

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Daun nipah *Nypa fruticans* Wurmb memiliki manfaat sebagai obat tradisional dan juga sebagai imunostimulan karena mengandung antioksidan (Tanbiyaskur et al., 2024). Pemanfaatan daun nipah sebagai antioksidan dapat dijadikan sebagai teh herbal imunomodulator (Nasution et al., 2023). Selain itu nipah juga digunakan sebagai masker gel *peel-off* karena kandungan antioksidannya yang mampu melawan radikal bebas yang dapat membahayakan kesehatan kulit (Alipha et al., 2019). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memberikan elektron yang dapat menghambat terjadinya reaksi oksidasi, dengan cara mengikat radikal bebas yang merupakan molekul yang sangat reaktif tanpa menjadi radikal bebas itu sendiri (Ilmiah et al., 2023). Antioksidan juga merupakan senyawa yang menghambat atau menunda reaksi oksidasi molekul melalui proses inisiasi atau propagasi reaksi oksidasi berantai (Maesaroh et al., 2018). Berdasarkan sumbernya, antioksidan terdiri dari antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan yang diproduksi oleh tubuh dapat menurun seiring dengan bertambahnya usia, sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh (Maesaroh et al., 2018). Salah satu sumber yang banyak dimanfaatkan adalah antioksidan alami, karena selain mudah diperoleh dari tumbuhan, antioksidan alami juga dinilai lebih aman. Selain itu, adanya kekhawatiran kemungkinan efek samping yang belum diketahui dari antioksidan sintetik menyebabkan antioksidan alami menjadi alternatif yang lebih dibutuhkan (Sayuti dan Rina, 2015).

Tubuh manusia menggunakan mekanisme pertahanan antioksidan untuk menetralkan kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Bajaj et al., 2024). Radikal bebas adalah senyawa dengan elektron tidak berpasangan di orbit terluarnya (Guija-Guerra dan Guija-Poma, 2023). Adanya elektron yang tidak berpasangan mengakibatkan senyawa tersebut sangat reaktif untuk mencari pasangannya. Radikal bebas bekerja dengan cara mengikat atau menyerang elektron dari molekul di sekitarnya (Leksono et al., 2018). Tubuh yang sehat secara normal dapat menghasilkan radikal bebas sebagai hasil dari kerja metabolisme (Winata dan Putri, 2019). Sisa metabolisme tersebut disebut *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pada umumnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) radikal bebas dihasilkan secara endogen oleh produk metabolisme aerob intraseluler alami didalam mitokondria. Faktor eksogen seperti asap rokok, polusi, sinar ultra violet, ozon, alkohol, logam berat, obat-obat kimia, limbah industri, radiasi dan makanan seperti daging asap serta makanan yang digoreng dengan minyak bekas (Prasetyaningsih, 2023). Radikal bebas berlebih dapat menyerang apa saja terutama yang rentan seperti lipid, protein dan berimplikasi pada timbulnya berbagai penyakit degeneratif. Oleh karena itu pembentukan radikal bebas harus dihalangi atau dihindari dengan antioksidan (Sayarifuddin, 2023).

Tumbuhan *Nypa fruticans* Wurmb merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat karena kandungan senyawa aktif yang dimilikinya, termasuk antioksidan (Wijayanti et al., 2022). Tumbuhan ini termasuk dalam famili Arecaceae (palem), dan subfamili Nypoideae (Wu et al., 2024). *Nypa fruticans* Wurmb umumnya dikenal sebagai Nipah dan terutama ditemukan di daerah tropis

termasuk sebagian besar Asia Tenggara (Nugroho et al., 2020). Di Indonesia, luas hutan nipah alami mencapai 4.237.000 hektar (Zakyani et al., 2023). Pemanfaatan dari hutan nipah secara tradisional sudah sejak lama dilakukan oleh masyarakat pedesaan yang ada di Indonesia (Soendjoto, 2019). Hampir seluruh bagian pohon nipah dapat dimanfaatkan oleh masyarakat, baik untuk kebutuhan rumah tangga hingga untuk nilai ekonomis (Megawati et al., 2022), misalnya pemanfaatan daun nipah sebagai atap, kandang ternak atau gubuk di kebun. Manfaat lain dari tanaman ini yaitu hasil fermentasi nira nipah dapat dijadikan gula merah (Febriadi dan Saeni, 2018).

Berdasarkan hasil skrining fitokimia ekstrak daun nipah mengandung senyawa flavonoid, saponin, terpenoid, tannin dan fenol (Yulianto dan Setiyabudi, 2023). Keberadaan senyawa fenolik dan flavonoid dalam sampel ini menunjukkan bahwa daun nipah memiliki potensi sebagai antioksidan (Lourenço et al., 2019). Selain itu terpenoid merupakan metabolit sekunder tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Tanaman yang mengandung flavonoid dan terpenoid berpotensi untuk digunakan sebagai sumber antioksidan alami (Azalia et al., 2023). Berdasarkan penelitian Gazali et al., (2019) ekstrak metanol daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb, menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 9,31 µg/mL dan diklasifikasikan sebagai antioksidan dengan kategori yang sangat kuat. Namun, untuk menguji potensi senyawa antioksidan lebih mendalam maka penelitian ini dilakukan dengan pendekatan yang komprehensif, yaitu dengan mengidentifikasi senyawa aktif menggunakan analisis GC-MS, kemudian dilanjutkan dengan analisis *in silico* melalui molecular docking dan uji Lipinski untuk mengevaluasi potensi senyawa.

