

Studi *in silico* senyawa bioaktif bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) sebagai inhibitor MMP-1 (*Matrix Metalloproteinase-1*) untuk potensi *anti-aging* kulit

Lisna Gianti^{1*}

^{1*} Program Studi Farmasi, Universitas Al Ghifari, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis koresponden : lisnagianti@unfari.ac.id

Keywords	Abstract
<i>Eleutherine bulbosa</i> , anti-aging, MMP-1, molecular docking, ADMET, oxyresveratrol.	Skin aging is closely associated with increased activity of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), an enzyme responsible for collagen degradation, leading to reduced skin elasticity and wrinkle formation. <i>Eleutherine bulbosa</i> (Bawang Dayak) contains various bioactive compounds with potential anti-aging properties. This study evaluated the potential of bioactive compounds from <i>E. bulbosa</i> as MMP-1 inhibitors using an <i>in silico</i> approach. A total of 18 bioactive compounds from <i>E. bulbosa</i> were screened alongside one native ligand as a reference. Sequential filtering was applied, beginning with Lipinski's Rule of Five, which retained 13 compounds for Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) evaluation, particularly focusing on topical application parameters, including skin sensitization and permeability. Subsequently, six shortlisted compounds that met safety and topical criteria were evaluated through molecular docking analysis against the MMP-1 target protein. Oxyresveratrol exhibited a more negative docking score than the native ligand, with a binding free energy (ΔG) of -9.40 kcal/mol and an estimated inhibition constant (K_i) of 129.59 nM, compared with -8.93 kcal/mol and 284.97 nM, respectively, for the native ligand. Oxyresveratrol fulfilled drug-likeness criteria, demonstrated favorable predicted skin permeability, and showed no predicted skin-sensitization, hepatotoxic, mutagenic, or carcinogenic risks. It also formed key interactions with MMP-1 active-site residues. Isoliquiritigenin showed similarly favorable binding affinity ($\Delta G = -9.22$ kcal/mol) with a sound safety profile. Overall, oxyresveratrol demonstrated the most favorable binding affinity toward MMP-1 among the evaluated compounds. Further <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies are required to validate its inhibitory activity and potential application in topical anti-aging skincare development.
Kata Kunci	Abstrak
<i>Eleutherine bulbosa</i> , anti-penuaan, MMP-1, molecular docking,	Penuaan kulit berkaitan erat dengan peningkatan aktivitas Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), yaitu enzim yang berperan dalam degradasi kolagen sehingga menyebabkan penurunan elastisitas kulit dan terbentuknya kerutan. <i>Eleutherine bulbosa</i> (Bawang Dayak) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi memiliki aktivitas antipenuaan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari <i>E. bulbosa</i> sebagai inhibitor MMP-1 menggunakan pendekatan <i>in silico</i> . Sebanyak 18 senyawa bioaktif dari <i>E. bulbosa</i> diseleksi bersama satu ligan asli sebagai pembanding.

ADMET,
oksiresveratrol.

Penyaringan dilakukan secara bertahap, diawali dengan evaluasi berdasarkan Lipinski's Rule of Five yang menghasilkan 13 senyawa untuk evaluasi Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET), terutama terkait parameter aplikasi topikal, yaitu sensitisasi kulit dan permeabilitas kulit. Selanjutnya, enam senyawa terpilih yang memenuhi kriteria keamanan dan aplikasi topikal dianalisis menggunakan molecular docking terhadap protein target MMP-1. Oxyresveratrol menunjukkan skor docking yang lebih negatif dibandingkan ligan asli, dengan energi bebas ikatan (ΔG) sebesar $-9,40$ kcal/mol dan estimasi konstanta inhibisi (K_i) sebesar $129,59$ nM, sedangkan ligan asli memiliki ΔG sebesar $-8,93$ kcal/mol dan K_i sebesar $284,97$ nM. Oxyresveratrol memenuhi kriteria *drug-likeness*, menunjukkan prediksi permeabilitas kulit yang baik, serta tidak menunjukkan risiko sensitisasi kulit, hepatotoksitas, mutagenisitas, maupun karsinogenisitas. Senyawa ini juga membentuk interaksi penting dengan residu sisi aktif MMP-1. Isoliquiritigenin juga menunjukkan afinitas ikatan yang baik ($\Delta G = -9,22$ kcal/mol) dengan profil keamanan yang mendukung. Secara keseluruhan, oxyresveratrol menunjukkan afinitas ikatan paling baik terhadap MMP-1 di antara senyawa *E. bulbosa* yang dievaluasi. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi aktivitas inhibisinya dan potensi penggunaannya dalam pengembangan produk perawatan kulit antipenuaan topikal.

