujikan pada perangkat *online pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>). Menurut Banerjee *et al.* (2018), menjelaskan bahwa kriteria kelas toksisitas pada perangkat *online Protox-II* menggunakan sistem klasifikasi pelabelan bahan kimia yang telah diselaraskan dengan *Global Harmonized System* (GHS). Kriteria kelas toksisitas berdasarkan nilai LD_{50} yang diberikan dalam mg/kg terbagi menjadi 6 kelas toksisitas, yakni: (i) Kelas I: fatal jika tertelan ($LD_{50} \leq 5$); (ii) Kelas II: fatal jika tertelan ($5 < LD_{50} \leq 50$); (iii) Kelas III: beracun jika tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300$); (iv) Kelas IV: berbahaya jika tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000$); (v) Kelas V: mungkin berbahaya jika tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000$); dan (vi) Kelas VI: tidak beracun ($LD_{50} > 5000$). Jika nilai LD_{50} menunjukkan angka yang semakin besar, maka semakin keamanan



senyawa terkandung pada suatu objek penelitian tersebut aman untuk tubuh, dan begitupun sebaliknya, jika nilai LD₅₀ semakin kecil, maka senyawa tersebut bersifat racun (Kurniawati *et al.*, 2023). Uji *ames toxicity* merupakan suatu metode untuk memperkirakan potensi mutagenik suatu senyawa dengan memakai bakteri. Uji *skin sensitization* (sensitivitas kulit) adalah suatu metode untuk memperkirakan apakah suatu senyawa mengiritasi kulit. Uji *hepatotoxicity* adalah suatu metode untuk memperkirakan toksisitas suatu senyawa terhadap hepar (Gilmour *et al.*, 2018).

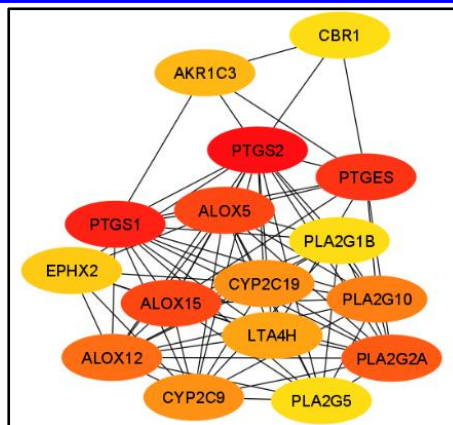
Tabel 4. Hasil Prediksi Sifat Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

No.	Ligan	Kelas Toksisitas	LD ₅₀ (mg/kg)	AMES Toxicity	Skin Sensitization	Hepatotoxicity
1	Aspirin (Ligan kontrol)	3	250	Tidak	Tidak	Tidak
2	Ibuprofen (Ligan kontrol)	3	299	Tidak	Ya	Ya
3	Hesperetin	4	2000	Tidak	Tidak	Tidak
4	Quercetin	3	159	Tidak	Tidak	Tidak
5	Luteolin	5	3919	Tidak	Tidak	Tidak
6	Kaempferol	5	3919	Tidak	Tidak	Tidak
7	Caffeic acid	5	2980	Tidak	Tidak	Tidak
8	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	4	890	Tidak	Tidak	Tidak
9	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	4	890	Tidak	Tidak	Tidak
10	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	4	890	Tidak	Tidak	Tidak

Berdasarkan pada Tabel 4, yakni data prediksi toksisitas senyawa metabolit sekunder dari daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang dijadikan sebagai ligan uji tidak menunjukkan hepatotoksitas, tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit, serta mempunyai dosis toleransi maksimum yang rendah (Fadlan *et al.*, 2021).

Data Protein Reseptor Hasil Prediksi Gen Terkait Antiinflamasi

Hasil perolehan dari database SWISS Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) yang kemudian divisualisasikan menggunakan perangkat *online string* (<https://string-db.org/>) yang didasarkan pada kesamaan SMILE dari 8 senyawa didapatkan sebanyak 16 gen target yang merupakan gen protein yang berkaitan dengan inflamasi yang didasari pada KEGG Pathway terkait inflamasi, yakni *arachidonic acid metabolism*. Sehingga diperoleh protein reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) sebagai protein paling potensial yang kemudian digunakan sebagai reseptor uji pada proses *molecular docking* pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2.



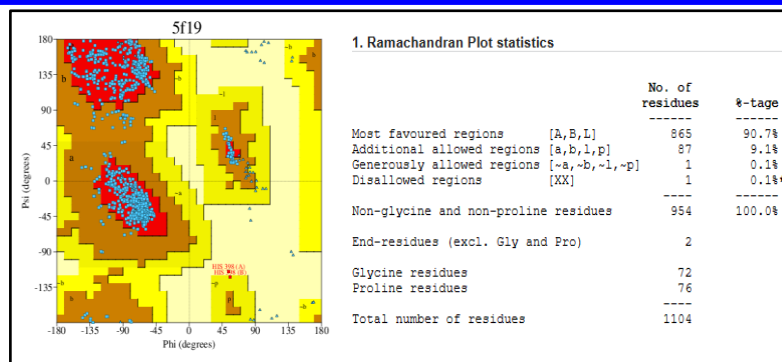
Gambar 2. Kontruksi Jaringan Protein-protein Terkait Inflamasi.