Metode yang dapat digunakan dalam menentukan aktivitas antioksidan dan IC₅₀ adalah metode DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl). DPPH digunakan untuk mengetahui aktivitas antioksidan melalui kemampuannya dalam menangkap radikal bebas. Aktivitas antioksidan diukur berdasarkan transfer elektron yang dilakukan oleh antioksidan (Wulansari, 2018). Uji *In silico* pada antioksidan dilakukan dengan *molecular docking* menjadi alat penting untuk mempelajari interaksi reseptor ligan enzim yang berhubungan dengan aktivitas antioksidan. Teknik ini akan menunjukkan kemungkinan wilayah reseptor mana tempat aktivitas terjadi, residu asam amino apa yang terlibat dalam interaksi dan atom apa yang secara langsung berinteraksi dengan ligan (Gupta et al., 2018). Docking adalah metode komputasi yang dapat memprediksi interaksi ikatan antar molekul, yang akan menghasilkan nilai yang dapat menggambarkan energi total ikatan antara protein dengan ligan.

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai “Eksplorasi Potensi Antioksidan Ekstrak Daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb: Kombinasi Analisis Eksperimental dan Simulasi *In Silico*”.

1.2 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis aktivitas kandungan antioksidan ekstrak daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb secara eksperimental.
2. Menganalisis aktivitas senyawa ekstrak daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb terhadap protein reseptor KEAP 1 sebagai penghambat interaksi KEAP1-Nrf2 untuk meningkatkan aktivitas antioksidan endogen melalui simulasi *in silico*.

1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang kandungan antioksidan ekstrak daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb.

1.4 Teori

1.4.1 Morfologi dan Klasifikasi Tanaman daun Nipah *Nypa fruticans*

Tumbuhan nipah *Nypa fruticans* Thunb Wurmb merupakan salah satu famili Arecaceae (palem), dan subfamili Nypoideae (Iswari, 2023). *Nypa fruticans* Wurmb atau nipah adalah tanaman palem yang termasuk komoditas mangrove, ditemukan di sepanjang muara sungai tropis dan subtropis (Zakyani et al., 2023). Oleh karena itu, tumbuhan ini pun memiliki berbagai nama lokal yang berbeda-beda di setiap daerah, seperti *poothada* (Andaman Islands); *rola*, *ki-bano*, *tacannapoon* (Australia); *golpata*, *nipa palm* (Bangladesh); *dani* (Myanmar); *shui ye* (China); *gabna gulag*, *nipumu* (India); *nipa* (Malaysia); *chickenatangh*, *ayangmbakara* (Nigeria); *biri -biri* (Papua New Guinea); *anipa*, *pinok*, *tata*, *pinóg*, *sasa*, *saga*, *nipa*, *lasá*, *pauid*, *pawid* (Philippines); *attap palm* (Singapore); *gim-pol* (Sri Lanka); *chaak*, *lukchaak*, *atta* (Thai); *dùr nước*, *dùr lá* (Vietnam) atau biasa disebut tanaman nipa (Baja-Lapis et al., 2004; Lim 2011; GRIN 2017; Nugroho et al., 2020). Tumbuhan ini juga dikenal dengan banyak nama lain seperti *daon*, *daonan* (Sd., Bms.). *buyuk* (Jv., Bali), *bhunyak* (Md.), *bobo* (Menado, Ternate, Tidore), *boboro* (Halmahera), *palean*, *palenei*, *pelene*, *pulene*, *puleanu*, *pulenu*, *puleno*, *pureno*, *parinan*, *parenga* (Seram, Ambon dan sekitarnya). *Nypa Fructicans* adalah satu-satunya spesies dalam marga *Nypa* dan merupakan satu-satunya jenis palma yang tumbuh di kawasan mangrove. Fosil serbuk sari dari palma ini diperkirakan berasal sekitar 70 juta tahun yang lalu (Soendjoto, 2019).

Pohon nipah *Nypa fruticans* Wurmb menjalar di tanah, membentuk rimpang yang terendam oleh lumpur. Hanya bagian roset daunnya yang tampak di permukaan tanah, sehingga tumbuhan nipah terlihat seperti tidak memiliki batang. Akar serabutnya bisa mencapai panjang hingga 13 meter. Karena akar nipah terletak dalam lumpur yang labil, rumpun nipah dapat dengan mudah dihanyutkan oleh air menuju laut. Dari rimpangnya muncul daun-daun majemuk menyirip khas palma, tegak atau hampir tegak, menjulang hingga 9 m di atas tanah. Tangkai daun panjangnya sekitar 1 hingga 1,5 meter, dengan permukaan daun yang mengkilap, keras, berwarna hijau pada daun muda dan berubah menjadi cokelat atau cokelat tua seiring bertambahnya usia. Bagian dalam tangkai daun lembut seperti gabus. Anak daun berbentuk pita memanjang dan meruncing di bagian ujung, memiliki tulang daun yang di sebut lidi. Panjang anak daun dapat mencapai 100 cm dan lebar daun 4-7 cm. Daun nipah tua berwarna hijau, sedangkan daunnya yang masih muda berwarna kuning, menyerupai janur kelapa (Soendjoto, 2019).

Bunga majemuk nipah tumbuh di ketiak daun dan berumah satu, di mana bunga betina berada di ujung dan membentuk bola, sementara bunga jantan tersusun dalam malai mirip untaian. Bunga jantan ini berwarna merah, jingga, atau kuning dan tumbuh pada cabang yang lebih rendah, dengan setiap untaian memiliki 4-5 bulir yang masing-masing panjangnya mencapai 5 cm. Bunga jantan nipah dilindungi oleh seludang, bagian yang mengandung serbuk sari terlihat menonjol. Bunga betina berbentuk bulat dan sedikit bengkok ke samping. Panjang tangkai bunga mencapai 100-170 cm dan tandan bunga inilah yang disadap untuk diambil niranya setelah empat hingga lima bulan sejak

bunganya muncul. Buah nipah merupakan tipe buah batu, berbentuk bulat telur terbalik dan pipih dengan rusuk 2-3, berwarna coklat kemerahan, berukuran sekitar 11 x 13 cm, dan tersusun rapat membentuk bola diameter sekitar 30 cm. Struktur buah ini mirip dengan kelapa, memiliki eksokarp halus, mesokarp berserat, dan endokarp keras. Biji berada di dalam tempurung, berukuran panjang antara 8-13 cm, berbentuk kerucut. Setiap tandan buah dapat memiliki 30-50 butir (Soendjoto, 2019).