©JIFA: JURNAL ILMIAH FARMASI ATTAMRU
D 3 Farmasi Universitas Islam Madura

PENDAHULUAN

Penuaan kulit (*skin aging*) merupakan proses biologis kompleks yang ditandai oleh perubahan struktur dan fungsi jaringan kulit akibat faktor intrinsik maupun ekstrinsik. Proses ini ditandai dengan berkurangnya elastisitas kulit, munculnya kerutan, penurunan kadar kolagen, serta perubahan matriks ekstraseluler dermis. Perubahan tersebut berkaitan erat dengan degradasi komponen matriks ekstraseluler yang berfungsi mempertahankan integritas dan kekuatan jaringan kulit. Selain faktor usia kronologis, paparan sinar ultraviolet, polusi, dan stres oksidatif turut mempercepat terjadinya penuaan kulit (Fisher *et al.*, 2016; Quan & Fisher, 2015; Rinnerthaler *et al.*, 2015).

Salah satu enzim yang berperan penting dalam proses penuaan kulit adalah Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), yaitu enzim kolagenase yang bertanggung jawab terhadap degradasi kolagen tipe I dan III pada dermis. Peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP-1 yang dipicu oleh stres oksidatif dan paparan radiasi ultraviolet menyebabkan fragmentasi serat kolagen, sehingga mempercepat pembentukan kerutan serta penurunan elastisitas kulit (Fisher *et al.*, 2002; Quan & Fisher, 2015). Oleh karena itu, penghambatan aktivitas MMP-1 menjadi salah satu strategi utama dalam pengembangan agen anti-aging untuk mempertahankan integritas struktur kolagen dan memperlambat proses penuaan kulit (Pittayapruek *et al.*, 2016; Shin *et al.*, 2019).

Seiring berkembangnya penelitian bahan alam, berbagai senyawa bioaktif dari tanaman telah banyak dieksplorasi sebagai sumber kandidat anti-aging. Senyawa fenolik, flavonoid, dan naftokuinon diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menekan pembentukan radikal bebas serta memodulasi jalur molekuler yang berhubungan dengan penuaan kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa alami memiliki potensi untuk menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler, termasuk MMP-1 (Zhang, Li, & Liang, 2023; Wang, Zhao, & Lin, 2022).

Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) merupakan tanaman obat tradisional yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia dan telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antitumor, dan antimetastasis. Aktivitas biologis tersebut berkaitan dengan kandungan metabolit sekundernya seperti eleutherinol, eleutherin, isoeleutherin, eleutherol, flavonoid, dan senyawa fenolik lainnya. Berbagai studi menunjukkan bahwa ekstrak maupun senyawa bioaktif bawang Dayak berpotensi memberikan efek protektif terhadap kerusakan jaringan yang dipicu oleh stres oksidatif (Almeida *et al.*, 2022; Paramita & Nuryanto, 2018; Panyachariwat, Jimtaisong, & Saewan, 2024; Gao *et al.*, 2025).

