



MOLECULAR DOCKING AND CLUSTERING OF APPLE (*Malus sylvestris* Mill) AND DATE (*Phoenix dactylifera* L.) METABOLITES AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

Amanda Oktaviani Setiawan, Harry Noviardi* dan Nina Imaniar

Program S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi,

Jl. Kumbang No.23, Babakan, Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor, Jawa Barat 16128, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 Apr 2026,

Revised 11 Jun 2026,

Accepted 25 Jun 2026

Available online 23 Jul 2026

Keywords:

- ✓ Clustering;
- ✓ Inflammation;
- ✓ Manalagi Apple;
- ✓ Molecular Docking;
- ✓ Succari Date

*corresponding author:

harry.noviardi@gmail.com

Phone: +62 251 8323819;

[https://doi.org/10.31938/jsn.v](https://doi.org/10.31938/jsn.v16i3.971)

[16i3.971](https://doi.org/10.31938/jsn.v16i3.971)

ABSTRACT

Inflammation is the body's defense response to infections, physical injuries, metabolic disorders, and autoimmune diseases. Foreign agents will attach to TLR (Toll Like Receptor) and initiate the activation NF- κ B within nucleus. This signaling induce release of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and iNOS. The manalagi apple and sukari date fruit are known to have bioactive compounds like flavonoids and phenols that could help reduce inflammation. This study seeks to identify the potential compounds in *Malus sylvestris* Mill, and *Phoenix dactylifera* L. as anti-inflammatory agents that inhibit the cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , and iNOS. These compounds were tested with parameters such as binding affinity (ΔG), inhibition constant (K_i), physicochemical properties, absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET), as well as molecular dynamics. Ellagic acid, one of the 76 compounds obtained, has the potential to be an effective anti-inflammatory agent. It inhibits IL-1 β (-4.901 kkal/mol and 0.9918 μ M), IL-6 (-6.424 kkal/mol and 0.9892 μ M), iNOS (-8.597 kkal/mol and 0.9856 μ M), and TNF- α (-9.347 kkal/mol and 0.9843 μ M). Ellagic acid has a molecular weight of 302.194 g/mol, a LogP partition coefficient of 1.3128, 4 hydrogen donors, and 8 hydrogen acceptors. Ellagic acid also has good ADME properties with a toxicity class of 6, non-mutagenic, and non-hepatotoxic.

ABSTRAK

Penambatan Molekuler dan Klasterisasi Metabolit Apel dan Kurma Sebagai Anti-inflamasi

Inflamasi adalah respons pertahanan diri tubuh dari agen-agen penyebab infeksi (seperti bakteri, virus, maupun alergen), trauma cedera fisik, gangguan metabolik, dan autoimun. Agen asing akan berikatan dengan TLR (Toll Like Receptor) dan memicu aktivasi NF- κ B ke dalam nukleus. Persinyalan ini merangsang sekresi protein IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan iNOS. Buah apel manalagi dan buah kurma sukari diketahui memiliki metabolit bioaktif, seperti flavonoid dan fenol yang berpotensi sebagai penghambat inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa pada *Malus sylvestris* Mill, dan *Phoenix dactylifera* L. sebagai agen antiinflamasi dalam menghambat sitokin IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan iNOS. Senyawa ini diuji dengan parameter *binding affinity* (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), fisikokimia, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET), serta dinamika molekuler. Dari 76 senyawa yang diperoleh, senyawa *ellagic acid* memiliki potensi sebagai antiinflamasi yang efektif menghambat IL-1 β (-4,901 kkal/mol dan 0,9918 μ M), IL-6 (-6,424 kkal/mol dan 0,9892 μ M), iNOS (-8,597 kkal/mol dan 0,9856 μ M), dan TNF- α (-9,347 kkal/mol dan 0,9843 μ M). Secara fisikokimia, *ellagic acid* mempunyai bobot molekul 302,194 g/mol, koefisien partisi LogP 1,3128, hidrogen donor sebesar 4, dan hidrogen penerima sebanyak 8. *Ellagic acid* juga memiliki sifat ADME yang baik dengan dengan kelas toksisitas pada kelas 6, tidak mutagenik, dan tidak merusak hati.

Kata kunci: Apel Manalagi; Inflamasi; Klasterisasi; Kurma Sukari; Penambatan Molekuler

PENDAHULUAN

Peradangan atau inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh alami terhadap suatu rangsangan (Wang *et al.*, 2024). Ada lima tanda terjadinya inflamasi, yaitu *dolor* (nyeri), *rubor* (kemerahan), *tumour* (bengkak), *calor* (panas), serta *functio laesa* atau kehilangan fungsi organ (Hawiger & Zienkiewicz, 2019). Inflamasi disebabkan oleh

beragam hal, yaitu infeksi mikroorganisme, autoimun, alergi, gangguan metabolik, serta cedera fisik yang dapat memberikan respons peradangan berbeda (Megha, Joseph, Akhil & Mohanan, 2021).