Preparasi Senyawa Metabolit Sekunder sebagai Ligan Uji

Preparasi senyawa uji dilakukan dengan membuka *file* bentuk 2D pada perangkat lunak *ChemDraw* yang kemudian akan secara otomatis berubah menjadi bentuk 3D, dan dilakukan *minimize energy* untuk memperoleh posisi paling optimal dari suatu senyawa ketika akan dilakukannya proses *molecular docking*. Selanjutnya *file* disimpan dalam bentuk *.pdb dan kemudian ditambahkan muatan *gasteiger* dan atom hidrogen yang dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools-1.5.6*. Hasil dari optimasi ligan ini disimpan dalam bentuk *.pdbqt. Penambahan muatan *gasteiger* bertujuan agar dapat memperbaiki muatan pada ligan dan menyesuaikan ligan dengan lingkungan *docking*, sehingga dapat dilakukan perhitungan *docking* dengan benar dan akurat secara otomatis pada sistem (Kolina *et al.*, 2019; Thandra *et al.*, 2020).

Preparasi Protein Reseptor

Setelah mengetahui protein target yang paling dominan di antara 16 protein target terkait inflamasi, maka diperlukan analisis protein target lebih lanjut dengan memilih struktur protein berdasarkan *Root-Mean-Square Deviation* (RMSD) terbaik, yakni lebih kecil dari 2,0 Å, RMSD dengan nilai >2,0 Å dapat diterima, sedangkan RMSD dengan nilai 3,0 Å tidak dapat digunakan sebagai reseptor uji dapat diketahui dengan menggunakan perangkat *online UniProt* (<https://www.uniprot.org/>) dan Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), kemudian dilakukan dengan melihat profil protein menggunakan perangkat *online PDBSum* (<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/>) (Consortium, 2023; Laskowski *et al.*, 2018). Semakin besar residu asam amino yang berada pada *most favored region*, dan semakin rendah persentase residu pada *dissalowed region*, maka kualitas struktur semakin baik dan stabil. Berdasarkan hasil yang tersaji pada Gambar 3, bahwa nilai plot residu protein target tersebut memiliki nilai *most favoured regions*, yaitu 95,3% dan *disallowed regions*, yaitu 0,0%, sehingga dapat dinyatakan bahwa reseptor atau protein target PTGS2 (PDB ID: 5F19) merupakan struktur protein yang sangat baik, karena plot residu pada *most favoured regions* lebih dari 90%, dan pada *disallowed regions* kurang dari 0,8% (Ruswanto *et al.*, 2018; Kalontong *et al.*, 2022).

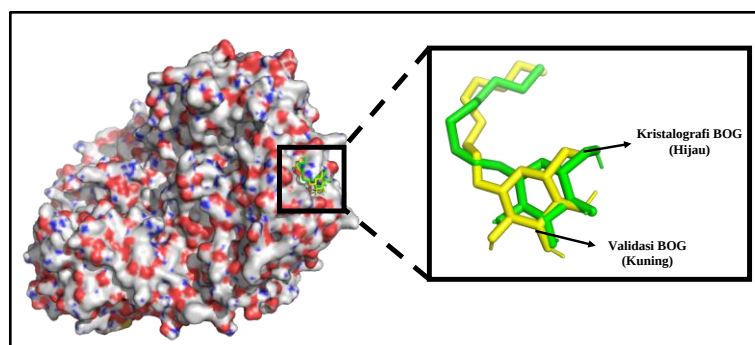


Gambar 3. Plot Ramachandran 5F19.

Sebelum digunakan sebagai reseptor uji, maka reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) yang dipisahkan dengan residunya berupa molekul air dan ligan yang tertambat menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 2021, kemudian disimpan dalam format *.pdb. Kemudian dilakukan preparasi dengan penambahan atom hidrogen polar dan muatan Kollman pada residu asam amino menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools*-1.5.6, dengan tujuan agar ketika pelaksanaan *docking* dapat menyesuaikan dengan suasana pH dalam tubuh, dan penambahan muatan Kollman digunakan agar dapat dilakukan perhitungan atau *scoring* pada saat melakukan *redocking* (Hazar *et al.*, 2020).

Uji Validitas Penambatan Molekuler

Parameter yang digunakan, yaitu nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) di bawah 2,0 Å. Uji validasi (*re-docking*) diperlukan dengan tujuan untuk menguji kualitas dan ketepatan dalam proses penambatan molekul, serta menentukan pembanding atau kontrol layak digunakan untuk penelitian (Ramírez & Caballero, 2018). Pada penelitian ini, RMSD yang didapatkan setelah dilakukan *re-docking* pada reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) sebesar 1,096 Å dengan estimasi nilai energi pengikatan bebas (*free energy of binding*) sebesar -7,0 kcal/mol. Sehingga ini menunjukkan bahwa ligan validasi termasuk dalam pose *docking* terbaik, proses *docking* yang dilakukan valid dan reseptor dapat digunakan dalam proses penambatan molekul menggunakan dengan ligan uji. Hasil *re-docking* kemudian divisualisasikan dengan menggunakan perangkat lunak PyMOL untuk visualisasi grafis molekuler yang tersaji pada Gambar 4.