Menurut Febrinda *et al.* (2014) serta Insanu *et al.*, (2014), senyawa penanda utama jenis naftokuinon seperti eleuterin dan isoeleuterin berhasil diisolasi dari umbi *E. bulbosa* dan dikonfirmasi strukturnya menggunakan NMR. Selanjutnya, analisis LC-MS/MS oleh Kuntorini *et al.*, (2016) dan Mahfud *et al.* (2020) mengidentifikasi keberadaan senyawa turunan fenolik dan flavonoid dalam ekstrak umbi *E. bulbosa*. Analisis profil fitokimia berbasis LC-MS/MS dan NMR pada ekstrak etanol umbi *Eleutherine bulbosa* mengonfirmasi keberadaan senyawa naftokuinon, fenolik, dan flavonoid seperti eleuterin, isoeleuterin, eleuterinol, oksiresveratrol, dan isolikuiritigenin (Febrinda *et al.*, 2014; Insanu *et al.*, 2014; Kuntorini *et al.*, 2016; Mahfud *et al.*, 2020).

Salah satu metode yang banyak digunakan dalam tahap awal penemuan dan pengembangan bahan aktif adalah *molecular docking* atau studi *in silico* (Kitchen *et al.*, 2004; Meng *et al.*, 2011). Metode ini memungkinkan prediksi orientasi, afinitas pengikatan, dan jenis interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada situs aktif protein target secara efisien (Pagadala *et al.*, 2017; Pinzi & Rastelli, 2019). Meskipun demikian, *molecular docking* memiliki keterbatasan sebagai pendekatan prediktif karena

estimasi energi bebas ikatan didasarkan pada fungsi penilaian (*scoring function*) komputasi dan pemodelan konformasi yang belum sepenuhnya merepresentasikan dinamika lingkungan biologis kompleks secara *in vivo* (Ferreira *et al.*, 2015; Trott & Olson, 2010). Oleh karena itu, simulasi *docking* dimanfaatkan sebagai sarana penapisan awal (*screening tool*) untuk menyeleksi kandidat senyawa yang paling potensial sebelum dilanjutkan ke tahap pengujian eksperimental biologis.

Meskipun studi *in silico* mengenai potensi inhibisi kolagenase oleh ekstrak alam telah dilaporkan (Silva *et al.*, 2024), penelitian khusus yang memetakan mekanisme interaksi molekuler panel senyawa spesifik dari umbi *E. bulbosa* terhadap situs aktif target spesifik *human Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) dengan mempertimbangkan kriteria sediaan topikal masih sangat terbatas. Penelitian ini menawarkan kebaruan melalui pendekatan penapisan bertahap yang menggabungkan kriteria *drug-likeness*, prediksi profil ADMET yang difokuskan pada kriteria keamanan dan permeabilitas kulit (*skin sensitization* dan log Kp), serta analisis *docking* molekuler pada situs katalitik MMP-1. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara *in silico* potensi dan mode interaksi senyawa bioaktif *E. bulbosa* sebagai kandidat inhibitor MMP-1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah berbasis bukti komputasi dalam menyeleksi molekul penanda alami untuk pengembangan produk perawatan kulit *anti-aging* topikal berbasis *E. bulbosa*.

METODE

Penelitian komputasi (*in silico*) ini dirancang untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif umbi *Eleutherine bulbosa* sebagai inhibitor *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) melalui simulasi *molecular docking*. Hipotesis penelitian ini adalah bahwa senyawa bioaktif tertentu dari *E. bulbosa* dapat berikatan secara stabil pada situs aktif MMP-1 dan menunjukkan afinitas ikatan serta profil keamanan topikal yang menguntungkan dibandingkan *native ligand*. Penelitian menggunakan desain eksperimen komputasi berjenjang yang melibatkan **18 senyawa uji awal** dari umbi *E. bulbosa* dan **satu *native ligand*** sebagai pembanding kontrol. Tahapan seleksi secara ringkas meliputi: (1) penapisan kriteria *drug-likeness* berbasis Aturan Lima Lipinski untuk menyeleksi **13 senyawa**; (2) evaluasi profil ADMET dan toksisitas yang difokuskan pada kriteria keamanan sediaan topikal (permeabilitas dan sensitisasi kulit) yang menyaring **6 senyawa**

terbaik; serta (3) simulasi *molecular docking* untuk menganalisis afinitas ikatan dan interaksi residu asam amino pada situs aktif MMP-1.