Prevalensi kasus inflamasi bermacam-macam tergantung pada penyakit yang disebabkan. Berdasarkan laporan kasus penyakit sendi termasuk *rheumatoid arthritis*,



osteoarthritis, dan nyeri akibat hiperurisemia akut maupun kronis yang dilaporkan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (2018), persentase rata-rata penyakit sendi di Indonesia adalah 7,3% dengan kelompok umur terbanyak pada usia di atas 75 tahun dan tinggal di perdesaan. Penyakit inflamasi yang tidak diobati dapat berkembang menjadi penyakit neurodegeneratif hingga penyakit kardiovaskular (Argnani *et al.*, 2021).

Berkembang golongan antiinflamasi steroid serta non steroid sebagai pengobatan inflamasi (Buana & Mauludin, 2024). Deksmetason merupakan obat antiinflamasi golongan steroid yang dapat mengurangi neuroinflamasi (Soltani *et al.*, 2023). Aktivitasnya sebagai antiinflamasi ini membuat deksametason banyak digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi akut dan kronis, termasuk peradangan paru-paru akut, dan *rheumatoid arthritis* (Al-Harbi *et al.*, 2016). Namun penggunaan obat antiinflamasi sintetis dapat menimbulkan gangguan pada saluran cerna, ginjal, serta hati ketika digunakan dalam jangka panjang. Pengobatan herbal dari tanaman kini banyak dipilih sebagai alternatif pilihan sebab efek sampingnya yang minimal (Fitriyanti, Hikmah & Astuti, 2020).

Buah apel Malang (*Malus sylvestris* Mill) dan buah kurma Sukari (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan dua tanaman yang diketahui memiliki metabolit bioaktif, seperti flavonoid dan fenol yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi (Younas *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2022). Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Bhat, Meshta, Nagesh, Shanbagh & Veigas, (2022) menggunakan tikus yang diinduksi karagenan menunjukkan ekstrak air buah apel memiliki aktivitas antiinflamasi pada dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Sementara itu, dalam penelitian Chenini-Bendiab, Djebli, Kara, Uçar & Kolayli (2021) mencit yang diinduksi karagenan menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan pemberian ekstrak air buah kurma pada dosis 200 mg/kgBB.

Meskipun kedua tanaman tersebut telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi sebagai ekstrak tunggal, namun belum ada penelitian yang membandingkan serta mengklasterisasikan aktivitas antiinflamasi keduanya, baik dalam menghambat protein sitokin proinflamasi, antara lain *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, dan *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). *In silico* atau pendekatan desain obat berbasis komputer telah berperan dalam penemuan obat baru. Metode ini dapat membantu proses pengembangan obat

menjanjikan dengan biaya yang efisien (Brogi, Ramalho, Kuca, Medina-Franco & Valko, 2020). Parameter yang dinilai dari metode *in silico* ini berupa energi bebas Gibbs (ΔG) atau *binding affinity* dan konstanta inhibisi. Semakin kecil nilai *binding affinity* yang didapat, maka semakin baik senyawa berikatan dengan protein (Sunani *et al.*, 2022). Hasil dari pendekatan *in silico* selanjutnya dapat diintegrasikan ke dalam farmakologi jaringan untuk memetakan (*clustering*) interaksi senyawa terhadap berbagai target protein sehingga lebih mudah dipahami (Joshi, Baldi, Kumar & Pradhan, 2025). Oleh karena itu, penelitian ini akan menguji potensi antiinflamasi buah apel dan buah kurma sebagai kandidat obat melalui pendekatan komputasional.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi struktur tiga dimensi dari protein pro-inflamasi, yaitu IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan iNOS yang diunduh dari situs RCSB *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode secara berturut-turut 6Y8M, 4CNI, 6OP0, dan 4NOS. Studi literatur dilakukan untuk mendapatkan metabolit sekunder golongan fenol dan flavonoid yang terkandung di dalam buah apel dan buah kurma. Metabolit apel yang diteliti dalam studi ini diambil dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Aydin *et al.*, (2025), Krisnaningsih *et al.*, (2024), dan Vuran *et al.*, (2023). Sedangkan metabolit dari kurma diperoleh dari penelitian Chaari *et al.*, (2020), Elhefni *et al.*, (2023), dan Nematallah *et al.*, (2018). Selanjutnya struktur tiga dimensi ligan penguji dari metabolit apel dan kurma, serta deksametason sebagai ligan pembanding diunduh melalui situs *PubChem* (<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format *.sdf.