Gambar 4. Hasil Visualisasi Konformasi Kristalografi BOG (Hijau) dengan Konformasi Validasi *Re-docking* (Kuning) pada Sisi Aktif Ptein Reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19).



Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder terhadap PTGS2 (PDB ID: 5F19)

Nilai RMSD terbagi menjadi dua sub kelompok bernama RMSD *upper bound* (u.b) dan RMSD *lower bound* (l.b). RMSD u.b mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan dirinya sendiri dalam konformasi lainnya, mengabaikan simetri apa pun, sedangkan RMSD l.b mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan atom terdekat dari jenis unsur yang sama di konformasi lainnya (Bhowmik *et al.*, 2021). Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik, karena semakin mendekati konformasi asal. Hasil *molecular docking* berupa nilai RMSD l.b dan RMSD u.b dapat dilihat pada Tabel 5.

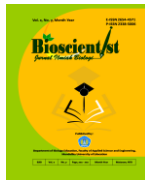
Tabel 5. Hasil *Molecular Docking* Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.).

No.	Senyawa	Konformasi	RMSD l.b.	RMSD u.b.
1	Hesperetin	1	0	0
		2	46.137	48.211
		3	43.184	45.063
		4	46.225	48.187
		5	48.703	49.878
		6	3.891	6.487
		7	48.870	49.824
		8	4.019	9.487
		9	46.107	48.087
2	Quercetin	1	0	0
		2	2.575	4.019
		3	3.111	7.684
		4	4.162	7.309
		5	3.922	8.525
		6	45.561	46.694
		7	26.703	30.613
		8	28.505	32.578
		9	4.911	8.539
3	Luteolin	1	0	0
		2	1.264	2.940
		3	3.740	5.321
		4	46.731	48.281
		5	2.605	4.187
		6	49.360	50.102
		7	25.360	27.524
		8	3.439	9.108
		9	3.685	6.770
4	Kaempferol	1	0	0
		2	26.492	27.387
		3	27.808	29.426
		4	21.931	23.481
		5	24.176	26.235
		6	27.518	29.127
		7	47.187	49.146
		8	6.539	8.460
		9	48.111	48.976
5	Caffeic acid	1	0	0
		2	1.745	2.468



No.	Senyawa	Konformasi	RMSD l.b.	RMSD u.b.
6	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	3	47.158	50.298
		4	12.737	14.537
		5	49.059	50.251
		6	25.912	27.183
		7	48.936	52.008
		8	26.031	26.847
		9	48.783	51.276
		1	0	0
		2	3.108	9.577
		3	3.136	8.929
		4	3.401	8.918
		5	24.120	27.942
		6	26.465	30.194
		7	27.327	30.983
		8	23.601	25.743
		9	27.057	31.650
7	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	1	0	0
		2	33.346	38.623
		3	45.022	49.295
		4	44.692	47.106
		5	4.198	9.052
		6	52.281	55.131
		7	38.955	42.018
		8	51.955	55.814
		9	44.243	48.005
8	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	1	0	0
		2	1.031	2.279
		3	2.702	4.511
		4	1.708	3.721
		5	25.087	28.296
		6	26.398	30.410
		7	27.720	31.492
		8	26.646	31.223
		9	28.861	34.753

Struktur senyawa uji yang masih dapat diterima dengan nilai RMSD sebesar $< 3,0 \text{ \AA}$ tetapi dikatakan optimal jika memiliki nilai RMSD sebesar $< 2,0 \text{ \AA}$, apabila semakin mendekati 0, maka nilai kesejajaran semakin baik. Sehingga berdasarkan Tabel 5 didapatkan bahwa senyawa uji yang potensial ialah *Caffeic acid* yang memiliki nilai RMSD l.b sebesar $1,745 \text{ \AA}$ dan RMSD u.b sebesar $2,468 \text{ \AA}$, dan Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)- memiliki nilai RMSD l.b sebesar $1,031 \text{ \AA}$ dan RMSD u.b sebesar $2,279 \text{ \AA}$, jika memperhatikan parameter lain yang dapat menjadikan senyawa tersebut sebagai kandidat obat antiinflamasi. Adapun hasil penambatan molekuler ligan alami, ligan kontrol, dan senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) dengan Reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) dan interaksi molekulernya ditunjukkan pada Tabel 6.



Tabel 6. Hasil Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Residu Asam Amino Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.) terhadap Reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19).