Simulasi komputasi dijalankan menggunakan perangkat keras berupa laptop merek HP (model KQ50BE7) yang dilengkapi prosesor Intel® Core™ i5-8250U CPU @ 1.60 GHz, memori utama (RAM) 8 GB, serta sistem operasi Windows 11 Pro 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan dalam studi ini meliputi: (1) **ChemDraw Ultra v12.0** (CambridgeSoft) untuk menggambar dan mengoptimasi struktur 2D ligan; (2) **Chem3D Ultra v12.0** (CambridgeSoft) untuk konversi ke struktur 3D dan minimisasi energi ligan menggunakan medan gaya *MM2*; (3) **Swiss-PDBViewer (DeepView) v4.1.0** (*Swiss Institute of Bioinformatics*) untuk preparasi awal struktur makromolekul; (4) **AutoDockTools v1.5.7** (*Scripps Research Institute*) untuk penambahan muatan *Gasteiger*, penetapan atom hidrogen polar, serta penentuan batas kotak kisi (*grid box*); (5) **AutoDock Vina v1.2.0** (*Scripps Research Institute*) sebagai mesin utama simulasi *molecular docking* dengan pengaturan parameter *exhaustiveness* sebesar 8 hingga 32 dan pencarian *grid box* berpusat pada situs aktif target; serta (6) **BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0** (Dassault Systèmes) dan **PyMOL Molecular Graphics System v2.5** (Schrödinger, LLC) untuk visualisasi, pemetaan interaksi 2D/3D, dan analisis residu asam amino.

Struktur tiga dimensi protein target *human Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) diperoleh dari basis data *RCSB Protein Data Bank* (PDB) (Berman et al., 2000). Reseptor yang dipilih merupakan kompleks *Fibroblast Collagenase-1* (MMP-1) yang berasal dari organisme *Homo sapiens*, memiliki resolusi difraksi sinar-X kurang dari $2.0\text{ \AA}$, tidak memiliki mutasi (*unmutated*), serta terikat dengan *native ligand* sebagai pembanding. Preparasi makromolekul dilakukan menggunakan **BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0** (Dassault Systèmes, 2021) dan **AutoDockTools v1.5.7** (Morris et al., 2009). Proses preparasi meliputi pemisahan molekul air (*water molecules*), pembuangan ion/ligan non-spesifik yang tidak relevan, penambahan atom hidrogen polar, serta penetapan muatan parsial *Gasteiger*. Struktur protein yang telah dioptimasi dan dibebaskan dari *native ligand* kemudian disimpan dalam format .pdbqt untuk digunakan dalam simulasi *molecular docking*. Visualisasi dan konfirmasi situs aktif dilakukan menggunakan **PyMOL Molecular Graphics System v2.5** (Schrödinger, LLC) dan **AutoDock Vina v1.2.0** (Eberhardt et al., 2021).

Struktur tiga dimensi domain katalitik *human Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) diunduh dari basis data *RCSB Protein Data Bank* (PDB) dengan kode PDB **966C** (Spesifikasi eksperimen: difraksi sinar-X resolusi $1.90\text{ \AA}$, $R_{\text{work}} = 0.170$, $R_{\text{free}} = 0.220$, diakses pada [Tanggal Akses, misal: 12 Januari 2026]) (Lovejoy et al., 1994). Struktur ini dipilih karena merupakan struktur kristal terakurasi tinggi dari domain katalitik monomerik MMP-1 manusia (*Chain A*) yang terikat dengan inhibitor hidroksamat (*Ligand ID: RS2 / C15H22N2O4*). Penggunaan domain katalitik ini sangat relevan untuk penapisan inhibitor karena mencakup situs aktif utama yang mengikat ion katalitik Zn^{2+} (ZN201) dan ion kofaktor Ca^{2+} (CA202, CA203) tanpa intervensi domain hemopexin yang fleksibel.