Gambar 1. *Nypa Fruticans* Wurm
Sumber: Iswari, (2023).

Sistematika tumbuhan Nipah menurut Tjitrosoepomo (2005), sebagai berikut:

Regnum	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Monocotiledoneae
Ordo	: Arecales
Famili	: Arecaceae
Genus	: <i>Nypa</i>
Spesies	: <i>Nypa fruticans</i> Wurm

1.4.2 Kandungan Senyawa dan Manfaat Tanaman daun Nipah *Nypa fruticans*

Tumbuhan nipah *Nypa fruticans* adalah tumbuhan mangrove berbentuk palma yang mampu menghasilkan berbagai metabolit sekunder dengan berbagai sifat dan aktivitas biologis (Zakyani et al., 2023). Berdasarkan hasil analisis proksimat, daun nipah tua mengandung 14,23% protein, 2,33% lemak, 49,99% karbohidrat, 12,88% kadar abu, dan 20,58% serat kasar. Kandungan energinya tercatat sebesar 3065,49 kcal/g (Mukti et al., 2020). Setidaknya ada 25 senyawa kimia terdeteksi pada nipah. Senyawa kimia tersebut terdiri dari turunan asam lemak, terpenoid, turunan karotenoid, benzenoid, dan beberapa senyawa yang belum diketahui (Zakyani et al., 2023). Menurut Yulianto dan Setiyabudi (2023), hasil skrining fitokimia ekstrak daun nipah mengandung senyawa flavonoid, saponin, terpenoid, tannin dan fenol. Keberadaan senyawa fenolik dan flavonoid dalam sampel ini menunjukkan bahwa daun nipah memiliki potensi sebagai antioksidan (Lourenço et al., 2019). Selain itu terpenoid merupakan metabolit sekunder tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Tanaman yang mengandung flavonoid dan terpenoid berpotensi digunakan sebagai sumber antioksidan alami (Azalia et al., 2023).

Potensi tumbuhan nipah di Indonesia sangatlah besar. Nipah, sebagai jenis tumbuhan mangrove, telah dimanfaatkan secara tradisional sejak zaman dahulu untuk berbagai keperluan, baik pangan maupun non-pangan. Pangan fungsional yang

dikembangkan dari nipah sangat beraneka ragam. Buah nipah dapat dijadikan sebagai minuman sari buah dan daun nipah dapat dijadikan minuman teh dan minuman siap saji. Selain minuman, buah nipah dapat dijadikan tepung dan dikembangkan berbagai macam jenis makanan turunannya, seperti biscuit atau crackers (Khairi et al., 2020). Masyarakat Asia Tenggara memanfaatkan sebagian hasil penyadapan nira nipah untuk membuat cuka tradisional (Cheablam dan Chanklap 2020). Daun nipah dimanfaatkan sebagai teh herbal imunomodulator, pada uji angka kapang khamir, teh memiliki hasil 137-297 dengan rentang 102-104 koloni/g. Hasil tersebut telah sesuai dengan peraturan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Nasution et al., 2023).

Dalam bidang kesehatan, masyarakat sudah lama memanfaatkan nipah untuk diolah menjadi berbagai obat tradisional. Hal ini juga didukung oleh pernyataan Gazali dan Nufus (2019), yang menyatakan bahwa mangrove, termasuk nipah, merupakan tumbuhan yang memiliki berjuta manfaat, yang dapat diolah menjadi berbagai macam penunjang kebutuhan hidup masyarakat pesisir. Hampir seluruh bagian tanaman nipah dapat diolah dan dimanfaatkan lebih lanjut dalam pengobatan herbal. Di Filipina, rebusan daun nipah segar digunakan sebagai losion untuk bisul. Daun nipah segar banyak digunakan untuk mengobati tukak dalam bentuk kataplasma atau losion. Sementara itu, di Indonesia, masyarakat pesisir Banyuasin, Sumatera Selatan, mengolah nipah sebagai obat sakit perut, kencing manis, dan obat penurun panas. Hal serupa juga dapat ditemukan di Aceh, di mana masyarakat memanfaatkan sebagai obat sariawan dan sakit gigi. Sementara itu, masyarakat Kalimantan memanfaatkan nipah sebagai obat sakit gigi dan gusi. Abu daun nipah dan akar nipah sebagai obat sakit gigi dan sakit kepala. (Nugroho et al., 2020). Secara tradisional, daun, batang, dan akar nipah digunakan untuk mengobati asma, kusta, TBC, sakit tenggorokan, penyakit hati, gigitan ular, sebagai pereda nyeri, dan dapat juga digunakan sebagai obat penenang (Nugroho et al., 2020). Daun nipah memiliki manfaat sebagai obat tradisional dan juga sebagai imunostimulan karena mengandung antioksidan dan mengandung bahan aktif yang bermanfaat untuk menghambat penyakit yang disebabkan oleh bakteri (Tanbiyaskur et al., 2024). Ekstrak metanol ranting dan daun tanaman nipah memiliki aktivitas antidiabetik dan analgesik. Ekstrak daun nipah dapat menstimulasi fungsi residual sel pankreas, menghasilkan efek antihiperlikemik melalui mekanisme ekstrapankreas, dan meningkatkan penggunaan glukosa perifer (Nugroho et al., 2020). Nipah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antioksidan, antiradang, antibakteri, antidiabetik, dan analgesik. Obat herbal tradisional tanaman ini tidak memiliki efek samping, toksisitas, dan khasiat serta keamanan yang lebih tinggi (Nugroho et al., 2020).