No.	Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)	Ikatan Hidrogen	Interaksi Van Der Waals	Ikatan Hidrofobik	Jarak Ikatan Hidrogen
1	Octyl beta-D-glucopyranoside (Ligan Alami)	-7.0	GLN 203, ALA 199, TVR 305	LEU 294, PHE 407, VAL 295, PHE 200, ALA 202, LEU 390, TRP 387, HIS 306, HIS 207, HIS 388, PHE 395	LEU 391, TVR 404, ILE 408	2.58 Å, 2.24 Å, 2.46 Å
2	Aspirin (Ligan kontrol)	-7.0	TRP 387, THR 206	ALA 202, GLN 203, HIS 386, HIS 207, ALA 199	LEU 391, LEU 390, HIS 388	3.24 Å, 3.28 Å
3	Ibuprofen (Ligan kontrol)	-6.5	GLN 372, LYS 532, SER 121	ILE 124, SER 126, HIS 122, GLN 370, PHE 367, LEU 366, TYR 373	PRO 542, PHE 371	2.96 Å, 2.82 Å, 3.79 Å
4	Hesperetin	-9.7	HIS 39, CYS 47, TVR 130, GLU 465	GLN 42, ARG 44, ASN 43, GLN 461, GLY 45, PRO 40, CYS 36, VAL 46, LYS 137, TYR 136, GLY 135	LEU 152, PRO 153, LYS 468, ARG 469	1.81 Å, 2.94 Å, 2.89 Å, 1.82 Å
5	Quercetin	-9.6	HIS 39, CYS 47, GLU 465, TVR 130	-	ARG 469, LYS 468, LEU 152, PRO 153	2.91 Å, 2.94 Å, 1.82 Å, 2.89 Å
6	Luteolin	-9.6	ARG 468, CYS 47, VAL 46	LYS 468, GLN 42, ASN 43, ARG 44, GLN 461, HIS 39, VAL 155, PRO 154, PRO 156, GLY 135, TVR 130, GLY 45, GLU 465	LEU 152, PRO 153, CYS 36	3.11 Å, 2.80 Å, 3.29 Å
7	Kaempferol	-8.7	CYS 47, TVR 130, GLN 461, VAL 46	PRO 154, HIS 39, LEU 152, GLU 465, GLY 45, ARG 44, TYR 136, GLY 135	PRO 156, CYS 36, PRO 153	3.07 Å, 3.01 Å, 3.04 Å, 3.60 Å
8	Caffeic acid	-7.4	ASN 382	GLN 203, LEU 391, ALA 199, LEU 390, TRP 387, TYR 385, HIS 386, PHE 210, HIS 207, THR 206	ALA 202	2.63 Å
9	Ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-	-10.0	-	GLY 225, GLN 374, GLN 374, ASN 375, GLY 227, GLY 225, HIS 226, LEU 145,	TRP 139, PHE 142, PHE 142	-



No.	Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)	Ikatan Hidrogen	Interaksi Van Der Waals	Ikatan Hidrofobik	Jarak Ikatan Hidrogen
10	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-	-8.2	-	GLY 536, ASN 537, VAL 228, GLY 227, ASP 229 GLU 326, ASP 133, ASP 157, GLN 327, ASN 34, MET 48, TYR 130, VAL 46, CYS 47, PRO 153, GLY 135, PRO 154	TYR 134, PRO 156, CYS 36, TYR 136	-
11	Cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β)-	-9.3	ASN 537	ARG 376, GLY 225, ASP 229, TRP 139, GLY 227, HIS 226, VAL 538, GLN 374, ASN 375, LEU 224, GLY 225, LEU 145, SER 143, ARG 376	PHE 142, LEU 145, PHE 142	2.85 Å

Keterangan: Residu asam amino senyawa uji yang dicetak tebal dianggap sebagai sisi aktif dari protein target, sama seperti residu asam amino ligan alami PTGS2 (PDB ID: 5F19) dan ligan kontrol (Aspirin).

Penambatan molekul protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) dengan *octyl beta-D-glucopyranoside* didapatkan nilai energi ikatan bebas sebesar -7,0 kkal/mol. Protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) berperan dalam homeostasis jaringan dengan sisi aktif yang berfungsi untuk mengaktifkan kinerja dari PTGS2 (PDB ID: 5F19) untuk mengubah asam arakhidonat menjadi *prostaglandin H synthase* yang berfungsi sebagai mediasi respon yang menginduksi dan menghambat prostanoid terhadap tekanan fisiologis seperti infeksi dan peradangan.

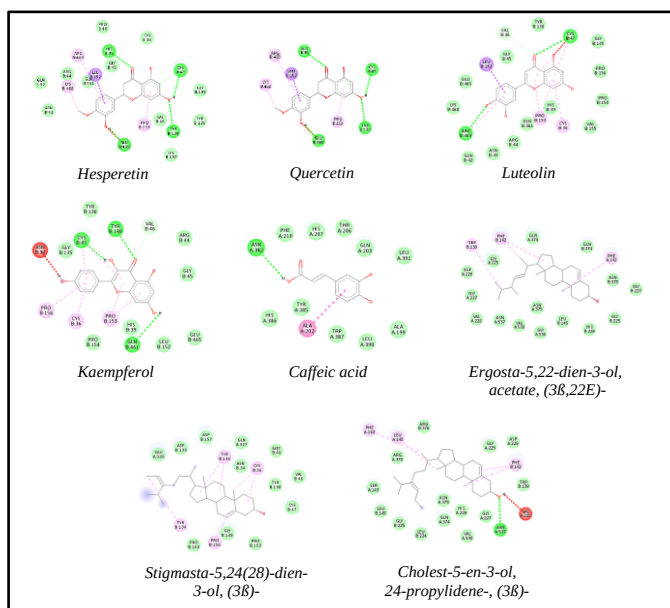
Jika nilai afinitas yang dihasilkan paling negatif atau paling rendah menunjukkan bahwa ligan uji tersebut memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi. Nilai afinitas suatu senyawa pada hasil *molecular docking* dikaitkan dengan parameter kestabilan suatu senyawa, yakni interaksi antara ligan uji dan protein target baru (Earlia *et al.*, 2019). *Binding affinity* dikatakan sebagai energi ikatan yang diperlukan dalam membentuk kompleks protein ligan, yang mana jika saling berinteraksi dengan kecenderungan berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul berada pada keadaan yang stabil, sehingga semakin kecil nilai *binding affinity*, semakin mudah dan stabil ligan berikatan dengan protein, serta semakin potensial dalam memberikan pengaruh pada protein. Apabila semakin kecil energi yang dihasilkan dari ikatan suatu ligan dengan reseptornya, maka semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor tersebut (Hasanah *et al.*, 2019; Main & Dari, 2023).