Preparasi makromolekul dilakukan menggunakan **PyMOL Molecular Graphics System v2.5** (Schrödinger, LLC) dan **AutoDockTools v1.5.7** (Scripps Research Institute). Molekul air kristalografi dan ligan non-spesifik dieliminasi, sedangkan ion logam esensial (Zn^{2+} dan Ca^{2+}) dipertahankan pada situs aktif. Struktur protein disiapkan dengan penambahan atom hidrogen polar dan penetapan muatan parsial *Kollman charges* (bukan *Gasteiger*) untuk protein, kemudian disimpan dalam format .pdbqt.

Preparasi 18 senyawa bioaktif dari umbi *E. bulbosa* diawali dengan pengunduhan struktur 3D dari basis data PubChem atau pembuatan struktur 2D menggunakan **ChemDraw Ultra v12.0** (CambridgeSoft). Konformasi 3D dioptimasi dan diminimisasi energinya menggunakan medan gaya MM2 pada **Chem3D Ultra v12.0** hingga batas konvergensi $0.01\text{ kcal/mol} \cdot \text{\AA}$. Selanjutnya, pada **AutoDockTools v1.5.7**, dilakukan penambahan muatan *Gasteiger charges*, penetapan jumlah torsi yang dapat berrotasi (*rotatable bonds*), serta penyesuaian muatan non-polar hidrogen sebelum disimpan dalam format .pdbqt untuk simulasi *docking*.

Profil fisikokimia, *drug-likeness*, dan deskriptor ADMET dari 13 senyawa bioaktif awal dievaluasi menggunakan dua platform prediktif berbasis web terintegrasi dengan masukan berupa struktur *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) kanonikal:

1. **SwissADME** (Swiss Institute of Bioinformatics, <http://www.swissadme.ch>, diakses pada 12 Januari 2026; Daina et al., 2017) digunakan untuk memprediksi parameter fisikokimia dan *drug-likeness* berdasarkan Aturan Lima Lipinski ($\text{Berat Molekul} \leq 500 \text{ g/mol}$, $\log P \leq 5$, $\text{Donor ikatan hidrogen/HBD} \leq 5$, $\text{Aseptor ikatan hidrogen/HBA} \leq 10$). Untuk kriteria sediaan topikal, permeabilitas kulit diprediksi melalui nilai koefisien permeabilitas kulit ($\log K_p$ dalam cm/s, dengan ambang batas nilai yang lebih negatif mengindikasikan permeabilitas kulit yang memadai).
2. **pkCSM** (University of Melbourne, <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>, diakses pada 12 Januari 2026; Pires et al., 2015) digunakan untuk mengevaluasi *endpoint* toksisitas dan keamanan sediaan topikal, meliputi: potensi sensitisasi kulit (*skin sensitization*: ya/tidak), hepatotoksitas (ya/tidak), mutagenisitas Ames (ya/tidak), serta karsinogenisitas. Tahapan penapisan ADMET menghasilkan **6 senyawa terpilih** yang memenuhi Aturan Lipinski, memiliki permeabilitas kulit menguntungkan, serta diprediksi non-sensitizer dan non-toksik.

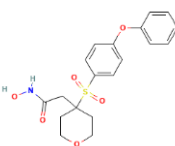
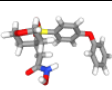
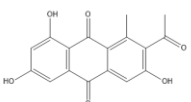
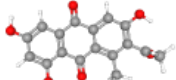
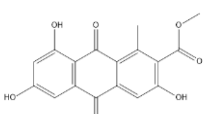
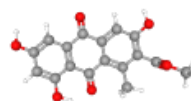
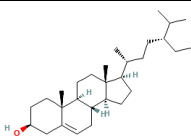
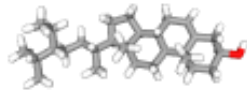
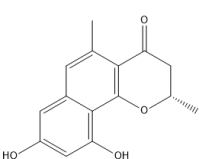
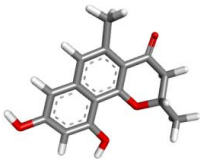
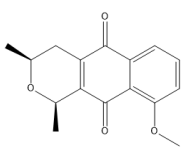
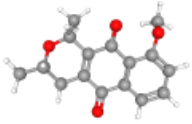
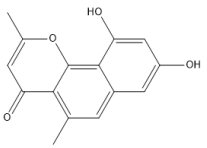
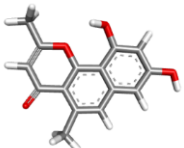
Selanjutnya, data hasil *molecular docking* dari 6 senyawa terpilih dan *native ligand* (RS2) dianalisis secara deskriptif komparatif. Evaluasi mencakup energi bebas ikatan (ΔG , kcal/mol), estimasi konstanta inhibisi (K_i), serta pemetaan jenis interaksi residu asam amino pada situs aktif katalitik MMP-1 (ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi koordinasi ion Zn^{2+}) menggunakan **BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0**.