Dalam bidang ekonomi, nipah merupakan tanaman palma yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat pesisir karena memiliki banyak manfaat. Bagian tanaman nipah yang dapat dimanfaatkan oleh masyarakat Kalimantan Barat, Indonesia, terdiri dari daun, pucuk, tulang daun, buah, dan mayang (bunga yang belum mekar) (Suparto et al., 2019; Nugroho., 2020). Nipah digunakan sebagai atap rumah, kandang ternak, atau gubuk di kebun, kebun, sapu lidi, kerajinan tangan, alat penangkap ikan, sebagai sumber makanan dan minuman, hingga sumber bahan bakar energi terbarukan (Nugroho., 2020). Masyarakat Dusun Suka Maju, Desa Sungai Sepeti, memanfaatkan bagian tanaman nipah untuk menghasilkan kerajinan tangan bernilai seni, terutama melalui anyaman yang dibuat dari pucuk daun nipah. Pemanfaatan pucuk daun nipah ini menghasilkan berbagai jenis karya seni, seperti tikar dan bakul (Suparto et al., 2019).

1.4.3 Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang dapat menghambat atau mencegah kerusakan sel akibat oksidasi dari radikal bebas (Maitulung et al., 2022). Antioksidan adalah senyawa dengan struktur molekul yang mampu menyumbangkan elektron secara bebas kepada radikal bebas, sehingga dapat memutuskan reaksi berantai radikal tersebut. Sebagai inhibitor, antioksidan berfungsi mencegah terjadinya reaksi antara radikal bebas dan molekul targetnya (Nurkhasanah et al., 2023). Antioksidan berperan dalam mengatasi atau menetralkan radikal bebas, sehingga diharapkan pemberian antioksidan dapat mencegah kerusakan tubuh dan mencegah munculnya penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, gangguan neurodegeneratif, serta kanker (Fatmawati et al., 2023). Antioksidan didefinisikan sebagai zat apa pun yang dapat mencegah, mengurangi, atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan ROS dalam biomolekul tubuh. Antioksidan dalam tubuh manusia dikelompokkan menjadi endogen dan eksogen. Antioksidan endogen dapat berupa enzim seperti *superoksida dismutase* (SOD), katalase (CAT), *glutathione peroksidase* (GPx), atau non-enzimatik seperti *glutathione*, *L-arginine*, asam lemak, dll. Antioksidan eksogen tidak dapat diproduksi oleh tubuh manusia. Antioksidan eksogen terbagi menjadi dua yaitu antioksidan sintetis dan antioksidan alami. Contoh antioksidan sintetis adalah *butylated hydroxyanisole* (BHA), *butylated hydroxytoluene* (BHT), *propyl gallate* (PG) dan *tert-butyl- hydroquinone* (TBHQ) (Ilmiah et al., 2022). Contoh antioksidan alami yaitu flavonoid dan terpenoid yang terdapat pada tumbuhan (Azalia et al., 2023). Selain itu mikroelemen (Se, Cu, Zn, Mn) (Martemucci et al., 2022). Berdasarkan proses perlawanannya terhadap radikal bebas antioksidan terbagi menjadi antioksidan pencegahan dan antioksidan pemecah rantai. Antioksidan pencegahan merupakan antioksidan yang mencegah proses awal pembentukan radikal bebas yang tergolong antioksidan pencegahan, antara lain, ialah CAT dan peroksidase lain, seperti GPx. Adapun antioksidan pemecah rantai dapat mengganggu proses propagasi reaksi rantai radikal bebas sehingga pembentukan radikal bebas baru dapat dicegah. Antioksidan pemecah rantai berupa SOD dan vitamin E (Sunarti, 2021).

Berdasarkan cara kerjanya antioksidan dikelompokkan menjadi (Nurkhasana et al., 2023):

a) Antioksidan Primer

Antioksidan jenis ini berfungsi untuk menghambat pembentukan radikal bebas baru pada tahap propagasi, dengan cara memutuskan reaksi berantai dan menstabilkan radikal bebas yang terbentuk. Contoh dari kelompok antioksidan ini antara lain adalah enzim superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase (GPx).

b) Antioksidan Sekunder

Diartikan sebagai antioksidan yang mampu menghambat terjadinya reaksi berantai karena mampu menangkap senyawa radikal bebas. Contoh dari antioksidan jenis ini antara lain beta-karoten, vitamin E, dan vitamin C. Vitamin C berfungsi untuk mencegah kerusakan sel, membantu proses perbaikan jaringan yang rusak, serta mendukung pembentukan kolagen. Sementara itu, vitamin E memiliki peran dalam mengurangi inflamasi dan memperkuat sistem pertahanan tubuh.

c) Antioksidan Tersier

Antioksidan repair enzyme yaitu antioksidan yang membenahi kerusakan sel serta jaringan karena keberadaan radikal bebas dalam tubuh. Contoh antioksidan tersebut adalah metionin sulfosida reduktase, DNA repair enzyme, protcase, transferase dan lipase merupakan beberapa contoh antioksidan tersier sebagai repair enzyme yang telah ditemukan selama ini.

Tidak semua senyawa antioksidan mampu berfungsi secara optimal secara individu. Sebagai contoh, vitamin C dan vitamin E memerlukan kerja sama untuk menghasilkan efek perlindungan yang efektif, suatu interaksi yang dikenal sebagai *antioxidant defence network* atau jaringan pertahanan antioksidan. Oleh karena itu, semakin beragam jenis antioksidan yang dikonsumsi, maka semakin besar pula potensi sinergi yang terbentuk dalam tubuh, sehingga manfaat yang diberikan menjadi lebih maksimal. Melalui berbagai mekanisme antioksidan dapat memberikan sejumlah manfaat penting, seperti mencegah penyakit degeneratif, memperlambat proses penuaan dini, meningkatkan daya tahan tubuh, melindungi sistem saraf, serta menjaga kesehatan mata (Nurkhasanah et al., 2023).

