

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN *Syzygium polyanthum* DAN *Terminalia catappa* L. SECARA *IN VITRO* DAN *IN SILICO*

Luthfi Hidayat Maulana¹, Rizki Noor Prasetyo², Syaiful Prayogi^{*3}

^{1,3} Progam Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3
Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia
² Progam Studi Teknik Elektro Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3
Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia
e-mail: ^{*3}syaifulprayogi@gmail.com.

Article Info

Article history:

Submission Mei 2023

Accepted Agustus 2023

Publish September 2023

Abstrak

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah salah satu radikal yang merupakan hasil samping dari proses metabolisme. Ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan endogen dapat menimbulkan stres oksidatif dan menyebabkan terjadinya permasalahan terhadap sel tubuh yang dapat menimbulkan berbagai penyakit metabolit ataupun penyakit degeneratif lainnya. Antioksidan eksogen dapat berupa senyawa kimia hasil sintesis ataupun bahan berasal dari alam yang dapat menghambat proses oksidasi. Senyawa golongan fenol dapat digunakan sebagai antioksidan. Tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) dan ketapang (*Terminalia catappa* L.) kaya akan fenol. Uji antioksidan *in vitro* menggunakan metode lain seperti DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil), secara *in silico*, *docking molekuler* dilakukan dengan menarget protein *heme oxygenase-1* (HO-1) untuk pengujian aktivitas antioksidan dengan analisis menunjukan pengikatan dan mempertegas bukti interaksi kimiawi yang akan terjadi. Berdasarkan pengujian *in vitro* ekstrak daun ketapang memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak daun salam yakni dengan nilai IC₅₀ sebesar 6,631 serta hasil *in silico* senyawa konstituen daun ketapang memiliki nilai *docking* yang paling baik yakni senyawa 14 dengan nilai -88,18. Kedua hasil pengujian ini saling menguatkan keduanya

Kata kunci—ROS, *heme oxygenase-1*, antioksidan, DPPH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Erni Murniningsih, Moh. Ilham Brilian, dan M. Zidan Alfariqhi yang telah berkontribusi dalam riset ini.

Abstract

Reactive Oxygen Species (ROS) is a radical which is a by-product of metabolic processes. An imbalance between the number of free radicals and the amount of endogenous antioxidants can cause oxidative stress and cause problems for body cells that can cause various metabolic diseases or other degenerative diseases. Exogenous antioxidants can be chemical compounds resulting from synthesis or materials derived from nature that can inhibit the oxidation process. Phenol group compounds can be used as antioxidants. Salam plants (*Syzygium polyanthum*) and ketapang (*Terminalia catappa* L.) are rich in phenols. In vitro antioxidant testing using other methods such as DPPH (2,2-Diphenyl-1-Pikrylhidrazyl), in silico, molecular docking was carried out by targeting the *heme oxygenase-1* (HO-1) protein to test antioxidant activity with analysis showing binding and strengthening evidence of impending chemical interactions. Based on in vitro testing, ketapang leaf extract has better antioxidant activity

compared to bay leaf extract, with an IC50 value of 6.631 and the in silico results of the constituent compounds of ketapang leaves have the best docking value, namely compound 14 with a value of -88.18. Both of these test results reinforce each other

Keywords—ROS, heme oxygenase-1, antioxidant, DPPH

DOI
Tegal

©2020 Politeknik Harapan Bersama

Alamat korespondensi:
Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal
Gedung A Lt.3. Kampus 1
Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122
Telp. (0283) 352000
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062

A. Pendahuluan

Radikal bebas merupakan senyawa yang memiliki elektron tunggal, tidak stabil dan mudah bereaksi dengan senyawa lain agar mencapai kestabilan. Salah satu radikal yang banyak terdapat pada tubuh adalah *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan hasil samping dari proses metabolisme [1]. Ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan endogen yang diproduksi tubuh seperti Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (GPx) dan Catalase (CAT) menyebabkan stres oksidatif [2]. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya permasalahan terhadap sel tubuh yang dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, diabetes melitus, dan penyakit degeneratif lainnya [3], [4];[5]. Maka dari itu perlu asupan antioksidan eksogen untuk menghambat proses oksidasi yang berlebih dan pencegahan kerusakan sel-sel tubuh. antioksidan dapat berupa senyawa kimia hasil sintesis ataupun bahan berasal dari alam yang pada kadar tertentu dapat menghambat proses oksidasi [4].

Kandungan senyawa fenol seperti flavonoid dan tanin berperan sebagai antioksidan yang berfungsi untuk menetralkan senyawa radikal bebas [6]. Tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) dan ketapang (*Terminalia catappa* L.) dilaporkan mengandung berbagai golongan senyawa metabolit sekunder diantaranya: flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, dan triterpenoid [7], [8]; [9]. Menggunakan metode *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP), ekstrak etanol daun salam dilaporkan memiliki IC_{50} sebesar 295 ppm [10] dan penelitian yang dilakukan oleh Islamiyati, Ricka dan Ika, Noviana. S., menyatakan bahwa ekstrak etanol daun salam 96% dan ekstrak etanol daun salam 70% memiliki nilai IC_{50} berturut-turut sebesar 49,36 ppm dan 54,49 ppm [11]. Laporan penelitian yang telah dilakukan oleh Raphaël et al., (2019) menyatakan ekstrak etanol daun ketapang memiliki kandungan aktivitas antioksidan dengan IC_{50} $0,270 \pm 0.144 \mu\text{g/ml}$.

Antioksidan suatu senyawa dapat diukur dengan berbagai metode lain seperti DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil), ABTS (2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonate), CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity), dan ORAC (Oxygen

radical absorbance capacity) [13], [14]. DPPH merupakan salah satu metode yang banyak dikembangkan dan digunakan. Metode ini dinilai lebih sederhana, mudah, cepat dan sensitif serta memerlukan jumlah sampel uji yang dibutuhkan sedikit [15].