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini, meliputi perangkat keras, perangkat lunak, dan situs *online*. Perangkat keras yang digunakan, yaitu laptop ASUS dengan spesifikasi Intel(R) Celeron(R) CPU N3350 1.10GHz, RAM 4,00 GB, dan sistem operasi *Windows* 10. Perangkat lunak yang digunakan antara lain *Autodock Tools* versi 1.5.7, *Command Prompt*, *Autodock Vina* versi 1.2.7, *PyMOL* versi 3.1.0, *Open Babel* versi 3.1.1, *Discovery Studio* versi 2021, dan SPSS versi 27. Sementara situs *online* yang digunakan yaitu pkCSM (biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction).

Metode

Struktur protein tiga dimensi diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) dalam format *.pdb. Molekul lain yang tidak diperlukan, seperti air dan pelarut dibersihkan dari protein menggunakan *Discovery Studio Visualizer* 2021. Molekul-molekul tersebut dihapus untuk mengurangi kesalahan dalam pemodelan molekuler (Haddad, Adan & Heger, 2020). Ligan alami (*native ligand*) pun dipisahkan dari protein, lalu disimpan dalam format *.pdb. Protein yang telah dibersihkan serta ligan alami dioptimasi dengan *Autodock Tools*. Optimasi ini bertujuan agar struktur protein yang dipakai dapat beradaptasi dengan lingkungan komputasi sehingga dapat ditambatkan dengan baik. Pada protein ditambahkan atom hidrogen dan muatan gasteiger (Noviardi, Masaenah & Ramadhan, 2020). Penambahan atom hidrogen polar dimaksudkan untuk memudahkan pembentukan ikatan hidrogen dalam struktur protein, dan menyesuaikan pH fisiologis tubuh menjadi 7,4 (Haddad *et al.*, 2020). Struktur tiga dimensi ligan pembanding dan ligan uji diunduh dari situs *PubChem* dalam format *.sdf. Selanjutnya format ligan diubah menggunakan *Open Babel* menjadi *.pdb. Pada ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji diatur pengaturan *number of active torsion* dengan *Autodock Tools* dan disimpan dalam format *.pdbqt (Noviardi *et al.*, 2020).

Sebelum dilakukan penambatan, lebih dulu dilakukan validasi penambatan molekuler. Ligan alami ditambatkan dengan masing-masing protein menggunakan *Autodock Tools* untuk mendapatkan nilai *grid box*. Nilai *grid box* dari 6Y8M (8,066; 25,055; -9,87), 4CNI (68,772; -49,979; -5,874), 6OP0 (-13,444; -1,631; 19,021), dan 4NOS (-0,305; 95,077; 20,235) kemudian disalin ke dalam folder vina sebagai *.txt. Lalu dijalankan *Autodock Vina* dengan perintah *command prompt* "vina.exe --config config.txt --out out.pdbqt". Validasi diulang tiga kali untuk mendapatkan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang baik. Penambatan dikatakan baik jika RMSD <2 Å (Sunani *et al.*, 2022).

Penambatan dengan ligan uji dan ligan pembanding dilakukan menggunakan nilai *gridbox* yang sudah divalidasi. *Autodock Vina* dijalankan dengan perintah yang sama. Hasil penambatan berbentuk *log.txt* yang berisi nilai *binding affinity* (kkal/mol). Kemudian nilai *binding affinity* diurutkan dari nilai afinitas terkecil serta frekuensi kemunculan terbanyak dari masing-masing protein. *Output* hasil penambatan

dalam format *.pdbqt divisualisasikan menjadi dua dimensi menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. Pengelompokkan (klasterisasi) senyawa dilakukan secara komparatif menggunakan hasil penambatan molekuler berupa nilai *binding affinity* terhadap masing-masing protein proinflamasi. Senyawa dikelompokkan berdasarkan kemiripan nilai *binding affinity* di seluruh protein target, dan dibandingkan dengan deksametason sebagai senyawa pembanding. Data ini kemudian dikompilasi dan divisualisasikan ke dalam grafik batang memakai perangkat lunak SPSS versi 27. Nilai *binding affinity* ditampilkan pada sumbu horizontal, sementara sumbu vertikal menampilkan protein proinflamasi yang diuji. Setiap batang diberi kode warna berbeda untuk membedakan masing-masing ligan uji.