Hasil penambatan senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.), yakni hesperetin, quercetin, luteolin, kaempferol, *Caffeic acid*, ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)-, stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)-, Uniform Resource Locator: <https://e-journal.undikma.ac.id/index.php/bioscientist>

dan, cholest-5-en-3-ol, 24-propylidene-, (3 β) dianalisis dengan menggunakan parameter afinitas ikatan, yakni energi ikatan bebas dan residu asam amino. Penambatan molekuler pada penelitian ini didapatkan senyawa terbaik berasal dari golongan senyawa fenolik, yakni *Caffeic acid* sesuai pada Tabel 5 dan Tael 6.

Interaksi Molekuler Ligan Uji terhadap Reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19)

Interaksi molekuler ligan uji terhadap reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) dapat terjadi di area *binding site protein*. Visualisasi 2D interaksi dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 5. Interaksi Molekuler Ligan Uji terhadap Reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19).

Ikatan hidrogen yang terbentuk memiliki peran penting dalam prediksi suatu senyawa sebagai kandidat obat antiinflamasi pada proses penambatan molekuler. Apabila senyawa ligan uji membentuk ikatan hidrogen dalam jumlah yang semakin banyak, maka ligan uji tersebut memiliki kemampuan sebagai penghambat reseptor target. Berdasarkan pada Tabel 6 didapatkan interaksi molekuler terhadap protein PTGS2 (PDB ID: 5F19), bahwa senyawa hesperetin membentuk ikatan hidrogen HIS 39, CYS 47, TVR 130, GLU 465, quercetin membentuk ikatan hidrogen HIS 39, CYS 47, GLU 465, TVR 130, luteolin membentuk ikatan hidrogen ARG 468, CYS 47, VAL 46, kaempferol membentuk ikatan hidrogen CYS 47, TVR 130, GLN 461, VAL 46, *Caffeic acid* membentuk ikatan hidrogen ASN 382, ergosta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3 β ,22E)- dan stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3 β)- tidak membentuk ikatan hidrogen apapun, dan *cholest-5-en-3-ol*, 24-propylidene-, (3 β)- membentuk ikatan hidrogen ASN 537.

Setiap rentang kekuatan jarak ikatan hidrogen yang diperoleh merepresentasikan keragaman donor dan akseptor yang berpartisipasi dalam interaksi molekuler terhadap protein PTGS2 (PDB ID: 5F19). Semakin dekat jarak antara donor dan akseptor, maka akan semakin kuat dan stabil juga ikatan hidrogen yang terbentuk. Dan semakin jauh jarak antara donor dan akseptor, maka akan semakin lemah dan tidak stabil ikatan hidrogen yang terbentuk (Indah &



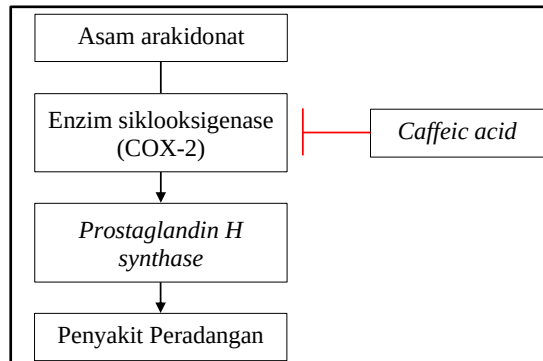
Safnowandi, 2020; Kai *et al.*, 2021). Pembagian kekuatan jarak ikatan hidrogen dikategorikan menjadi tiga kategori, antara lain kategori kuat, moderat, dan lemah. Apabila suatu ikatan hidrogen berada dalam rentang jarak 2,2 - 2,5 Å termasuk ikatan yang kuat, ikatan hidrogen dengan rentang jarak 2,5 - 3,2 Å termasuk ikatan moderat, dan ikatan hidrogen yang memiliki rentang jarak lebih dari 3,2 Å dikatakan sebagai ikatan yang lemah (Rachmania *et al.*, 2018). Dan berdasarkan hasil penambatan molekuler pada 8 senyawa uji didapatkan bahwa rata-rata kekuatan setiap ikatan hidrogen berada pada rentang 2,06 Å - 2,94 Å dengan kategori yang sama seperti ligan alami protein PTGS2 (PDB ID: 5F19), yakni kategori moderat dan tergolong pada kategori dengan kestabilan yang lebih baik dibandingkan dengan Aspirin dan Ibuprofen.