Berdasarkan temuan-temuan yang dilaporkan aktivitas antioksidan baru diuji sebatas ekstrak kasar tanaman. Seperti diketahui ekstrak tanaman masih mengandung banyak metabolit sekunder atau dapat dikatakan bukan senyawa murni, sehingga tidak diketahui pasti senyawa metabolit mana yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan pada tanaman-tanaman tersebut. Salah satu metode yang relevan dan dapat diterapkan dengan pertimbangan waktu dan biaya adalah menerapkan metode *in silico* melalui pendekatan *docking molekuler*. *Docking molekuler* mampu menunjukkan pengikatan dan mempertegas bukti interaksi kimiawi yang akan terjadi antara hasil laboratorium dan kimia komputasi. *Docking molekuler* menggunakan struktur tiga dimensi reseptor untuk menyaring dan memperoleh konformasi molekul sebagai ligan yang memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap protein. Metode tersebut dapat memperoleh informasi tentang hubungan antara konformasi ligan dengan situs aktif protein [16].

Beberapa enzim, seperti *heme oxygenase-1* (HO-1) PDBID 1N3U, sitokrom P450 (CP450) PDBID 1OG5, lipoksigenase (LO) PDBID 1N8Q, *myeloperoxidase* (MP) PDBID 1DNU, *NADPH oxidase* (NO) PDBID 2CDU, dan *xanthine oxidase* (XO) PDBID 3NRZ yang diketahui menghasilkan ROS selama metabolisme [17], [18]. Enam protein target yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas antioksidan suatu molekul. Protein ini adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mekanisme antioksidan dalam tubuh manusia diantaranya termasuk dalam kelas transferase (18GS, 1TDI, 3LJR, 1JNK), oksidoreduktase (4NOS) dan protein pensinyalan (1YVL) [19]. Enzim-enzim tersebut dapat menjadi prediksi target antioksidan senyawa konstituen dari tanaman salam dan ketapang.

Berdasarkan uraian tersebut penelitian ini berfokus pada uji aktivitas antioksidan ekstrak daun salam dan daun ketapang secara *in vitro* menggunakan metode DPPH dan *in*

silico melalui pendekatan *docking molecular* pada protein enzim HO-1.

B. Metode

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun salam dan ketapang; etanol 70% (Brataco); aquadest, dan radikal DPPH (Merck); model konstituen senyawa pada tanaman salam dan ketapang sebagai ligan uji (Tabel 1); protein enzim sebagai target diunduh dari PDB pada laman <https://rcsb.org>

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari neraca analitik (Baeco), oven (Memert), Micropipet (Dragonlab), *rotary evaporator* (B-One), waterbath (Memert), Spektrofotometer (*Thermo Scientific*), dan alat-alat gelas laboratorium pada umumnya serta seperangkat computer dengan spesifikasi sebagai berikut: OS Windows 10 Pro 64-bit; Processor: Intel® Core™ i5-10400 CPU @2.9GHz (12 CPUs); RAM 8192 MB DDR4; Direct 12; 1 TB HDD; 802.11b/g WLAN; Display: NVIDIA GeForce 210 Display Mode: 1366 x 768 (32bit) (60Hz); dan dilengkapi DVDROM. Perangkat lunak: *Biovia Discovery Studio 2021* (BDS 2021) untuk preparasi dan visualisasi hasil docking; *Mulegro Virtual Docker* (MVD) untuk melakukan docking; dan *HyperChem® Release 8.0* untuk optimasi geometri; *Chem Draw* untuk pemodelan struktur senyawa

Uji *in vitro*

Ekstraksi daun salam dan ketapang dilakukan secara maserasi menggunakan penyari etanol 70% yang sebelumnya dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 55°C. Masing-masing ekstrak cair dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan *water-bath*. Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH dengan membuat seri konsentrasi sampel 1;3;6;9;12;15 µg/mL. dan diukur absorbannya pada panjang gelombang 515 nm. Perhitungan aktivitas antioksidan mengikuti persamaan 1.

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorban blanko} - \text{absorban sampel}}{\text{Absorban blanko}} \times 100\%$$

... (1)

Aktivitas antioksidan ditentukan berdasarkan nilai *inhibition concentration* (IC₅₀). IC₅₀ diperoleh dari perhitungan

persamaan garis linear, yaitu $y = ax + b$ dimana pada konsentrasi larutan uji (x) yang bisa menghasilkan hambatan radikal bebas sebesar 50% (y) [20].

Uji *in silico*

Konstituen senyawa pada daun salam dan ketapang dibuat struktur 2D dan 3D menggunakan *software ChemDraw Professional 15.0*. dan disimpan dalam format *.mol. Kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan *HyperChem* dengan metode AM1 dengan nilai RMS Gradient sebesar 0,01 kkal/mol dan disimpan dalam format *.mol. Preparasi makromolekul (protein target) dengan menghilangkan molekul air dan memisahkan *native ligand* menggunakan *Discovery Studio Visualizer* (DSV) dan disimpan dalam format *.pdb (Huey *et al.*, 2012).

Validasi metode *docking* dilakukan dengan *redocking native ligand* dari protein enzim menggunakan *software Mulegro Virtual Docker (MVD)*. Metode *docking* dikatakan baik (valid) jika nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) antara konformasi pose hasil *docking* dengan kristalografi $\leq 2\text{\AA}$ [21], profil ikatan redocking asam amino dan intermolekul *native ligand* protein yang mirip dengan kristalografi.

Struktur protein dan ligan uji yang telah diperoleh dalam bentuk *.pdb ditentukan parameter yang digunakan dalam proses penambatan menggunakan aplikasi *Pyrx-Autodock Vina*. Hasil penambatan dievaluasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer* (DSV)[22].