Analisis *Lipinski's Rule of Five* serta sifat farmakokinetika dan toksisitas (ADMET) masing-masing ligan dilakukan melalui situs online pkCSM dengan menginput SMILES (*Simplified Molecular-Input Line-Entry System*) masing-masing ligan. Parameter pada analisis lipinski, meliputi berat molekul (BM) < 500 Da, nilai koefisien partisi logP < 5, pendonor ikatan hidrogen (HBD) dengan jumlah < 5, serta penerima ikatan hidrogen (HBA) dengan jumlah < 10 (Sunani *et al.*, 2022). Sedangkan pada analisis ADMET, parameter pada absorpsi adalah *human intestinal absorption* (HIA) dan *skin permeability*, pada distribusi di antaranya *human VDss* dan *Blood-Brain Barrier permeability* (BBB), pada metabolisme yaitu CYP3A4 *inhibitor*, lalu pada ekskresi antara lain *total clearance* (CL_{tot}) dan *renal organic cation transporter 2* (OCT2) *substrate*. Kemudian parameter yang digunakan dalam uji toksisitas meliputi AMES *toxicity*, *oral rat acute toxicity* (LD₅₀), dan *hepatotoxicity*. Senyawa dikatakan baik jika memenuhi semua parameter lipinski dan tidak toksik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein yang digunakan, yaitu IL-1β, IL-6, TNF-α, dan iNOS merupakan senyawa mediator pro-inflamasi yang disekresikan melalui persinyalan MAPK serta NF-κB di dalam nukleus (Kim & Lee, 2025). Mediator inflamasi yang disekresikan berlebihan akan menyebabkan peradangan kronis hingga kerusakan jaringan, sehingga penekanan sitokin inflamasi dapat mengurangi reaksi peradangan berlebihan (Sabarees, Velmurugan & Solomon, 2024). Pendekatan ini telah diterapkan dalam pengobatan

klinis yang menargetkan protein-protein proinflamasi, contohnya adalah tocilizumab yang merupakan antibodi monoklonal penghambat IL-6, serta infliximab yang mampu mengobati penyakit auto imun, seperti *rheumatoid arthritis* (Tran *et al.*, 2022; Zia *et al.*, 2020).

Proses validasi dilakukan dengan menambatkan ulang setiap protein dengan masing-masing ligan alaminya. Hasil dari validasi penambatan ini berupa nilai RMSD protein IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan iNOS secara berturut-turut 0,2795 Å, 0,2093 Å, 0,1818 Å, dan 0,2437 Å. Nilai ini mengindikasikan penambatan molekuler telah valid dengan nilai RMSD <2 Å. Selanjutnya dilakukan penambatan molekuler untuk mengetahui ikatan protein dengan ligan yang dilihat dari nilai *binding affinity* atau energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i). Berdasarkan Sunani *et al.* (2022), semakin rendah nilai *binding affinity*, semakin kuat pula ligan dapat berikatan dengan protein. Hal ini didukung juga oleh pernyataan Noviard *et al.* (2024) bahwa

konformasi dengan energi paling kecil merupakan konformasi terbaik dan paling stabil.

Pada Table 1, ligan uji dengan *binding affinity* paling rendah dari protein IL-1 β , IL-6, iNOS, dan TNF- α secara berturut-turut, yaitu *daidzein* (–6,011 kkal/mol), *ellagic acid* (–6,424 kkal/mol), *pinocembrin* (–9,732 kkal/mol), dan *ellagic acid* (–9,347 kkal/mol). Hal ini diperjelas oleh grafik batang klasterisasi pada Fig 1, *ellagic acid* yang ditunjukkan dengan grafik warna hijau tua bukan termasuk ligan dengan nilai *binding affinity* terendah pada seluruh protein proinflamasi, namun termasuk ligan dengan frekuensi terbanyak disertai nilai pengikatan terendah yang muncul pada masing-masing protein proinflamasi. Meski demikian, hasil *binding affinity* ligan *ellagic acid* pada seluruh protein proinflamasi masih lebih rendah dibandingkan deksametason, sehingga *ellagic acid* diprediksi dapat berpotensi sebagai antiinflamasi.

Table 1. Compound Binding Affinity Results

Nama Senyawa	Asal	IL-1 β		IL-6		iNOS		TNF- α	
		ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)	ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)	ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)	ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)
Deksa-metason	-	-5,413	0,9909	-5,066	0,9915	-7,592	0,9873	-6,496	0,9891
<i>Ellagic acid</i>	Apel Manalagi	-4,901	0,9918	-6,424	0,9892	-8,597	0,9856	-9,347	0,9843
<i>Daidzein</i>	Kurma Sukari	-6,011	0,9899	-5,485	0,9908	-7,865	0,9868	-8,748	0,9853
<i>Pino-cembrin</i>	Kurma Sukari	-5,03	0,9915	-5,285	0,9911	-9,732	0,9837	-8,521	0,9857
<i>Apigenin</i>	Kurma Sukari	-5,459	0,9908	-5,157	0,9913	-9,295	0,9844	-8,291	0,9861
<i>Chrysin</i>	Kurma Sukari	-5,126	0,9914	-5,85	0,9902	-9,185	0,9846	-8,369	0,9860
<i>Chrysoeriol</i>	Kurma Sukari	-5,744	0,9904	-5,036	0,9915	-8,751	0,9853	-7,1	0,9881
<i>5-O-Caffeoyl shikimic acid</i>	Kurma Sukari	-5,509	0,9907	-4,961	0,9917	-7,649	0,9872	-8,776	0,9853
<i>Luteolin sulfate</i>	Kurma Sukari	-5,715	0,9904	-5,153	0,9913	-8,34	0,9860	-7,799	0,9869
<i>Catechin</i>	Apel Manalagi	-5,456	0,9908	-5,042	0,9915	-8,351	0,9860	-7,626	0,9872
<i>3-caffeoyl shikimic acid</i>	Kurma Sukari	-5,355	0,9910	-5,589	0,9906	-7,613	0,9872	-8,483	0,9858
<i>4-caffeoyl shikimic acid</i>	Kurma Sukari	-5,452	0,9908	-4,95	0,9917	-8,376	0,9860	-8,466	0,9858