Jika dibandingkan dengan interaksi pada ikatan hidrogen, interaksi *Van Der Waals*, dan ikatan hidrofobik yang terbentuk dari ligan alami (*octyl beta-D-glucopyranoside*) dan ligan kontrol (Aspirin dan Ibuprofen) terhadap PTGS2 (PDB ID: 5F19) hanya *caffeic acid* yang memiliki kemiripan dengan ligan alami protein PTGS2 (PDB ID: 5F19), dan ligan kontrol (Aspirin). Ini dibuktikan dengan adanya interaksi *Van Der Waals* dan ikatan hidrofobik sebagai interaksi residu dari asam amino yang bersifat non-polar. Sehingga senyawa *Caffeic acid* mampu menempati *active binding site* seperti Aspirin dan ligan alami 5F19 dan dapat diprediksi mampu memiliki kemampuan aktivitas biologis yang sama dengan ligan kontrol atau *native ligand* protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) tersebut, dan diprediksi mampu menjadi kandidat obat antiinflamasi yang relatif lebih aman dibandingkan obat pembanding seperti Aspirin (Prasetiawati *et al.*, 2021).

Afinitas pengikatan antara senyawa *Caffeic acid* dengan reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19) menunjukkan hasil yang lebih negatif dibandingkan dengan obat pembanding, yaitu Aspirin dan Ibuprofen yakni -7,4. Sisi aktif reseptor yang terlibat dalam pengikatan dan terjadi ikatan hidrogen maupun interaksi *Van Der Waals* dan hidrofobik, yakni ASN 382, GLN 203, LEU 391, ALA 199, LEU 390, TRP 387, TYR 385, HIS 386, PHE 210, HIS 207, THR 206, dan ALA 202. Adanya interaksi molekuler yang mirip dengan Aspirin memberikan prediksi bahwasanya *Caffeic acid* mampu menghasilkan inaktivasi PTGS2 (PDB ID: 5F19) ireversibel yang hampir sama atau mendekati dengan mekanisme kerja Aspirin terhadap penyakit peradangan. Dan berdasarkan pada afinitas dan interaksi molekuler yang terjadi antara senyawa *Caffeic acid* dengan reseptor PTGS2 (PDB ID: 5F19), dapat dikatakan bahwa sisi aktif PTGS2 (PDB ID: 5F19) berhasil tertambat oleh senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang digunakan pada penelitian ini.

Menurut Ali *et al.* (2023), telah mengamati bahwa penambahan asam amino dari ASN 382 dan TYR 385 menghasilkan inhibisi kuat ireversibel terhadap PTGS2 (PDB ID: 5F19) dianggap dalam menghambat *prostaglandin H synthase*. Adapun prediksi senyawa *Caffeic acid* dalam menghambat inhibitor *prostaglandin H synthase* tergambar pada Gambar 6, sehingga hal ini dapat membuat asam arakidonat sebagai jalur pensinyalan intraseluler yang mengaktifkan produksi mediator inflamasi yang menyebabkan inflamasi akut maupun kronis terhambat. Senyawa *Caffeic acid* diprediksi mampu menjadi kandidat obat NSAID yang digunakan obat yang relatif aman dalam menghambat

inhibitor COX-2 dengan menekan aktivitas dari *prostaglandin H synthase* yang memiliki fungsi sebagai mediator inflamasi pada penyakit peradangan.



Gambar 6. Prediksi Senyawa Caffeic acid terhadap COX-2.

SIMPULAN

Senyawa metabolit sekunder pada daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) yang digunakan sebagai ligan uji teridentifikasi memiliki potensi aktivitas biologis untuk menghambat inflamasi pada tubuh manusia dengan rentang nilai $Pa > 0,6$ yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki bioaktivitas yang cukup tinggi dan memenuhi kriteria kemiripan obat berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, sehingga dikatakan mampu dijadikan sebagai kandidat obat antiinflamasi. Afinitas pengikatan dan interaksi molekuler antara senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.) dengan reseptor PTGS2 sebagai antiinflamasi tergambarkan dengan nilai afinitas lebih baik dibandingkan dengan ligan alami protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) dan ligan kontrol (Aspirin dan Ibuprofen), yakni dengan rentang nilai afinitas pengikatan sebesar -7,4 s.d -10,0. Adapun interaksi molekuler yang terbentuk hanya ditunjukkan oleh senyawa *Caffeic acid*, yang mana hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut yang paling potensial dikarenakan memiliki kemampuan aktivitas biologis yang sama dengan ligan kontrol atau *native ligand* protein PTGS2 (PDB ID: 5F19) yang ireversibel dalam menghambat *prostaglandin H synthase* yang hampir sama atau mendekati dengan mekanisme kerja Aspirin terhadap penyakit peradangan.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pengamatan *molecular dynamic*, *in vivo* atau *in vitro* ekstrak daun ciplukan (*Physalis peruviana* L.), sehingga potensinya dapat dikembangkan dengan lebih baik sebagai kandidat obat antiinflamasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan syukur mengenai apa yang telah Allah SWT berikan atas segala kemudahan dalam menyelesaikan penelitian ini. Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua yang telah memberikan dukungan. Penulis juga berterima kasih kepada dosen pembimbing, yakni Ibu Dr.