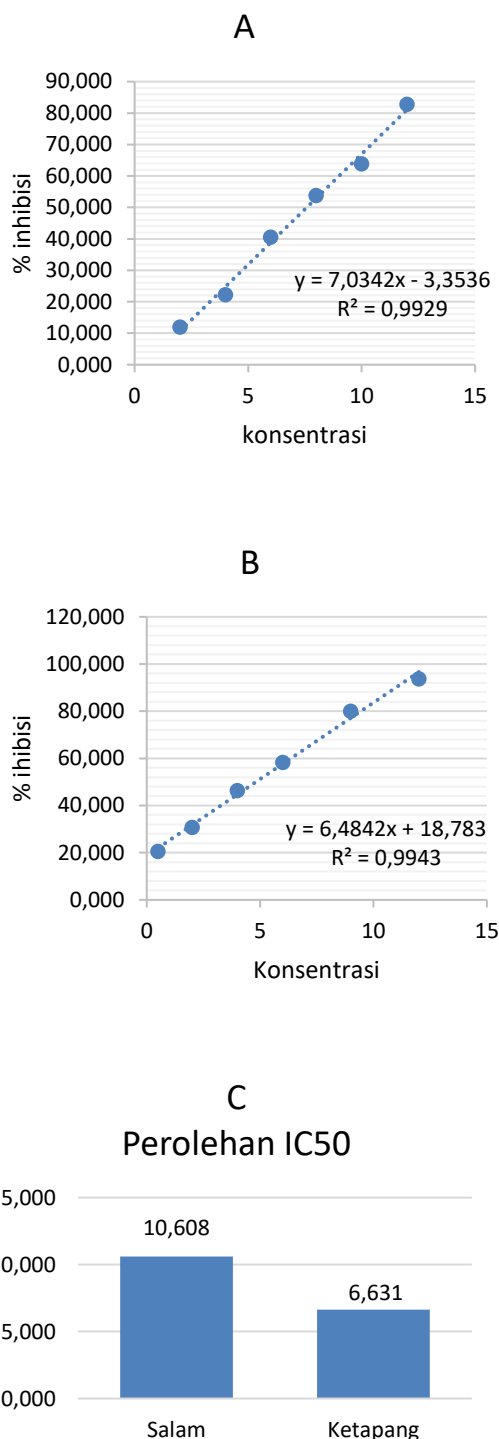
Visualisasi hasil *docking* berupa struktur 3D dan visualisasi interaksi ikatan intermolekul 3D dan 2D dilakukan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* (DSV) [23].

Penilaian hasil *docking* berupa nilai energi ikatan senyawa terhadap protein target, interaksi residu asam amino, dan interaksi intermolekul. Nilai energi ikatan yang paling kecil merupakan parameter konformasi ligan-protein yang stabil [24].

C. Hasil dan Pembahasan

Uji *in vitro*

Ekstraksi sampel daun salam dan ketapang masing-masing diperoleh rendemen sebesar 11,5% dan 10,3%.



Gambar 1. Grafik persen inhibisi DPPH dan nilai IC50. inhibisi DPPH oleh ekstrak daun ketapang (A); inhibisi DPPH oleh ekstrak daun salam (B); nilai IC50 (C)

Panjang gelombang maksimal yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 515 nm.

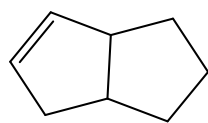
DPPH memberikan absorpsi maksimum pada panjang gelombang maksimum dan menghasilkan warna ungu[25]. Prinsip reaksi metode ini adalah DPPH akan tereduksi oleh proses donasi hidrogen atau elektron sehingga warnanya akan berubah dari ungu menjadi ungu kemerahan hingga kuning[26].

Berdasarkan Gambar 1 diketahui bahwa hasil perhitungan % inhibisi pada masing-masing konsentrasi, semakin tinggi nilai konsentrasi semakin meningkatkan inhibisi. Hal ini terjadi karena konsentrasi larutan yang ditingkatkan akan menambah senyawa yang menjadi donor hydrogen terhadap radikal DPPH dan bersamaan dengan reaksi ini akan terjadi perubahan warna [26]. Hal ini sangat relevan sesuai dengan penemuan dan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa tanaman salam (*Syzygium polyanthum*) dan ketapang (*Terminalia catappa* L.) mengandung berbagai golongan senyawa metabolit sekunder diantaranya: flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, dan triterpenoid [7], [8]; [9].

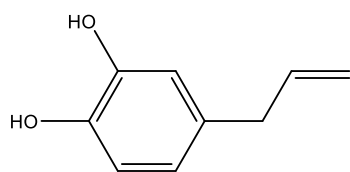
Disajikan pada Gambar 1 C, nilai IC50 terbaik diperoleh sampel ekstrak daun ketapang adalah 6,631 $\mu\text{L/mL}$. Hal ini menunjukkan bahwa kedua ekstrak baik daun salam maupun daun ketapang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat karena nilai IC50 kurang dari 50 $\mu\text{L/mL}$ [27]. Dengan penemuan yang cukup potensial ini perlu diteliti lebih lanjut mengenai senyawa yang paling dominan berperan sebagai antioksidan, untuk itu dilakukan percobaan *in silico* melalui *molecular docking*.

Uji *in silico*

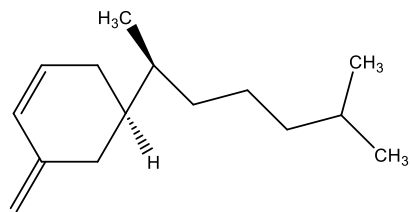
Senyawa uji yang diperoleh dari kajian pustaka [28]–[31] digambar menggunakan *ChemDraw Professional 15.0*. sebagaimana disajikan pada Gambar 2. Struktur kristal protein diunduh dari bank data protein (<https://www.rcsb.org>) dengan PDBID: 1N3U yang merupakan struktur kristal protein enzim HO-1. Komponen seperti air dan komponen lain yang tidak diperlukan dihapus. Struktur disajikan pada Gambar 2.



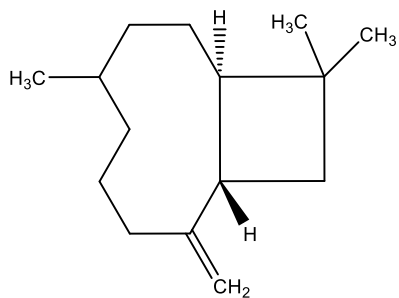
1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalene (1)
Sesquiphellandrepene (3)



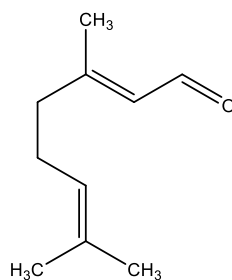
Hydroxycharvicol (2)



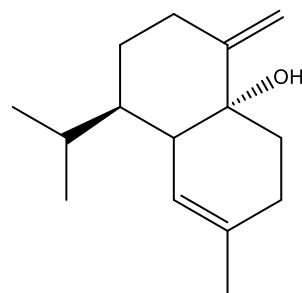
B-



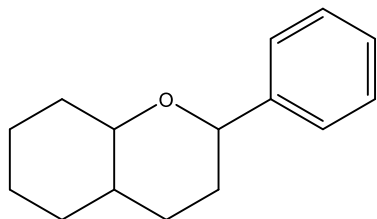
Caryophyllene (4)