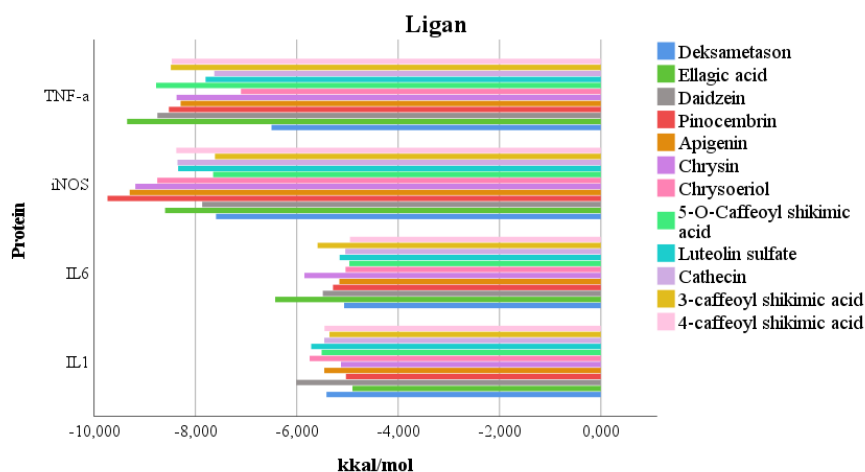


Figure 1. Compound Clustering

Kelayakan suatu senyawa untuk dikembangkan sebagai obat tidak sepenuhnya dijamin oleh hasil penambatan molekuler. Senyawa kandidat obat perlu memiliki profil farmakokinetik yang sesuai dengan peraturan lima lipinski atau *lipinski's rule of five*. Aturan ini dimaksudkan untuk memprediksi kemiripan obat sebagai obat oral berdasarkan sifat fisikokimia yang harus memenuhi syarat (Chen *et al.*, 2020). Merujuk pada Table 2, senyawa *ellagic acid* diketahui memiliki sifat fisikokimia yang ideal, sehingga *ellagic acid* diprediksi memberikan penyerapan yang baik disertai distribusi yang efektif. Hal ini diketahui berdasarkan berat molekul di bawah 500 g/mol menunjukkan bahwa senyawa memiliki bioavailabilitas yang baik. Dengan logP sebesar 1,3128 disertai nilai pendonor dan penerima ikatan hidrogen sebesar 4 dan 8, *ellagic acid* diprediksi mampu melintasi membran lipid *bilayer* di epitel usus.

Selain profil farmakokinetik, senyawa kandidat obat juga harus memiliki profil farmakokinetika dan keamanan (ADMET) yang baik. Studi ADMET bertujuan untuk memberikan gambaran fungsi fisiologis senyawa dalam tubuh dan mengidentifikasi efek samping yang mungkin terjadi (Sagitasa *et al.*, 2021). Berdasarkan Table 2, *ellagic acid* menunjukkan profil farmakokinetika dan keamanan yang lebih baik dibandingkan pembanding deksametason. Parameter absorpsi *human intestinal* dan *skin permeability* memberikan prediksi *ellagic acid* mampu diserap di dalam usus dan kemampuannya dalam menembus lapisan kulit lebih memadai dibandingkan dengan deksametason. Parameter distribusi VDss dan BBB mengindikasikan *ellagic acid* dapat didistribusikan dengan ideal ke seluruh jaringan tubuh, namun *ellagic acid* tidak dapat

menembus area sawar otak dan hanya terdistribusi dalam sirkulasi darah biasa. Parameter metabolisme menunjukkan *ellagic acid* tidak menghambat CYP3A4, sehingga tidak tidak memengaruhi kerja sitokrom dalam memetabolisme senyawa. Parameter ekskresi total klirens dan renal OCT2 dari *ellagic acid* lebih kecil dari deksametason yang mengindikasikan *ellagic acid* dapat dikeluarkan dari dalam tubuh lebih cepat dibanding deksametason dan tidak berbahaya bagi ginjal. Parameter toksisitas AMES, LD₅₀, dan hepatotoksitas dari *ellagic acid* memberikan hasil di mana senyawa ini tidak berpotensi sebagai agen mutagenik dengan kelas toksisitas pada kelas 6, dan tidak berpotensi hepatotoksik.