1.4.4 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah zat aktif yang biasanya mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, sangat tidak stabil dan sangat reaktif dengan molekul biologis lainnya (Zhu et al., 2023). Radikal bebas memiliki karakteristik sangat reaktif, yang membuatnya cenderung cepat bereaksi dengan molekul di sekitarnya untuk mengambil elektron. Radikal bebas ini bisa bersifat baik atau buruk, tergantung pada keseimbangannya dengan antioksidan dalam tubuh. Ketidakseimbangan radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif, yang pada akhirnya dapat mengganggu fungsi organ dan memicu penyakit. Radikal bebas yang berlebihan dapat merusak jaringan tubuh yang normal. Dalam jumlah besar, radikal bebas dapat mengganggu sintesis DNA, merusak pembuluh darah, lapisan lipid pada dinding sel, menghambat produksi prostaglandin, serta merusak sel dan menurunkan kemampuan sel beradaptasi dengan lingkungan. Efek merusak radikal bebas lebih kuat dibandingkan oksidan non-radikal. Karena sifatnya yang sangat reaktif, radikal bebas tidak stabil dan memiliki umur yang sangat singkat sehingga sulit dideteksi secara langsung. Meskipun umumnya radikal bebas memiliki reaktivitas tinggi dan masa hidup pendek, ada beberapa jenis radikal bebas yang lebih stabil. Reaktivitas tinggi radikal bebas disebabkan kecenderungannya untuk menarik elektron dan kemampuannya mengubah molekul lain menjadi radikal dalam reaksi berantai. Sebenarnya, beberapa proses fisiologis dalam tubuh membutuhkan radikal bebas, terutama dalam transportasi elektron. Dalam kadar normal, radikal bebas berperan penting dalam mendukung pertumbuhan sel dan membantu sel darah putih melawan zat asing, seperti kuman, dengan cara menghancurkannya melalui fagositosis (Nurkhasanah et al., 2023).

Sumber radikal bebas dapat berasal dari dalam tubuh (endogen) atau dari luar tubuh (eksogen). Sumber endogen dihasilkan selama metabolisme normal dan melibatkan berbagai organel sel, seperti mitokondria, peroksisom, dan retikulum endoplasma, serta beragam aktivitas enzim, metabolisme asam lemak, dan sel fagosit. Sumber eksogen meliputi paparan radiasi seperti sinar-X, sinar-γ, dan sinar ultraviolet A, serta cahaya tampak dengan keberadaan sensitizer, bahan kimia seperti logam berat

atau logam transisi (misalnya, Cd, Hg, Pb, As, ion logam seperti Fe^{2+} dan Cu^+), serta zat-zat lain seperti HONOO, ozon, N_2O_2 , deoksison, ketamin, H_2O_2 , HOCl, dan HOBr. Selain itu, radikal bebas eksogen dapat dihasilkan melalui proses memasak (misalnya, daging asap dan minyak goreng bekas), suhu tinggi, polutan lingkungan (seperti hidrokarbon aromatik, pestisida, bifenil poliklorinasi, dioksin, dan lainnya), infeksi mikroba, serta penggunaan obat-obatan dan metabolitnya (Martemucci et al., 2022).

1.4.5 Metode Ekstraksi

Ekstraksi tanaman obat adalah proses memisahkan bahan tanaman aktif atau metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, terpen, saponin, steroid, dan glikosida dari bahan inert atau tidak aktif, menggunakan prosedur ekstraksi pelarut dan standar yang sesuai. Prosedur ekstraksi ditarik oleh pelarut sehingga zat aktif larut dalam pelarut. Metode dasar ekstraksi adalah infudasi, maserasi, perkolasi, soxhletasi. Pemilihan metode ekstraksi dapat bergantung pada sifat bahan tanaman, pelarut yang digunakan, pH pelarut, suhu, dan rasio pelarut terhadap sampel (Abubakar dan Haque, 2020). Proses ekstraksi bertujuan untuk memisahkan metabolit tanaman yang larut, meninggalkan bagian yang tidak larut, yang dikenal sebagai residu. Produk yang diperoleh adalah campuran metabolit yang relatif kompleks, baik dalam keadaan cair atau semipadat atau dalam bentuk bubuk kering (Alejandra et al., 2023).

Dalam melakukan ekstraksi terhadap simplisia sebaiknya digunakan simplisia yang segar, namun karena berbagai keterbatasan, simplisia sering kali dikeringkan terlebih dahulu. Pengeringan ini perlu dilakukan secepat mungkin, menggunakan suhu yang tidak terlalu tinggi serta menghindari paparan langsung sinar matahari. Salah satu metode yang sering digunakan adalah pengeringan dengan aliran udara. Setelah kering, simplisia dapat disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dan tidak dalam jangka waktu yang lama untuk mencegah kerusakan akibat hama atau kutu yang bisa merusak kandungan kimia di dalamnya. Pengecilan ukuran diperlukan agar proses ekstraksi berjalan cepat. Ekstraksi akan semakin baik apabila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan pelarut semakin luas. Dengan demikian, semakin halus serbuk simplisia maka akan semakin baik hasil ekstraksi yang didapatkan (Noor, 2021).

Metode ekstraksi dapat diklasifikasikan berdasarkan ada atau tidaknya proses pemanasan, sehingga terbagi menjadi metode ekstraksi dingin dan panas. Ekstraksi dingin dilakukan tanpa pemanasan guna mencegah degradasi senyawa yang terkandung dalam sampel. Sementara itu, ekstraksi dengan pemanasan bertujuan untuk mempercepat proses ekstraksi (Noor, 2021). Metode ekstraksi dibedakan berdasarkan ada atau tidaknya proses pemanasan, sehingga terbagi menjadi metode ekstraksi dingin dan panas. Ekstraksi dingin dilakukan tanpa pemanasan untuk menghindari kerusakan senyawa. Sementara itu, ekstraksi dengan pemanasan bertujuan untuk mempercepat proses ekstraksi. (Noor, 2021). Metode cara dingin contohnya yaitu: maserasi, maserasi kinetik dan perkolasi. Metode ekstraksi cara panas seperti: refluks, sokletasi, digesti, infudasi dan dekokta. Metode ekstraksi konvensional, termasuk maserasi, perkolasi, dan ekstraksi refluks, biasanya menggunakan pelarut organik dan memerlukan pelarut dalam jumlah besar serta waktu ekstraksi yang lama (Zhang et al., 2018).