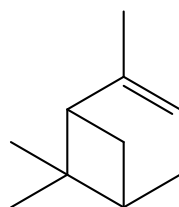
Geranial (5)



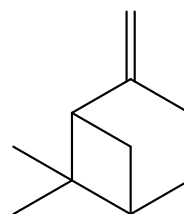
Muurola-4,10(14)-dien-1-beta-ol (6)



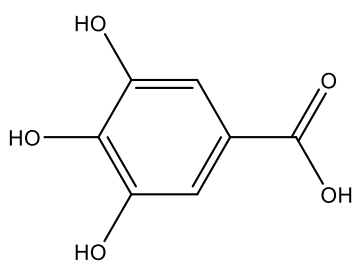
2-phenyloctahydro-2H-chromene (7)



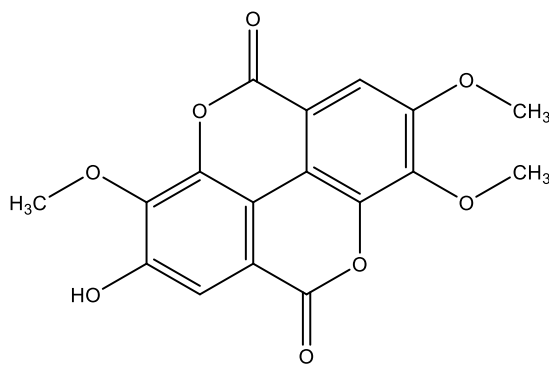
Alpha-phinene (8)



B-phinene (9)

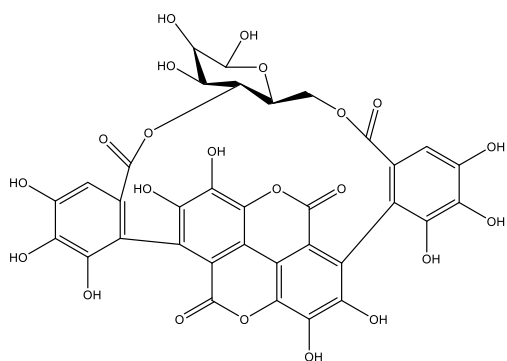


3,4,5-trihydroxybenzoic acid (10)

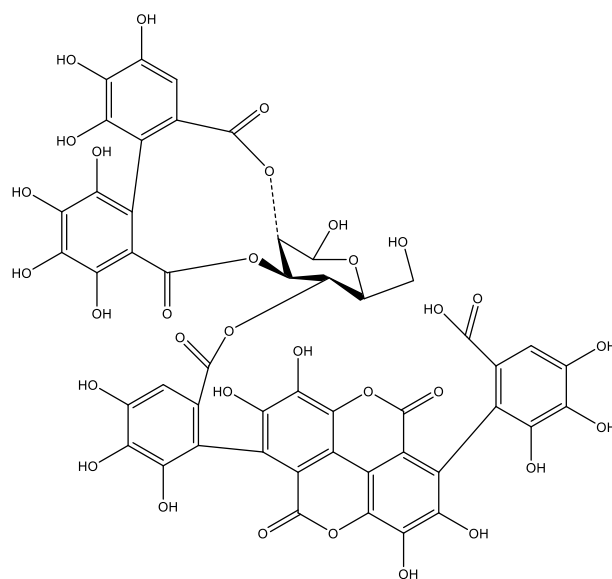


2-hydroxy-3,7,8-trimethoxychromeno[5,4,3-cde]chromene-5,10-dione (11)

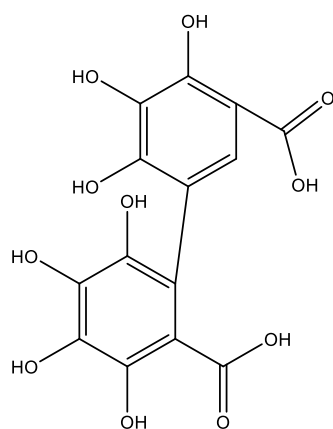
A1



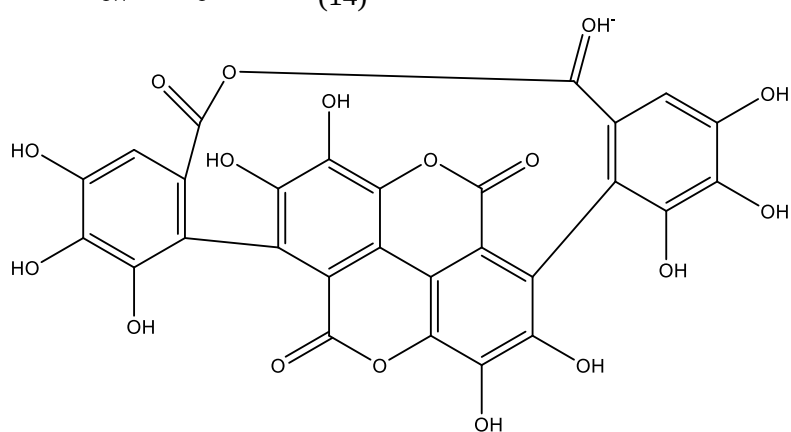
Punicalin (12)



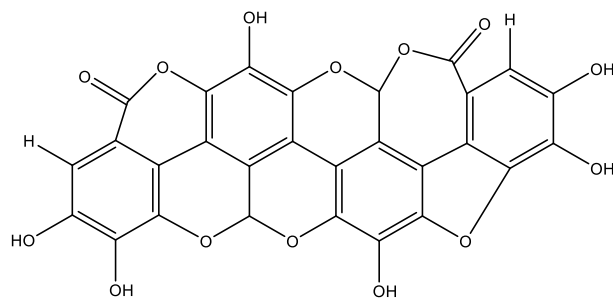
Punicalagin (13)



(14)