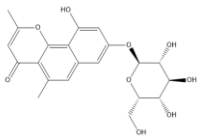
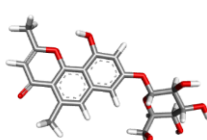
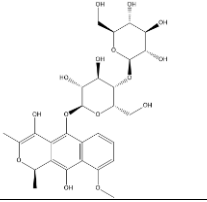
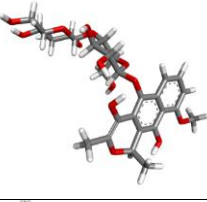
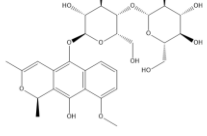
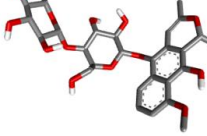
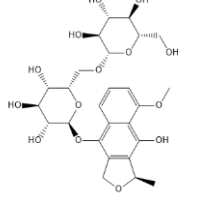
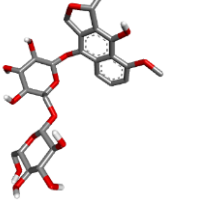
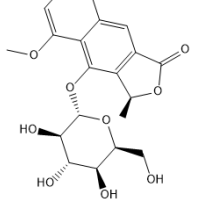
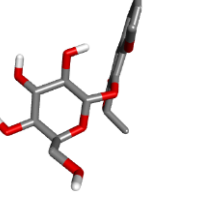
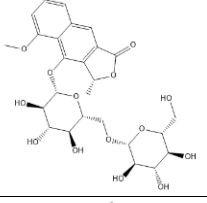
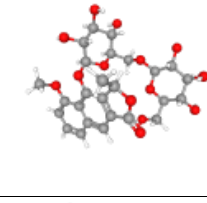
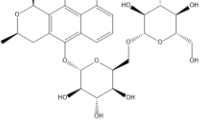
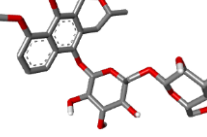
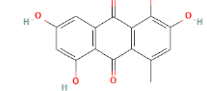
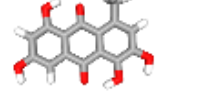
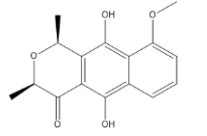
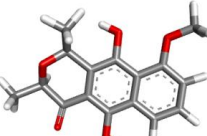
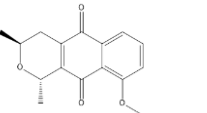
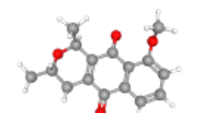
HASIL DAN PEMBAHASAN

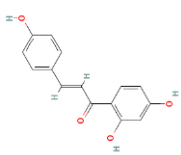
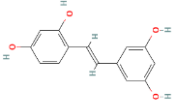
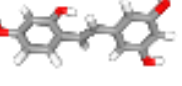
Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) sebagai inhibitor *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1), yaitu enzim kolagenase yang berperan penting dalam degradasi kolagen dermal selama proses penuaan kulit. Penghambatan aktivitas MMP-1 merupakan salah satu strategi utama dalam pengembangan agen *anti-aging* karena dapat memperlambat kerusakan matriks ekstraseluler dan mempertahankan integritas serat kolagen kulit.