Pendekatan desain obat berbasis komputer atau *in silico* telah berperan dalam penemuan obat baru dengan waktu dan biaya yang lebih efisien (Brogi, Ramalho, Kuca, Medina-Franco & Valko, 2020). Namun hasil komputasi saja tidak cukup untuk mengonfirmasi aktivitas biologis sebenarnya. Pirintsos *et al.* (2022) menyatakan bahwa hasil analisis *in silico* harus diikuti dengan validasi eksperimental, baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk membuktikan efektivitas dan keamanan senyawa yang telah diidentifikasi melalui komputasional. Hal ini dikarenakan pada *in silico* hanya memprediksi hasil berdasarkan pengetahuan yang sudah ada tanpa mempertimbangkan kompleksitas respon biologis tak terduga sehingga hanya dapat diidentifikasi melalui eksperimen fisik (Pappalardo, Russo, Tshinanu & Viceconti, 2019). Meski dengan keterbatasan komputasional, hasil penelitian tetap memiliki implikasi yang potensial dalam konteks klinis.

Table 2. Pharmacokinetic Profile, Pharmacokinetics and Safety

Parameter	Nama Senyawa	
	Deksametason	Ellagic Acid
Profil Farmakokinetika		
Berat Molekul (g/mol)	392,467	302,194
LogP	1,8957	1,3128
Hydrogen Bond Donor (HBD)	3	4
Hydrogen Bond Acceptor (HBA)	5	8
Profil Farmakokinetik dan Keamanan		
<i>Intestinal absorption (human)</i> (%)	81,31	86,684
<i>Skin Permeability (log Kp)</i>	-3,972	-2,735
<i>VDss (human) (log L/kg)</i>	-0,078	0,375
<i>BBB permeability (log BB)</i>	-0,695	-1,272
<i>CYP3A4 inhibitor (Yes/No)</i>	No	No
<i>Total Clearance (log ml/min/kg)</i>	0,658	0,537
<i>Renal OCT2 substrate (Yes/No)</i>	No	No
<i>AMES toxicity (Yes/No)</i>	No	No
<i>LD₅₀ (mol/kg)</i>	2,504 (982,74 g/kg) Kelas 6	2,399 (724,96 g/kg) Kelas 6
<i>Hepatotoxicity (Yes/No)</i>	No	No

Dari perspektif klinis, hasil penelitian ini mampu digunakan sebagai landasan dalam pengembangan produk alami berbasis tanaman sebagai agen teurapetik antiinflamasi. Chaachouay & Zidane (2024) menyoroti bahwa metabolit yang terkandung dalam tanaman mulai banyak dipakai dalam kedokteran modern karena keberagaman struktur kimia, serta profil farmakokinetik dan efek samping yang lebih baik dibandingkan obat sintetis. Metabolit yang diidentifikasi dari buah apel dan kurma dapat dikembangkan sebagai agen antiinflamasi dalam menghambat protein proinflamasi. Jika studi eksperimental lebih lanjut mengonfirmasi aktivitas antiinflamasi, maka senyawa-senyawa ini berpotensi nyata sebagai alternatif berbasis alam dalam pengembangan obat yang lebih aman dalam terapi peradangan.

KESIMPULAN

Ligan uji *ellagic acid* termasuk ligan dengan frekuensi terbanyak disertai nilai *binding affinity* terendah pada masing-masing protein proinflamasi. *Ellagic acid* mempunyai nilai fisikokimia yang baik berdasarkan aturan lipinski, sehingga aman digunakan sebagai obat oral. Profil ADME menunjukkan hasil yang baik dengan toksisitas kelas 6, tidak mutagenik, dan tidak toksik terhadap hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Harbi, N. O., Imam, F., Al-Harbi, M. M., Ansari, M. A., Zoheir, K. M. A., Korashy, H. M., Sayed-Ahmed, M. M., Attia, S. M., Shabanah, O. A., & Ahmad, S. F. (2016). Dexamethasone Attenuates LPS-induced Acute Lung Injury through Inhibition of NF- κ B, COX-2, and Pro-inflammatory Mediators. *Immunological Investigations*, 45(4), 349–369. <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1157814>
- Argnani, L., Zanetti, A., Carrara, G., Silvagni, E., Guerrini, G., Zambon, A., & Scirè, C. A. (2021). Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Risk: Retrospective Matched-Cohort Analysis Based on the RECORD Study of the Italian Society for Rheumatology. *Frontiers in Medicine*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745601>
- Aydin, B., Yuca, H., Öztürk, G., Tekman, E., Karakaya, S., Göger, G., Önal, M., Demirci, B., Güvenalp, Z., & Syta, O. (2025). Fruitful Remedies: Analyzing Therapeutic Potentials in Essential and Fatty Oils, and Aqueous Extracts From *Prunus Cerasifera*, *Malus Sylvestris*, and *Cornus Mas* Using LC-MS and GC-MS. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 49(2), 402–424. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1562768>