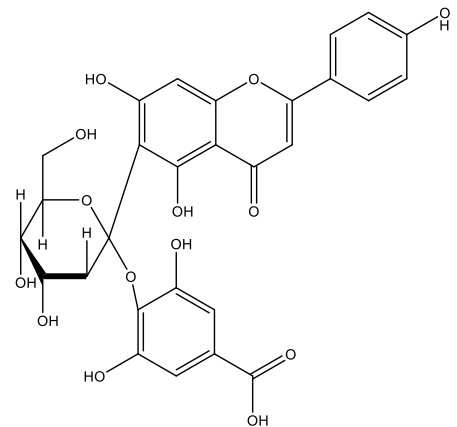


(15) Ellagicacid



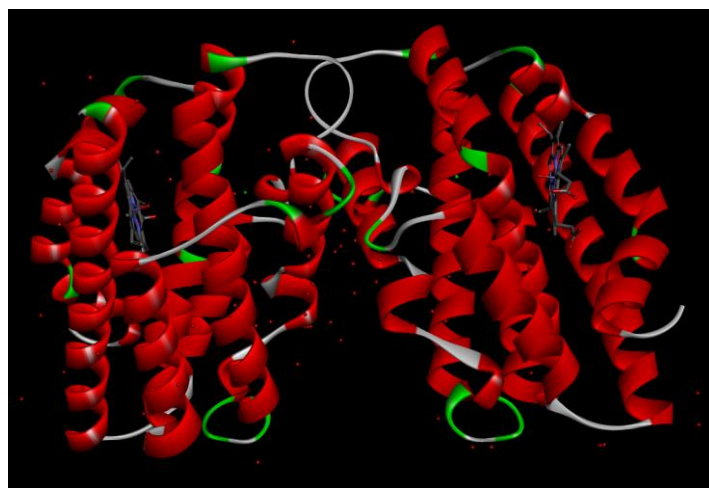
Ellagic acid for a o ion (16)

(17)

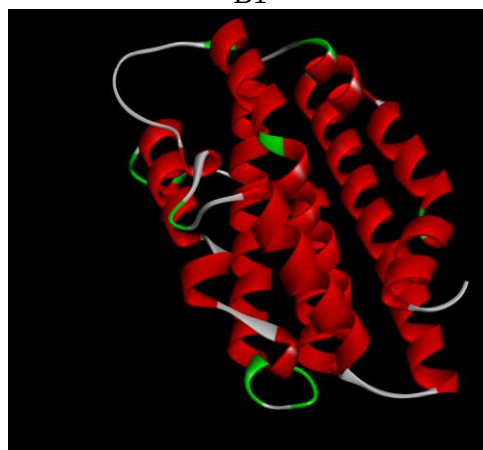


Tolsovitexiderivated galloyl

A2



B1



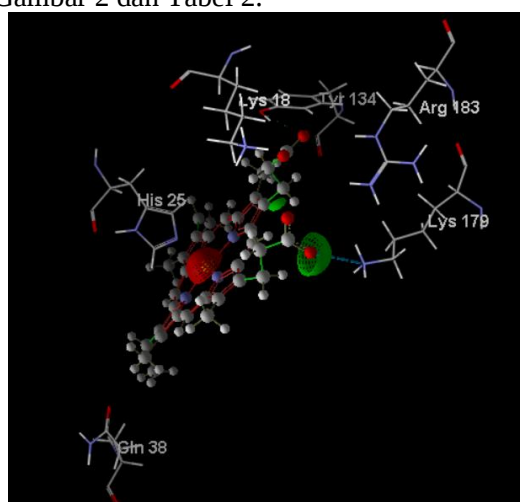
B2

Gambar 2. Konstituen senyawa uji dan Struktur kristal protein enzim HO-1. Senyawa uji dari daun salam (A1); Senyawa uji dari daun ketapang (A2); Sebelum preparasi (B1); dan Sesudah preparasi (B2)

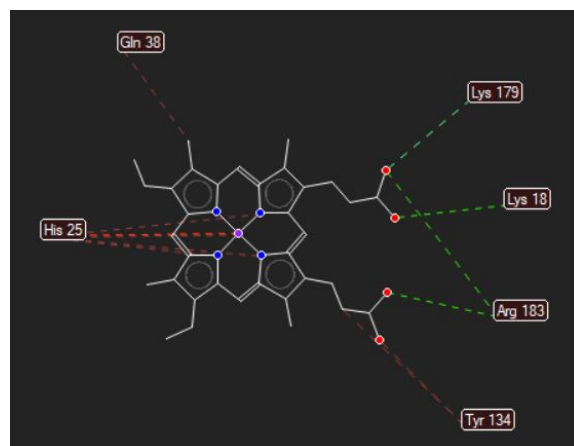
Validasi *docking* bertujuan untuk memastikan validitas metode ketika diterapkan pada senyawa uji. Validasi dilakukan dengan *re-docking* senyawa/ligan

alami atau *reference* yang terdapat pada struktur kristal protein hasil unduhan dengan parameter *center origin* X: 26,72 Y: 18,13 Z: -34,92; *radius*: 14 Å. Hasil disajikan pada

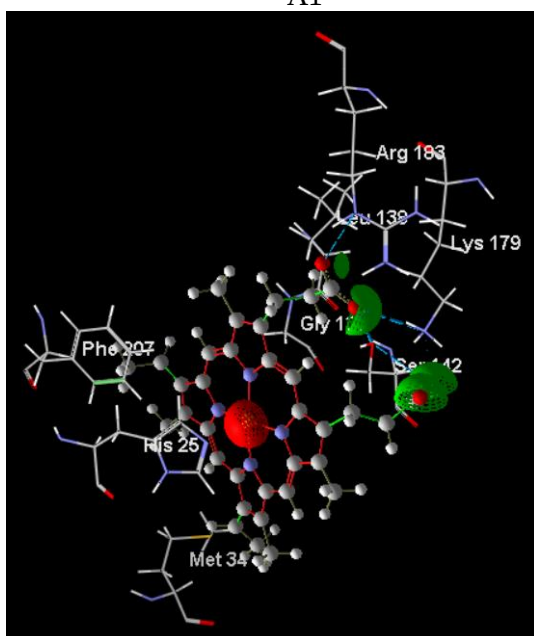
Gambar 2 dan Tabel 2.