Seluruh senyawa uji yang dievaluasi merupakan metabolit sekunder yang keberadaannya pada umbi *E. bulbosa* telah diverifikasi berdasarkan bukti analitik primer (seperti analisis berbasis LC-MS/MS, GC-MS, dan isolasi berbasis NMR). Struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dari 18 senyawa metabolit sekunder *E. bulbosa* serta satu ligan asli (*native ligand* RS2) disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Struktur molekul, nama IUPAC, dan metode konfirmasi analitik dari 18 senyawa metabolit sekunder umbi *Eleutherine bulbosa* serta ligan asli RS2.

No.	Struktur 2 Dimensi	Struktur 3 Dimensi	Nama Senyawa
1.			Native ligan (senyawa pembanding)
2.			2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone
3.			3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone
4.			Beta-Sitosterol
5.			Dihydroeleutherinol
6.			Eleutherin
7.			Eleutherinol

8.			Eleutherinoside A
9.			Eleutherinoside B
10.			Eleutherinoside C
11.			Eleutherinoside D
12.			Eleuthoside A
13.			Eleuthoside B
14.			Eleuthoside C
15.			Erythrolaccin
16.			Hongconin
17.			Isoeleutherin

18.			Isoliquiritigenin
19.			Oxyresveratrol

Sebanyak **18 senyawa metabolit sekunder** dari umbi *E. bulbosa* diawali dengan penapisan *drug-likeness* menggunakan kriteria Aturan Lima Lipinski. Meskipun Aturan Lipinski awalnya dirancang untuk ketersediaan hayati oral, parameter ini tetap relevan dalam formulasi topikal karena berat molekul ($\leq 500 \text{ g/mol}$) dan lipofilisitas ($\log P \leq 5$) merupakan kriteria fisikokimia utama yang menentukan kemampuan molekul untuk menembus rintangan lipid pada stratum korneum secara difusi pasif. Berdasarkan penapisan awal ini, sebanyak **13 senyawa** memenuhi kriteria Lipinski (maksimal 1 pelanggaran) dan dilanjutkan ke tahap evaluasi ADMET yang disesuaikan dengan rute aplikasi topikal.

Evaluasi ADMET difokuskan pada parameter fisikokimia dan keamanan dermal, meliputi estimasi penetrasi stratum korneum melalui koefisien permeabilitas kulit ($\log K_p$) serta prediksi keamanan sel kulit yang mencakup potensi sensitisasi kulit (*skin sensitization*), hepatotoksisitas, dan mutagenisitas. Dari 13 senyawa yang dievaluasi, sebanyak **6 senyawa bioaktif** (termasuk oksiresveratrol dan isolikuiritigenin) menunjukkan profil paling ideal untuk pengembangan topikal—ditandai dengan nilai $\log K_p$ yang memadai untuk difusi dermal, diprediksi non-sensitizer (aman/tidak memicu iritasi sel kulit), serta non-toksik. Keenam senyawa terpilih ini selanjutnya dievaluasi melalui simulasi *molecular docking* terhadap protein target MMP-1 untuk menganalisis afinitas ikatan dan interaksi residu asam amino pada situs.

Evaluasi sifat fisikokimia dan *drug-likeness* awal dilakukan terhadap **18 senyawa metabolit sekunder** umbi *E. bulbosa* (Tabel 1) mengacu pada Aturan Lima Lipinski. Dalam pengembangan sediaan topikal *anti-aging*, aturan ini difungsikan untuk mengevaluasi kelayakan penetrasi molekul menembus rintangan lipid stratum korneum

secara difusi pasif, di mana berat molekul ($< 500 \text{ Da}$) dan lipofilisitas ($\log P \leq 5$) menjadi penentu utama.