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). Laporan RISKESDAS 2018. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional.pdf
- Bhat, R., Meshta, S., Nagesh, S., Shanbagh, P., & Veigas, G. (2022). An Investigation of Anti-Inflammatory Activity of Aqueous Extract of *Malus Sylvestris* Fruits in Experimental Animals. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, 9(9), 606–610. www.jetir.org
- Brogi, S., Ramalho, T. C., Kuca, K., Medina-Franco, J. L., & Valko, M. (2020). Editorial: In silico Methods for Drug Design and Discovery. *Frontiers in Chemistry*, 8(August), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00612>
- Buana, K. D. M., & Mauludin, R. (2024). Sumber Potensial Agen Antiinflamasi Tanaman Indonesia Dari Usada Taru Premana Dan Perkembangan Formulasinya: Telaah Pustaka. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v13i1.1901>
- Chaachouay, N., & Zidane, L. (2024). Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1), 184–207. <https://doi.org/10.3390/ddc3010011>
- Chaari, A., Abdellatif, B., Nabi, F., & Khan, R. H. (2020). Date palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruit's Polyphenols as Potential Inhibitors for Human Amylin Fibril Formation and Toxicity in Type 2 Diabetes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 1794–1808. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.080>
- Chen, X., Li, H., Tian, L., Li, Q., Luo, J., & Zhang, Y. (2020). Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *Journal of Computational Biology*, 27(9), 1397–1406. <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323>
- Chenini-Bendiab, H., Djebli, N., Kara, Y., Uçar, M., & Kolayli, S. (2021). An Investigation of Algerian Dates (*Phoenix dactylifera* L.); Antioxidant, Anti-Inflammatory Properties and Phenolic Compositons. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 33(8), 629–638. <https://doi.org/10.9755/ejfa.2021.v33.i8.2737>
- Elhefni, N., Ebada, S. S., Abdel-Aziz, M. M., Marwan, E. S. M., El-Sharkawy, S., & El-Neketi, M. (2023). Promising Anti-Helicobacter pylori and Anti-Inflammatory Metabolites from *Phoenix dactylifera* CV 'Zaghloul': In Vitro and In Silico Study. *Pharmaceutical Biology*, 61(1), 657–665. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2200841>
- Fitriyanti, Hikmah, N., & Astuti, K. (2020). Efek Antiinflamasi Infusa Bunga Asoka (*Ixora coccinea* L.) pada Tikus Jantan yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 355–359.
- Haddad, Y., Adam, V., & Heger, Z. (2020). Ten Quick Tips for Homology Modeling of High-Resolution Protein 3D Structures. *PLoS Computational Biology*, 16(4), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007449>
- Hawiger, J., & Zienkiewicz, J. (2019). Decoding Inflammation, its Causes, Genomic Responses, and Emerging Countermeasures. *Scandinavian Journal of Immunology*, 90(6), 1–32. <https://doi.org/10.1111/sji.12812>
- Joshi, C. P., Baldi, A., Kumar, N., & Pradhan, J. (2025). Harnessing network pharmacology in drug discovery: an integrated approach. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(5), 4689–4703. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03625-3>
- Kim, M. E., & Lee, J. S. (2025). Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1204. <https://doi.org/10.3390/ijms26031204>
- Krisnaningsih, A. T. N., Brihandhono, A., & Rahayu, P. P. (2024). Enhancing Bioactive Content in *Malus sylvestris* Peel Extract for Antioxidant Source Using Microwave-Assisted Extraction (MAE) and Predicting the Potential of Ant Nests. *F1000Research*, 13, 653.