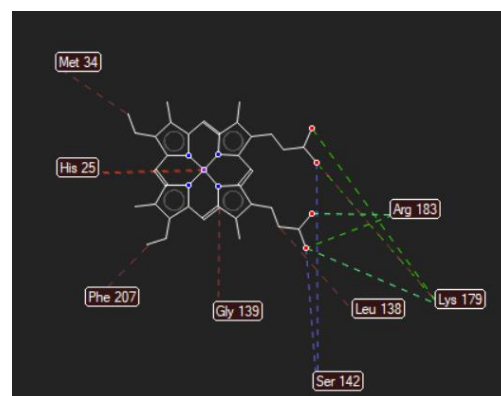
A1



A2



B1



B2

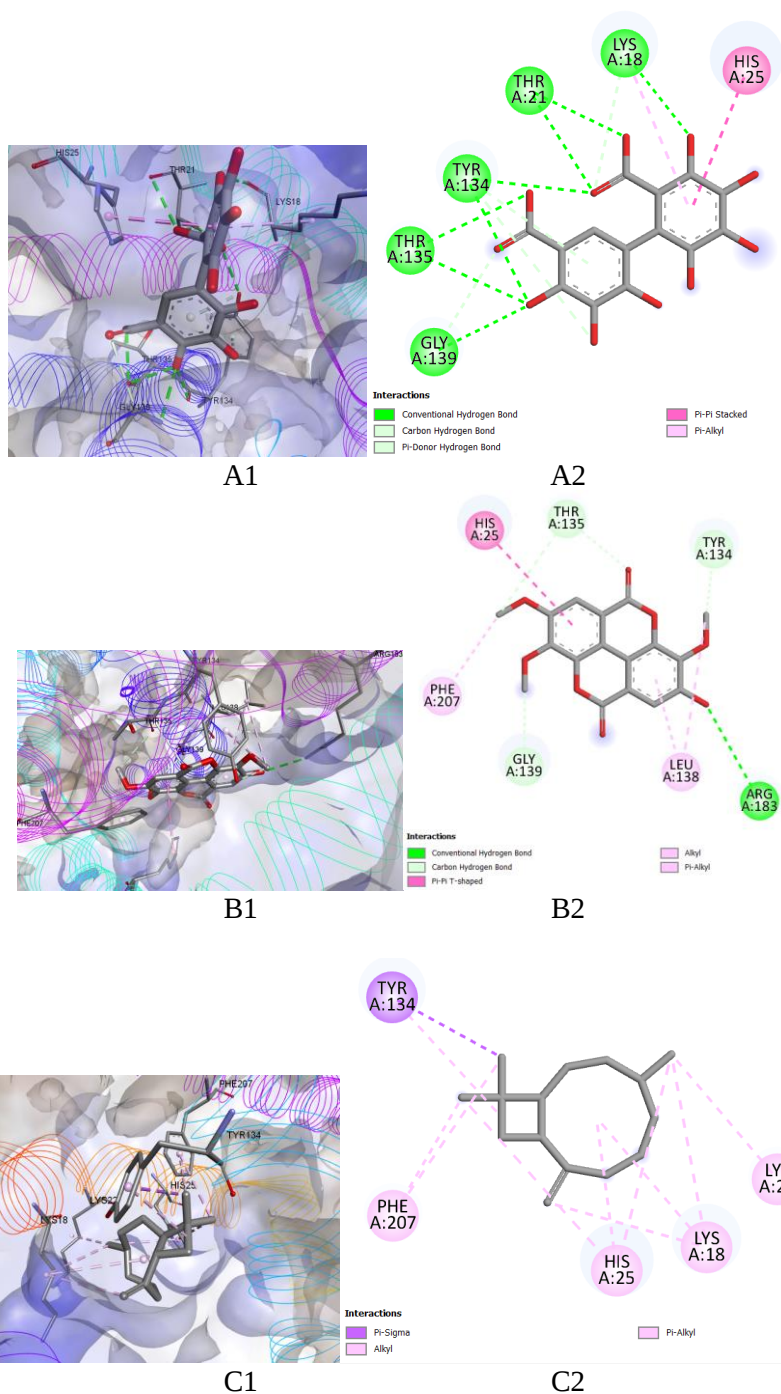
Gambar 3. Interaksi ligan dengan protein target. Interaksi ligan-protein ko-kristal (A1-A2).
Interaksi ligan-protein re-docking (B1-B2)

Tabel 2. Hasil re-docking

Senyawa/ ligan	RMSD	Rerank score	Ikatan hidrogen	Elektrostatik	Sterik
Co-kristal ligan	-	-114,9	Lys179	Lys179, Lys18, Arg183, His25	Gln38, His25, Tyr134
Re-docking	1,64	-147,8	Lys179, Ser142, Arg183	Lys 179, Arg183, His25	Met34, His25, Phe207, Gly139, Lue138, Lys179, Ser142, Arg183

Parameter yang diterapkan pada *docking* yang telah tervalidasi digunakan pada *docking* senyawa uji. Hasil *docking* senyawa uji terbaik dengan nilai skor *docking* terendah yakni -88,18 ditampilkan pada Tabel 3.

Adapun interaksi intermolekul yang terbentuk sebagian besar berupa ikatan sterik, hidrofobik, dan hydrogen disajikan pada Tabel 3 dan Gambar 4.



Gambar 4. Interaksi intermolekul (protein – senyawa uji). Interaksi senyawa 14 dengan HO-1 dalam 3D (A1); Interaksi senyawa 14 dengan HO-1 dalam 2D (A2); Interaksi senyawa 11 dengan HO-1 dalam 3D (B1); Interaksi senyawa 11 dengan HO-1 dalam 2D (B2); Interaksi senyawa 4 dengan HO-1 dalam 3D (C1); Interaksi senyawa 4 dengan HO-1 dalam 2D (C2)

Tabel 3. Hasil *docking* senyawa uji (3 terbaik)

Senyawa/ ligan	Rerank score	Tipe Ikatan		
		Ikatan hidrogen	Elektrostatik	Sterik
14	-88,18	Thr21, Thr134, Lys18, Thr135, Gly139	-	Thr21, Lys22, Lys18, Phe207, Leu138, Tyr134, Gly139, His25, Thr135
11	-79,20	Tyr134, Ser142, Arg183	-	Ser142, Arg, 183, Tyr134, Phe207, Thr135, Gly139
4	-72,50	-	-	Tyr134