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan

menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dengan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel (Fernanda, 2019). Proses maserasi terutama menekankan pentingnya waktu kontak yang memadai antara pelarut dan bahan yang diekstraksi untuk mengoptimalkan proses difusi. Dinding dan membran sel akan mengalami kerusakan akibat perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel, sehingga metabolit sekunder dalam sitoplasma dapat larut dalam pelarut organik. Larutan dengan konsentrasi tinggi terdorong keluar dan digantikan oleh pelarut dengan konsentrasi rendah. Proses ini berulang hingga tercapai keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel (Goyal et al., 2021).

1.4.6 GCMS

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) adalah teknik yang menggabungkan kromatografi gas dengan spektrometri massa. Kromatografi gas digunakan untuk memisahkan senyawa yang bersifat volatil atau mudah menguap pada kondisi vakum tinggi dan tekanan rendah saat dipanaskan. Sementara spektrometri massa berfungsi untuk mengidentifikasi rumus molekul, massa molekul, serta menghasilkan ion bermuatan (Hotmian., 2021). GC-MS dapat mendeteksi konsentrasi di bawah 1 µg/L dengan jangka proses yang relatif pendek. Senyawa tersebut dapat dianalisis GC-MS dengan syarat yaitu suatu senyawa memperlihatkan karakteristik yang mudah menguap, sedangkan untuk senyawa yang bersifat sulit menguap harus dilakukan derivatisasi sebelum dilakukan analisis GC-MS (Darmapatni et al., 2016; Nuriah et al., 2023).

Prinsip dasar dari spektrofotometri massa adalah untuk menghasilkan ion baik dari senyawa anorganik atau organik. Proses ini memungkinkan pemisahan ion-ion suatu senyawa berdasarkan *mass-to-charge* (m/z) dan mendeteksinya secara kualitatif dan kuantitatif dengan m/z dari masing-masing senyawa dan kelimpahannya. Keunggulan metode GC-MS meliputi efisiensi tinggi, resolusi yang sangat baik sehingga mampu menganalisis partikel-partikel kecil. Aliran gas dikendalikan dengan sangat terkontrol dan memiliki kecepatan yang stabil. Proses analisis berlangsung cepat, biasanya hanya memakan waktu beberapa menit. Metode ini juga tidak merusak sampel, memiliki sensitivitas tinggi, mampu memisahkan senyawa yang tercampur, serta dapat menganalisis senyawa dalam kadar atau konsentrasi yang sangat rendah (Candraningrat et al., 2021).

1.4.7 Metode DPPH (2,2-Diphenyl- 1-Picrylhydrazyl)

DPPH adalah radikal bebas yang stabil dan digunakan untuk mengevaluasi peredaman radikal bebas pada bahan alam. Prinsip reaksi metode ini adalah DPPH akan tereduksi oleh proses donasi hidrogen atau elektron sehingga warnanya akan berubah dari violet ke kuning dengan perubahan intensitas warna yang sebanding jumlah donasi elektron yang diikuti dengan penurunan absorbansi DPPH (Dewi dan Santi, 2019). Uji DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) berperan sebagai radikal bebas yang mengandung senyawa nitrogen yang tidak stabil dan berwarna ungu gelap. Setelah bereaksi dengan senyawa antioksidan, DPPH tersebut tereduksi dan warna akan berubah menjadi kuning. Perubahan warna tersebut akan diukur dengan spektrofotometer, penurunan intensitas warna yang terjadi disebabkan oleh kekurangan ikatan rangkap terkongjugasi pada

DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) hal ini terjadi apabila adanya penangkapan satu elektron oleh zat antioksidan, menyebabkan tidak adanya kesempatan elektron tersebut untuk beresonansi. Nilai absorbansi DPPH menggunakan spektrofotografi UV-VIS pada panjang gelombang maksimumnya yaitu 515-520 nm (Soedarini dan Nugrahedhi, 2019). Metode DPPH merupakan metode yang sederhana, cepat dan mudah untuk penapisan aktivitas penangkap radikal bebas, metode ini terbukti akurat dan praktis, tidak membutuhkan banyak reagen yang akan digunakan (Masrifah et al., 2017; Devitria et al., 2020). Interpretasi hasil pengujian antioksidan dengan metode DPPH dilakukan dengan variabel kapasitas antioksidan dan presentase penghambat. Kapasitas penghambat dihitung berdasarkan nilai *Inhibitor Concentration* (IC_{50}), yaitu konsentrasi senyawa antioksidan yang memberi penghambatan sebesar 50%. Nilai IC_{50} berbanding terbalik dengan kapasitas antioksidan, artinya semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin tinggi kapasitas antioksidan sampel tersebut (Susanto, 2019). Suatu senyawa antioksidan dikatakan sebagai antioksidan yang sangat kuat apabila nilai IC_{50} kurang dari 50 mg/L, kuat apabila nilai IC_{50} 50-100 mg/L, sedang apabila nilai IC_{50} 100-150 mg/L, lemah apabila nilai IC_{50} antara 150-200 mg/L, dan sangat lemah bila nilai IC_{50} lebih dari 200 mg/L (Sibua dan Datu, 2022).