- <https://doi.org/10.12688/f1000research.145898.1>
- Megha, K. B., Joseph, X., Akhil, V., & Mohanan, P. V. (2021). Cascade of Immune Mechanism and Consequences of Inflammatory Disorders. *Phytomedicine*, 91, 153712. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>
- Nematallah, K. A., Ayoub, N. A., Abdelsattar, E., Meselhy, M. R., Elmazar, M. M., El-Khatib, A. H., Linscheid, M. W., Hathout, R. M., Godugu, K., Adel, A., & Mousa, S. A. (2018). Polyphenols LC-MS2 Profile of Ajwa Date Fruit (Phoenix dactylifera L.) and Their Microemulsion: Potential Impact on Hepatic Fibrosis. *Journal of Functional Foods*, 49, 401–411. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.08.032>
- Noviardi, H., Iswantini, D., Mulijani, S., Wahyudi, S. T., Khusniati, T., & Sulistiani. (2024). Anti-Inflammatory Activity of the Metabolite Extract of Lactobacillus plantarum Su-ls29 on Lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 Macrophage Cells. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(1), 148–158. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.141691>
- Noviardi, H., Masaenah, E., & Ramadhan, R. (2020). Penapisan Molekuler Kandidat Obat Sintetik Tuberkulosis Terhadap Protein Tirosin Kinase Mycobacterium tuberculosis. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 5(2), 60–69. <https://doi.org/10.47219/ath.v5i2.104>
- Pappalardo, F., Russo, G., Tshinanu, F. M., & Viceconti, M. (2019). In Silico Clinical Trials: Concepts and Early Adoptions. *Briefings in Bioinformatics*, 20(5), 1699–1708. <https://doi.org/10.1093/bib/bby043>
- Pirintsos, S., Panagiotopoulos, A., Bariotakis, M., Daskalakis, V., Lionis, C., Sourvinos, G., Karakasiliotis, I., Kampa, M., & Castanas, E. (2022). From Traditional Ethnopharmacology to Modern Natural Drug Discovery: A Methodology Discussion and Specific Examples. *Molecules*, 27(13), 4060. <https://doi.org/10.3390/molecules27134060>
- Sabarees, G., Velmurugan, V., & Solomon, V. R. (2024). Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations Discover Curcumin Analogs as Potential Wound Healing Agents. *Chemical Physics Impact*, 8, 100441. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100441>
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (Petiveria alliacea). *Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58–66. <https://doi.org/https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Soltani, A., Chugaeva, U. Y., Ramadan, M. F., Saleh, E. A. M., Al-Hasnawi, S. S., Romero-Parra, R. M., Alsaalamy, A., Mustafa, Y. F., Zamanian, M. Y., & Golmohammadi, M. (2023). A Narrative Review of the Effects of Dexamethasone on Traumatic Brain Injury in Clinical and Animal Studies: Focusing on Inflammation. *Inflammopharmacology*, 31(6), 2955–2971. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01361-3>
- Sunani, Andani, M., Kamaludin, A. M. R., Helmi, N. A. S. S. P., Mei, K. K., Guspira, Y., Sabetta, O., & Aulifa, D. L. (2022). In Silico Study of Compounds in Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr.) Bulbs on Alpha Estrogen Receptors. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 13(2), 83. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev13iss2pp83-93>
- Tran, Q. H., Nguyen, Q. T., Vo, N. Q. H., Mai, T. T., Tran, T. T. N., Tran, T. D., Le, M. T., Trinh, D. T. T., & Minh Thai, K. (2022). Structure-Based 3D-Pharmacophore Modeling to Discover Novel Interleukin 6 Inhibitors: An in Silico Screening, Molecular Dynamics Simulations and Binding Free Energy calculations. *PLoS ONE*, 17(4), e0266632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266632>
- Vuran, N. E., Kartal, D. I., & Çelik, I. (2023). Antiproliferative Activity of Malus sylvestris Miller Against HepG2 Cell Line with Their Antioxidant Properties and Phenolic Composition. *Turkish Journal of Biochemistry*, 48(3), 272–281. <https://doi.org/10.1515/tjb-2022-0186>

- Wang, J., Liu, Y., Guo, Y., Liu, C., Yang, Y., Fan, X., Yang, H., Liu, Y., & Ma, T. (2024). Function and Inhibition of P38 MAP Kinase Signaling: Targeting Multiple Inflammation Diseases. *Biochemical Pharmacology*, 220, 115973. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115973>
- Younas, A., Naqvi, S. A., Khan, M. R., Shabbir, M. A., Jatoi, M. A., Anwar, F., Inam-Ur-Raheem, M., Saari, N., & Aadil, R. M. (2020). Functional Food and Nutra-Pharmaceutical Perspectives of Date (*Phoenix dactylifera* L.) Fruit. *Journal of Food Biochemistry*, 44(9), 1–18. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13332>
- Zeng, X., Li, H., Jiang, W., Li, Q., Xi, Y., Wang, X., & Li, J. (2022). Phytochemical Compositions, Health-Promoting Properties and Food Applications of Crabapples: A Review. *Food Chemistry*, 386, 132789. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132789>
- Zia, K., Ashraf, S., Jabeen, A., Saeed, M., Nur-e-Alam, M., Ahmed, S., Al-Rehaily, A. J., & Ul-Haq, Z. (2020). Identification of Potential TNF- α Inhibitors: From in Silico to in Vitro studies. *Scientific Reports*, 10(1), 20974. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77750-3>