Berdasarkan pengujian *in silico* menunjukkan satu senyawa konstituen (senyawa 14) pada tanaman ketapang memiliki nilai *docking* yang paling baik yakni -88,18 dan 2 senyawa pada tanaman salam yakni senyawa 11 dan 4. Senyawa 14 memberikan ikatan hydrogen dengan Jumlah terbanyak yakni 13 ikatan. Hal ini terjadi karena senyawa 14 memiliki gugus C=O dan O-H yang cukup banyak pula. Selain itu juga terdapat 2 ikatan hidrofobik (alkil dan pi-alkil) (Gambar 4 A1-A2) serta interaksi sterik pada beberapa asam amino (Tabel 3). Sementara itu pada senyawa 11 hanya terdapat 5 ikatan hydrogen, 4 ikatan hidrofobik, dan beberapa interaksi sterik. Senyawa 4 hanya membentuk ikatan hidrofobik dan interaksi sterik dengan protein enzim HO-1. Temuan ini sejalan dengan terori yang ada mengenai kontribusi ikatan intermolekul. Interaksi hidrofobik adalah kontributor utama stabilitas protein. Ikatan hydrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik[32]. Ikatan hidrofobik juga merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air di sekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hydrogen membentuk struktur *quasi-crystalline (icebergs)*[33], [34]. Oleh karena itu ikatan hidrofobik adalah penentu utama keseimbangan kompleks[32].

Ikatan hydrogen (ikatan-H) sangat sering diamati antara protein dan ligan. Pasangan pembawa proton (yang disebut donor ikatan hydrogen) dalam system biologis (protein/ reseptor) biasanya adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan tersebut mencapai kekuatan yang besar karena atom hydrogen dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, dimana kerapatan elektron atom hydrogen bergeser ke atom tetangga[35].

Ikatan hydrogen adalah suatu ikatan antara atom H dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet yang lengkap, seperti O, N, dan F. Kekuatan ikatan hydrogen bervariasi antara 1-10 kkal/mol, rata-rata 5 kkal/mol. Ikatan hydrogen pada umumnya terjadi pada senyawa yang mempunyai gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, NH...N,

OH...N, NH...F dan OH...F dan memiliki kekuatan yang berbeda[33], [34], [36], [37]. Ikatan antara O...H tergolong kategori tidak terlalu kuat[37]–[39]. Ikatan hydrogen dengan kategori kuat terjadi pada glisin 139 dengan residu N-H dengan gugus C=O dan O-H pada senyawa 14.

D. Simpulan

Ekstrak etanol daun ketapang memiliki aktivitas antioksidan *in vitro* lebih baik dibandingkan dengan ekstrak etanol daun salam. Pengujian *in silico* menunjukan konstituen senyawa pada daun salam dan daun ketapang dapat berikatan dengan protein enzim HO-1. Konstituen senyawa dari daun ketapang memiliki nilai *docking* paling baik (-88,18). Temuan ini dapat menjadi pertimbangan pemilihan metode dan pelarut pada tahap isolasi atau fraksinasi untuk mendapatkan senyawa 14, 11 dan 4.

Pendanaan

Penelitian ini didanai oleh LPPM Universitas Peradaban melalui Program Hibah Internal Penelitian Dasar

Pustaka

- [1] E. Simanjuntak and J. I. Setia Budi Pasar Tanjung Sari, "SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) DAN RADIKAL BEBAS," *JURNAL KEPERAWATAN DAN FISIOTERAPI (JKF)*, vol. 2, no. 2, pp. 124–129, Apr. 2020, doi: 10.35451/JKF.V2I2.342.
- [2] D. K. Risfianty and I. il Sanuriza, "Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L.) Tua Dan Muda Dengan Metode DPPH," *Jurnal Inovasi Pendidikan dan Sains*, vol. 2, no. 2, pp. 55–57, 2021, Accessed: Nov. 25, 2022. [Online]. Available: <http://ejournal.unwmataram.ac.id/JIPS/issue/view/103>
- [3] W. Bengal, "Free Radicals and Their Role in Different Clinical Conditions: An Overview," vol. 1, no. 3, pp. 185–192, 2010.
- [4] K. dan Sayuti and Y. Rina, *ALAMI dan SINTETIK*. Padang: Andalas University Press, 2015.
- [5] G. Martemucci, C. Costagliola, M. Mariano, L. D'andrea, P. Napolitano, and A. G. D'Alessandro, "Free Radical

- Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health,” *Oxygen*, vol. 2, no. 2, pp. 48–78, 2022, doi: 10.3390/oxygen2020006.
- [6] M. D. Hidayati, T. Ersam, K. Shimizu, and S. Fatmawati, “Antioxidant activity of *Syzygium polynthum* extracts,” *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 17, no. 1, pp. 49–53, 2017, doi: 10.22146/ijc.23545.
- [7] I. W. Kusuma *et al.*, “Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*,” *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, vol. 4, no. 1, pp. 75–79, 2011, doi: 10.1016/S2005-2901(11)60010-1.
- [8] A. Wilapangga and L. P. Sari, “Analisis Fitokimia Dan Antioksidan Metode Dpph Ekstrak,” *Ijobb*, vol. 2, 2018.
- [9] P. v Tampemawa, J. J. Pelealu, and F. E. F. Kandou, “UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* L.) TERHADAP BAKTERI *Bacillus amyloliquefaciens*,” *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, vol. 5, no. 1, pp. 308–320, 2016.
- [10] S. Wijaya *et al.*, “Studi pendahuluan : Korelasi Aktivitas Antikolesterol dengan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Preliminary Study : Correlation of Anti-cholesterol Activity with Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Bay leaf Leav,” *Journal of Pharmacy Sciene and Practice*, vol. 5, no. 1, pp. 100–111, 2018.
- [11] R. Islamiyati and N. S. Ika, “Uji Perbedaan Aktivitas Antioksidan Dengan Variasi Konsentrasi Pelarut Etanol 70% dan 96% Pada Ekstrak Etanol Daun Salam Menggunakan Metode Peredaman Radikal Bebas DPPH,” *Cendekia Journal of Pharmacy*, vol. 2, pp. 134–142, 2018.
- [12] B. Raphaël *et al.*, “Phytochemical study and antioxidant activities of *Terminalia catappa* L. and *Mitragyna ciliata* Aubrev and Pellegr medicinal plants of Gabon,” ~ 33 ~ *Journal of Medicinal Plants Studies*, vol. 7, no. 1, pp. 33–38, 2019.
- [13] A. M. Pisoschi and G. P. Negulescu, “Biochemistry and Analytical Biochemistry Methods for Total Antioxidant Activity Determination : A Review,” vol. 1, no. 1, pp. 1–10, 2011, doi: 10.4172/2161-1009.1000106.
- [14] İ. Gulcin, *Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview*, vol. 94, no. 3. 2020. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3.
- [15] P. Molyneux, “The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant,” *Songklanakarin Journal of Science and Technology (SJST)*, vol. 26, no. 2, pp. 211–219, Mar. 2004.
- [16] S. L. McGovern and B. K. Shoichet, “Information decay in molecular docking screens against holo, apo, and modeled conformations of enzymes,” *J Med Chem*, vol. 46, no. 14, pp. 2895–2907, Jul. 2003, doi: 10.1021/JM0300330/SUPPL_FILE/JM0300330_S.PDF.
- [17] J. Da Silva Costa *et al.*, “An In Silico Study of the Antioxidant Ability for Two Caffeine Analogs Using Molecular Docking and Quantum Chemical Methods,” *Molecules*, vol. 23, no. 11, Oct. 2018, doi: 10.3390/MOLECULES23112801.
- [18] S. K. Gabr, R. O. Bakr, E. S. Mostafa, A. M. El-Fishawy, and T. S. El-Alfy, “Antioxidant activity and molecular docking study of *Erythrina × neillii* polyphenolics,” *South African Journal of Botany*, vol. 121, pp. 470–477, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.SAJB.2018.12.011.
- [19] R. Pandey, M. Karmakar, and A. Pant, “Computational Prediction of Molecular Targets responsible for Antioxidant Activity of D-pinitol in *Caenorhabditis elegans*,” *International Journal of Computer Applications® (IJCA)*, vol. 1, no. NSAAILS, pp. 19–23, 2013.
- [20] M. Hasanah, B. Maharani, and E. Munarsih, “DAYA ANTIOKSIDAN EKSTRAK DAN FRAKSI DAUN KOPI ROBUSTA (*Coffea robusta*) TERHADAP PEREAKSI DPPH (2,2-difenil-1 pikrilhidrazil),” *IJPST*, vol. 4, no. 2, pp. 42–49, 2017.
- [21] E. P. Istyastono, *Rancangan Obat dan Penapisan Virtual Berbasis Struktur*. yogyakarta: Sanata Dharma University Press, 2018.
- [22] M. Khalil, M. Amin, and B. Lukiati, “Analisis Potensi Senyawa Repensol Sebagai Kandidat Inhibitor Replikasi Virus Hepatitis B Secara In Silico,” pp. 1–6,