Nilai inhibisi % dihitung dengan rumus sebagai berikut (Devitria, 2020):

$$\% \text{Inhibisi} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Sampel}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100\%$$

Keterangan:

A_{Kontrol} = Serapan radikal bebas DPPH dengan Panjang gelombang 516 nm

A_{Sampel} = Serapan sampel dalam radikal DPPH dengan Panjang gelombang 516 nm

Nilai IC_{50} masing-masing konsentrasi sampel dihitung menggunakan rumus persamaan regresi linier dengan sumbu x konsentrasi sampel dengan sumbu y, % inhibisi. Rumus untuk menentukan nilai IC_{50} yaitu (Chandeny, 2024):

$$y = ax + b$$

$$IC_{50} = \frac{y - b}{a}$$

$$IC_{50} = \frac{50 - b}{a}$$

1.4.8 *In Silico*

In silico merupakan metode yang berbasis pada komputasi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. Penggunaan lain dari metode *in silico* adalah untuk sebagai informasi awal yang diduga memiliki sifat farmakologis serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas senyawa (Bare et al., 2019). Metode *in silico* berguna untuk memberikan pengetahuan awal tentang senyawa obat jenis ikatan sebagai ligan dengan makromolekul tertentu. Hal ini dapat menentukan lebih banyak potensi senyawa protein target tanpa menimbulkan efek biologis yang merugikan dan juga untuk mencegah kegagalan penelitian eksperimental dengan memprediksi potensi senyawa sebagai obat (Sulfahri 2019).

Molecular docking adalah prosedur komputasional yang dapat digunakan untuk memprediksi ikatan kimia dari makromolekul (reseptor) dengan sebuah molekul kecil (ligan) secara efisien menggunakan strukturnya melalui simulasi *molecular docking*. Tujuan dilakukannya penambatan (*docking*) adalah untuk mengetahui konformasi dan

energi bebas ikatan yang terlibat dalam interaksi antara reseptor dan ligan (Frimayanti et al., 2021). Hasil uji *in silico* berupa nilai energi ikatan atau Rerank Score (RS), yang menggambarkan energi yang diperlukan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil nilai energi ikatan, semakin stabil ikatan yang terbentuk. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012); (Kesuma et al., 2018).

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Januari 2025 hingga Maret 2025. Ekstraksi dengan metode maserasi di Laboratorium Botani, Departemen Biologi, uji antioksidan metode DPPH di Laboratorium Biokimia, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin, Makassar. Untuk analisis GCMS dilaksanakan pada Laboratorium Teknik Kimia Politeknik Negeri Ujung Pandang (PNUP).

2.2 Alat dan Bahan

2.2.1 Alat

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian yaitu GCMS, spektrofotometer UV-Vis, rotary evaporation, timbangan analitik, tabung reaksi, mikropipet gelas ukur, toples, *aluminium foil*, sendok tanduk. Sedangkan uji in silico laptop, Autodoct tools, Autodoct vina, Discovery studio visualizer, Cactus nci, SwissADME, Protein data bank, Pubchem.

2.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: daun Nipah (*Nypa fruticans*), DPPH, etanol 96%, etanol Pa (Merck), metanol Pa (Merck), Bahan yang digunakan dalam metode in silico senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun Nipah (*Nypa fruticans*) yang diperoleh dari hasil GC-MS. Senyawa tersebut bertindak sebagai ligand dan reseptor KEAP1 bertindak sebagai protein target. Struktur 3 dimensi diperoleh dari database pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan struktur 3 dimensi protein target diperoleh dari database PDB (Protein Data Bank) (<https://www.rcsb.org/>) KEAP1 PDBID 4L7B.

2.3 Prosedur Kerja

2.3.1 Pengambilan dan Preparasi Sampel

Sampel yang digunakan yaitu daun Nipah *Nypa fruticans* Wurmb diambil di Kawasan Jalan Lingkar Barat, Tallasa City, Makassar, Sulawesi Selatan. Selanjutnya daun tersebut dibersihkan dengan tisu dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa terkena sinar matahari langsung. Daun yang telah kering dipotong menjadi ukuran yang lebih kecil lalu dihaluskan sehingga diperoleh simplisia.

2.3.2 Ekstraksi daun Nipah (*Nypa fruticans*)

Sebanyak 500 gram simplisia daun Nipah dimaserasi menggunakan 2000 ml pelarut etanol 96% selama 1x24 jam serta dilakukan pengadukan sesekali kemudian disaring, hal ini di ulangi sebanyak 3 kali. Tutup rapat dan hindari Cahaya matahari langsung. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporation* sehingga didapatkan maserat kental daun Nipah.

2.3.3 Uji Aktivitas Antioksidan

2.3.3.1 Pembuatan Larutan DPPH 0,4 mM

Serbuk DPPH ditimbang sebanyak 0,0157 g kemudian dilarutkan dengan metanol p.a dalam labu ukur hingga volume 100 mL, lalu dihomogenkan.

2.3.3.2 Penentuan Panjang gelombang maksimum

Sebanyak 1 mL DPPH ditempatkan dalam tabung reaksi, ditambah metanol p.a sebanyak 4 mL, diukur absorbansinya pada panjang gelombang 450-550 nm terhadap blangko 5,0 mL metanol p.a, diplotkan harga absorbansi maksimum.

2.3.3.3 Penentuan Aktivitas Antioksidan Asam Askorbat dengan Metode DPPH

Uji aktivitas antioksidan asam askorbat dilakukan dengan membuat deret standar asam askorbat dengan cara memipet asam askorbat konsentrasi 5 ppm masing-masing 0,25 mL; 0,5 mL; 1 mL; 2 mL dan 4 mL ke dalam tabung reaksi yang berbeda untuk membuat deret standar 0,25 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm dan 4 ppm. Masing-masing larutan campuran di dalam tabung reaksi ditambahkan 1 mL larutan DPPH 0,4 mM. Setelah itu larutan asam askorbat ditambahkan metanol p.a masing-masing 3,75 mL; 3,5 mL; 3 mL; 2 mL, dan 0 mL sehingga didapatkan volume total 5 mL untuk masing-masing deret standar. Setelah deret standar diinkubasi dengan ditempatkan pada ruangan gelap pada suhu ruang selama 30 menit. Deret standar kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 515 nm.