Diana Hernawati, M.Pd., dan Bapak Rinaldi Rizal Putra, M.Sc., yang turut memberikan arahan serta bimbingan selama pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

- Ali, A., Wani, A. B., Malla, B. A., Poyya, J., Dar, N. J., Ali, F., Ahmad, S. B., Rehman, M. U., & Nadeem, A. (2023). Network Pharmacology Integrated Molecular Docking and Dynamics to Elucidate Saffron Compounds Targeting Human COX-2 Protein. *Medicina*, 59(12), 1-30. <https://doi.org/10.3390/medicina59122058>
- Apriali, K. D., Triana, E., Farhani, M. I., Khoirunnisa, A., & Nur'aini, Y. A. (2022). Studi Penambatan Molekul dan Prediksi Admet Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai *Inhibitor Bace1* pada Penyakit Alzheimer. *Fitofarmaka : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 58-67. <https://doi.org/10.33751/jf.v12i1.4351>
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(1), 257-263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Bhowmik, A., Biswas, S., Hajra, S., & Saha, P. (2021). In Silico Validation of Potent Phytochemical Orientin as Inhibitor of SARS-CoV-2 Spike and Host Cell Receptor GRP78 Binding. *Heliyon*, 7(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05923>
- Buana, K. D. M., Dewi, K. N. M., Pratiwi, N. K. R., Permatahati, D. M., Putri, P. R. J., Yanti, L. P. D., & Swastini, D. A. (2020). Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Kulit Manggis dengan Variasi Konsentrasi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(2), 89-93. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i2.1033>
- Budiarsa, I. K., Susilawathi, N. M., Yaputra, F., & Widyadharma, I. P. E. (2019). Sawar Otak. *Callosum Neurology Journal*, 2(1), 14-18. <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i1.54>
- Consortium, T. U. (2023). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(1), 523-531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
- Coumar, M. S. (2021). *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design: Fundamentals, Techniques, Resources and Applications*. Cambridge: Academic Press.
- Dari, D. W., Andika., & Mirajunnisa. (2022). Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) sebagai *Inhibitor Xanthine Oxidase* secara *In Silico*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 171-183. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.8385>
- Devitria, R. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Ciplukan menggunakan Metode 2,2-Diphenyl 1-Picrylhydrazyl (DPPH). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(1), 31-36. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v9i1.800>
- Earlia, N., Muslem, Suhendra, R., Amin, M., Prakoeswa, C. R. S., Khairan, & Idroes, R. (2019). GC/MS Analysis of Fatty Acids on Pliek U Oil and Its Pharmacological Study by Molecular Docking to Filaggrin as a Drug



- Candidate in Atopic Dermatitis Treatment. *The Scientific World Journal*, 2019(1), 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/8605743>
- Effendi, N., Saputri, N. A., Purnomo, H., & Aminah. (2023). *In Silico* ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*, 19(1), 10-19. <https://doi.org/10.32382/mf.v19i1.3305>
- Emelda., Nugraeni, R., & Damayanti, K. (2022). Eksplorasi Tanaman Herbal Indonesia sebagai Anti Inflamasi. *Inpharmmed : Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal*, 6(2), 58-64. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21927/inpharmmed.v6i2.1938>
- Ertürk, Ö., Ayvaz, M. Ç., Can, Z., Karaman, Ü., & Korkmaz, K. (2017). Antioxidant, Antimicrobial Activities and Phenolic And Chemical Contents of *Physalis peruviana* L. from Trabzon, Turkey. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 51(3), 213-216. <https://doi.org/10.5530/ijper.51.3s.15>
- Fadlan, A., Warsito, T., & Sarmoko. (2021). Pendekatan *In Silico* dalam Menyingkap Potensi Antikanker Meciadanol. *Jurnal Kimia Riset*, 6(2), 163-171. <https://doi.org/10.20473/jkr.v6i2.31071>
- Gholam, G. M., & Artika, I. M. (2023). Potensi Terbentuk Interaksi Molekuler pada Fitokimia Alami sebagai Inhibitor Sap 2 dari *Candida albicans*: Pendekatan *In silico*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 11(2), 54-62. <https://doi.org/10.24843/jfu.2022.v11.i02.p04>
- Gilmour, N., Kimber, I., Williams, J., & Maxwell, G. (2018). Skin Sensitization: Uncertainties, Challenges, and Opportunities for Improved Risk Assessment. *Contact Dermatitis*, 80(3), 195-200. <https://doi.org/10.1111/cod.13167>
- Habibah, N. (2021). Etnobotani Tumbuhan Obat Tradisional pada Masyarakat Desa Wanasuka Kecamatan Pangalengan sebagai Suplemen Bahan Ajar Biologi. *Skripsi*. Universitas Siliwangi.
- Hasanah, U., Setyowati, M., Efendi, R., Muslem, M., Sani, N. D. M., Safitri, E., Heng, L. Y., & Idroes, R. (2019). Preparation and Characterization of a Pectin Membrane-Based Optical pH Sensor for Fish Freshness Monitoring. *Biosensors*, 9(2), 1-8. <https://doi.org/10.3390/bios9020060>
- Hazar, N., Arumsari, A., & Faqih, T. M. (2020). Analisis Mekanisme Interaksi Senyawa Turunan Ftalosianin terhadap Reseptor Hasap pada *Pseudomonas aeruginosa* dengan Metode *In Silico*. In *Prosiding Farmasi* (pp. 749-755). Bandung, Indonesia: Universitas Islam Bandung.
- Indah, D. R., & Safnowandi, S. (2020). Karakterisasi Karbon Baggase Teraktivasi dan Aplikasinya untuk Adsorpsi Logam Tembaga. *Hydrogen: Jurnal Kependidikan Kimia*, 7(2), 46-54. <https://doi.org/10.33394/hjkk.v7i2.1912>
- Ivanova, T., Popova, V., Mazova, N., Stoyanova, A., & Damyanova, S. (2019). Extracts from *Physalis* Leaves (*Physalis peruviana* L.) for Prospective Application in Medicine and Cosmetics. *Ukrainian Food Journal*, 8(1), 34-44. <https://doi.org/10.24263/2304-974x-2019-8-1-5>
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's Rule of Five, Famous Extensions and Famous Exceptions. *Chemia Naissensis*,