- 2020.
- [23] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2," *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [24] A. Manna, M. D. Laksitorini, D. Hudiyantri, and P. Siahaan, "Molecular Docking of Interaction between ECadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns," *Journal of scientific and applied chemistry*, vol. 20, no. 1, pp. 30–36, 2017.
- [25] N. W. S. Agustini and A. H. Winarni, "KARAKTERISTIK DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN SABUN PADAT TRANSPARAN YANG DIPERKAYA DENGAN EKSTRAK KASAR KAROTENOID *Chlorella pyrenoidosa*," *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, vol. 12, no. 1, pp. 1–12, 2017, doi: 10.15578/jpbkp.v12i1.379.
- [26] I. W. Lestari, I. Isnaeni, W. D. Nurhasanah, and A. Imran, "Analisis Spektrum Absorbansi dan Fotoluminensi untuk Mempelajari Kandungan Nutrisi Buah Manggis (Analysis of Absorbance and Photoluminescence Spectra to Study the Nutrition Content of Mangosteen Fruit)," *Median : Jurnal Ilmu Eksakta*, vol. 11, pp. 34–42, 2019.
- [27] N. Z. W. Kiromah, S. Husein, and T. P. Rahayu, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) dengan Metode DPPH (2,2 Difenil-1-Pikrilhidrazil)," *Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 18, no. 1, pp. 60–67, 2021, [Online]. Available: <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>
- [28] A. Hamad, M. G. P. Mahardika, I. Yuliani, and D. Hartanti, "Chemical constituents and antimicrobial activities of essential oils of *Syzygium polyanthum* and *Syzygium aromaticum*," *Rasayan Journal of Chemistry*, vol. 10, no. 2, pp. 564–569, 2017, doi: 10.7324/RJC.2017.1021693.
- [29] M. D. Abdulrahman, "Review of Ethnopharmacology , Morpho - Anatomy , Biological Evaluation and Chemical Composition of *Syzygium polyanthum* (Walp) Wight.," vol. 9, no. 1, pp. 167–177, 2021.
- [30] T. Tukiran, A. P. Wardhana, N. Hidajati, and K. Shimizu, "Two Phenolic Compounds from Chloroform Fraction of *Syzygium Polycephalum* MIQ. Stem Bark (Myrtaceae)," *Molekul*, vol. 13, no. 1, p. 23, 2018, doi: 10.20884/1.jm.2018.13.1.393.
- [31] A. G. Terças *et al.*, "Phytochemical characterization of *Terminalia catappa* Linn. extracts and their antifungal activities against *Candida* spp," *Front Microbiol*, vol. 8, no. APR, p. 595, Apr. 2017, doi: 10.3389/FMICB.2017.00595/BIBTEX.
- [32] C. N. Pace *et al.*, "Contribution of Hydrophobic Interactions to Protein Stability," *J Mol Biol*, vol. 408, no. 3, p. 514, May 2011, doi: 10.1016/J.JMB.2011.02.053.
- [33] G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry Fifth Edition*, 5th Ed. New York, 2013. doi: 10.1016/0307-4412(76)90096-0.
- [34] Siswandono, *Medicinal Chemistry*, 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press, 2016.
- [35] G. Klebe, "Protein–Ligand Interactions as the Basis for Drug Action," *Drug Design*, pp. 61–88, 2013, doi: 10.1007/978-3-642-17907-5_4.
- [36] H.-Joachim. Böhm and G. Schneider, *Protein-ligand interactions from molecular recognition to drug design*. Wiley-VCH, 2003.
- [37] B. E. N Baker, "22.2. Hydrogen bonding in biological macromolecules," 2006.
- [38] S. K. Panigrahi and G. R. Desiraju, "Strong and weak hydrogen bonds in the protein–ligand interface," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 67, no. 1, pp. 128–141, Apr. 2007, doi: 10.1002/PROT.21253.
- [39] Y. Itoh *et al.*, "N⁺-C-H...O Hydrogen bonds in protein-ligand complexes," *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/S41598-018-36987-9.