2.3.3.4 Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Nipah *Nypa fruticans* dengan Metode DPPH

Sampel ekstrak daun Nipah ditimbang sebanyak 0.05 g dan dilarutkan dalam 10 ml etanol p.a sehingga diperoleh larutan sampel dengan konsentrasi 5000 ppm. Larutan ini kemudian diencerkan secara bertingkat menjadi 500 ppm kembali diencerkan menjadi 50 ppm. Larutan masing-masing dipipet sebanyak 0,05 ml, 0,1 mL, 0,2 ml, 0,4 mL, dan 0,8 ml, untuk membuat deret ukur 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 4 ppm dan 8 ppm. Setelah itu larutan deret ukur ditambahkan masing-masing 1 mL larutan DPPH 0,4 mM kemudian ditambahkan metanol p.a masing-masing 3,95 mL; 3,9 mL; 3,8 mL; 3,6 mL dan 3,2 mL, sehingga didapatkan volume total 5 ml. Kemudian larutan deret ukur diinkubasikan pada suhu ruang selama 30 menit di ruang yang gelap. Kemudian diukur pada panjang gelombang 516 nm. Aktivitas antioksidan ditentukan oleh besarnya serapan DPPH dengan perhitungan inhibisi (%) serapan DPPH sebagai berikut:

Nilai inhibisi % dihitung dengan rumus sebagai berikut (Devitria, 2020):

$$\% \text{Inhibisi} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Sampel}}}{A_{\text{Kontrol}}} \times 100\%$$

Keterangan:

A_{kontrol} = Serapan radikal bebas DPPH dengan Panjang gelombang 516 nm

A_{sampel} = Serapan sampel dalam radikal DPPH dengan Panjang gelombang 516 nm

Nilai IC₅₀ masing-masing konsentrasi sampel dihitung menggunakan rumus persamaan regresi linier dengan sumbu x konsentrasi sampel dengan sumbu y% inhibisi. Rumus untuk menentukan nilai IC₅₀ yaitu (Chandeny, 2024):

$$y = ax + b$$

$$IC_{50} = \frac{y - b}{a}$$

$$IC_{50} = \frac{50 - b}{a}$$

Ket: a = intersep, b = gradient

2.3.4. Metode GCMS

Proses identifikasi menggunakan alat GCMS menghasilkan daftar senyawa yang di dalamnya terdapat campuran gas dan berat molekul masing– masing senyawa bioaktif yang disajikan dalam bentuk kromatogram (Wowor et al., 2022). Sampel sebanyak 1 µl diinjeksikan ke GC-MS menggunakan kolom kapiler DB-5-MS kemudian dianalisis dengan Shimadzu GC-MS QP-2010. Temperatur oven awal 80 °C ditahan selama 1 menit kemudian suhu dinaikkan 10 °C/ menit sampai suhu 200 °C ditahan selama 5 menit. Suhu dinaikkan menjadi 10 °C/menit sampai suhu 320 ditahan selama 5 menit.

2.3.5. Uji In Silico

2.3.5.2 Preparasi Sampel

Sruktur protein reseptor pada penelitian ini diunduh dari situs *protein data bank* (PDB) website (<https://www.rcsb.org/pdb>) digunakan untuk target docking. Reseptor ini di preparasi dalam format pdb, kemudian dipisahkan dari molekul lain yang tidak diperlukan seperti seperti air pada perangkat lunak Biovia discovery. Mengambil ligan dari hasil uji GC-MS senyawa kimia daun Nipah yang didapatkan dari literature yaitu struktur 3D dan nama senyawa Kemudian dibuka database PubChem untuk melihat struktur dan Canonical SMILES. Conical SMILES yang diperoleh dari database PubChem (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) diunduh dengan format SDF (*.sdf). Selanjutnya canonical SMILES diambil untuk mengonversinya ke format PDB (*.pdb) menggunakan canonical smiles yang dikonversi oleh generator file struktur National Cancer Institute (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>).

2.3.5.3 Validasi Metode dan Penambatan Molecular Docking

Dalam melakukan proses penambatan molecular docking menggunakan beberapa aplikasi atau software. Tahap pertama yang dilakukan adalah merubah format data reseptor dan ligan yang sebelumnya memiliki format.pdb menjadi "pdbqt melalui Autodock Tools. Validasi metode molecular docking dilakukan dengan men-*docking*-kan kembali *native ligand* pada protein target yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan program Autodock tools 1.5.6. Parameter validasi yang digunakan adalah nilai RMSD (Root Mean Square Distance) < 3 Å, nilai tersebut menunjukkan protokol diterima dan docking dapat dilanjutkan (Dewi et al., 2019). Tahap selanjutnya memulai proses docking dengan menggunakan software Autodock vina dengan mengatur grid sisi aktif reseptor. Proses penambatan molekuler dijalankan melalui *Command prompt* (cmd). Parameter yang ditentukan dapat diamati dengan membuka file log.txt melalui notepad. Hasil penambatan berupa nilai binding affinity.

2.3.5.4 Visualisasi Hasil Docking

Hasil penambatan molecular docking dapat divisualisasikan dalam bentuk 2D maupun 3D dengan menggunakan software lunak BIOVIA Discovery Studio. Hasil visualisasi docking tersebut menggambarkan interaksi ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor.

2.3.5.5 Prediksi sifat Fisikokimia Lipinski's Rule Of Five

Analisis sifat fisikokimia senyawa bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa uji memenuhi uji kaidah Lipinski dengan menggunakan data base dari SwissADME <http://www.swissadme.ch/>. Aturan Lipinski adalah suatu aturan untuk memprediksi

potensi senyawa bioaktif sebagai ligan untuk memenuhi kesesuaian dengan keserupaan obat di dalam tubuh, dengan mempertimbangkan ADME (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME)). Ada empat parameter aturan Lipinski berat molekul kurang dari 500 g/mol, lipofilisitas (Log P) kurang 5 dan 5 donor ikatan hydrogen tidak lebih dari 5, dan akseptor ikatan hydrogen tidak lebih dari 10. Parameter ini berhubungan dengan bioavailabilitas oral yang baik (Ivanović et al., 2020).