- 3(1), 171-177. <https://doi.ub.kg.ac.rs/2020/10-46793-chemn3-1-171i/>
- Kai, Q. X. A., Rumengan, I. F. M., Lintang, R. A. J., Wullur, S., Sumilat, D. A., Pangkey, H., & Luntungan, H. A. (2021). Penambatan Molekul Glutation Fauna Laut terhadap Reseptor dari Beberapa Penyakit Virus. *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, 9(2), 53-58. <https://doi.org/10.35800/jplt.9.2.2021.34853>
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Molecular Docking of Active Compound of *Spirulina platensis* as TMPRSS2 Inhibitor to Prevent the SARS-COV-2 Infection. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253-267. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i2.40645>
- Kasali, F. M., Tusiimire, J., Kadima, J. N., Tolo, C. U., Weisheit, A., & Agaba, A. G. (2021). Ethnotherapeutic Uses and Phytochemical Composition of *Physalis peruviana* L.: An Overview. *Scientific World Journal*, 2021(1), 1-22. <https://doi.org/10.1155/2021/5212348>
- Kolina, J., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2019). Mode Ikatan Metabolit Sekunder di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* L.) dengan Nitrat Oksida Sintase. *Fitofarmaka : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 45-52. <https://doi.org/10.33751/jf.v8i1.1171>
- Kurniawati, E. Y., Pramono, N., Hidayat, S. T., & Mahati, E. (2023). In Silico Pharmacokinetic and Toxicity Analysis on Clitoria Ternatea Flower. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 124-135. <https://doi.org/10.31001/jfi.v20i1.2190>
- Laskowski, R. A., Jabłońska, J., Pravda, L., Vařeková, R. S., & Thornton, J. M. (2018). PDBsum: Structural Summaries of PDB Entries. *Protein Science*, 27(1), 129-134. <https://doi.org/10.1002/pro.3289>
- Main, E., & Dari, P. (2023). Analisis *In Silico* Interaksi Senyawa Kurkuminoid terhadap Enzim Main Protease 6lu7 dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1-7. <https://doi.org/10.47701/djp.v3i1.2904>
- Nur, A. V., Slamet., Rizqi, I. I., & Salsabila, S. F. (2022). Molecular Docking Metabolit Sekunder Buah Buas-Buas (*Premna pubescens* Blume) sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis: Pendekatan *In-Silico*. *Inpharmmed : Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal*, 6(2), 73-81. <http://dx.doi.org/10.21927/inpharmmed.v6i2.2653>
- Paramashivam, S. K., Elayaperumal, K., Natarajan, B., Ramamoorthy, M., Balasubramanian, S., & Dhiraviam, K. (2015). In Silico Pharmacokinetic and Molecular Docking Studies of Small Molecules Derived from *Indigofera aspalathoides* Vahl Targeting Receptor Tyrosine Kinases. *Bioinformation*, 11(2), 73-84. <https://doi.org/10.6026/97320630011073>
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., Zikriah, R., & Sultan, A. (2018). Studi *In Silico* Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia Valensi*, 4(2),



124-136. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i2.7686>

- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is it Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data?. *Molecules*, 23(5), 1-17. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Ruswanto., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase sebagai Kandidat Anti-Kanker. *Alchemy : Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236-252. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Schjerning, A. M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). Cardiovascular Effects and Safety of (Non-Aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 574-584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- Thandra, D. R., Bojja, R. R., & Allikayala, R. (2020). Synthesis, Spectral Studies, Molecular Structure Determination by Single Crystal X-Ray Diffraction of (E)-1-(((3-Fluoro-4-Morpholinophenyl)Imino)Methyl)Naphthalen-2-ol and Computational Studies by Austin Model-1(AM1), MM2 and DFT/B3LYP. *SN Applied Sciences : A Springer Nature Journal*, 2(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03525-0>
- Winardi, D. O., Alliyah, S. A., Fadilah, S. N., Sirait, J., Putra, H. B. A., Puspitadewi, N., Neli., Muchtaridi., & Zuhrotun, A. (2023). Studi *In Silico* dan *In Vitro* Senyawa Aktif pada Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) sebagai Antiinflamasi pada Cyclooxygenase-2 (COX-2). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 5(1), 100-111. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v0i0.47171>
- Yunita, E., Fatimah, S., Yulianto, D., Trikuncahyo, V., & Khodijah, Z. (2019). Potensi Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) sebagai Alternatif Antiinflamasi: Studi *In Silico*. *Jurnal Kefarmasian Akfarindo*, 4(2), 42-50. <https://doi.org/10.37089/jofar.v4i2.68>