Berdasarkan evaluasi Tahap 1, sebanyak **13 senyawa** dinyatakan lolos penapisan Lipinski (maksimal 1 pelanggaran). Sementara itu, **5 senyawa** dieksklusi, yaitu kelompok glikosida yang terdiri dari Eleutherinoside A, B, C serta Eleuthoside A dan B. Eksklusi kelompok glikosida didasarkan pada berat molekul yang besar ($> 520 \text{ g/mol}$) serta tingginya jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen ($> 10 \text{ gugus}$), yang menyebabkan terjadinya > 2 pelanggaran aturan Lipinski. Ukuran molekul yang terlalu besar dan sifat hidrofilisitas yang berlebihan pada kelompok glikosida ini diprediksi menahan molekul pada permukaan stratum korneum sehingga sangat sulit terpenetrasi menuju lapisan dermis tempat target enzim MMP-1 berada.

Selanjutnya, 13 senyawa aglikon yang lolos dilanjutkan ke Tahap 2 untuk evaluasi profil ADMET khusus rute topikal menggunakan SwissADME dan pkCSM. Penapisan tahap ini memprioritaskan parameter koefisien permeabilitas kulit ($\log K_p$) serta prediksi keamanan dermal (*skin sensitization* dan iritasi sel kulit). Hasil analisis ADMET mengeliminasi **7 senyawa** (seperti *Eleutherine*, *Eleutherinol*, dan *Hongconin*) akibat nilai $\log K_p$ yang kurang optimal untuk penetrasi dermal ($\log K_p < -7.0 \text{ cm/s}$) atau adanya potensi sensitisasi kulit (*skin sensitizer*).

Hasil akhir alur seleksi menetapkan **6 senyawa kandidat terpilih** (termasuk *Oxyresveratrol*, *Isoliquiritigenin*, dan *2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone*) yang memenuhi kriteria *drug-likeness*, memiliki permeabilitas dermal yang memadai, serta terprediksi aman (*non-sensitizer*). Keenam senyawa ini bersama ligan asli (*native ligand* RS2) dilanjutkan ke simulasi *molecular docking* terhadap situs aktif MMP-1 (PDB 966C). Data penapisan Lipinski dan parameter ADMET lengkap disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Hasil Lipinski Senyawa Pembanding dan uji

No	Nama Senyawa	Karakteristik			
		Berat Molekul (gram/mol)	Jumlah Aseptor	Jumlah Donor	koefisien partisi (LogP)
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	391.4	6	2	2.69
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	312	6	3	2.09
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	328	7	3	1.67
4.	Dihydroeleutherinol	258	4	2	2.9
5.	Beta-Sitosterol	414.7	1	1	8.02
6.	Eleutherin	272	4	0	2.33
7.	Eleutherinol	256	9	5	3.03
8.	Eleutherinoside A	418	9	5	0.511
9.	Eleutherinoside B	612	15	9	-1.10
10.	Eleutherinoside C	596	14	8	-0.99
11.	Eleutherinoside D	570	14	8	-1.85
12.	Eleuthoside A	406	9	4	0.258
13.	Eleuthoside B	568	14	7	-1.91
14.	Eleuthoside C	598	14	8	-1.420
15.	Erythrolaccin	286.24	6	4	1.59
16.	Hongconin	288	5	2	2.91
17.	Isoeleutherin	272	4	0	2.33
18.	Isoliquiritigenin	256.25	4	3	2.69
19.	Oxyresveratrol	244.24	4	4	2.67

Hasil prediksi absorpsi menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki nilai Human Intestinal Absorption (HIA) di atas 70%, yang mengindikasikan kemampuan absorpsi yang baik. Senyawa Eleutherin, Isoeleutherin, Dihydroeleutherinol, Hongconin, dan Oxyresveratrol menunjukkan nilai HIA lebih dari 87%. Sebaliknya, Eleutherinoside A dan Eleuthoside A memiliki nilai HIA relatif rendah yaitu 46,41% dan 51,44%, yang menunjukkan kemungkinan absorpsi yang lebih terbatas.

Nilai permeabilitas kulit (*Skin Permeability*) seluruh senyawa berada pada rentang yang mendukung penetrasi topikal, sehingga berpotensi digunakan dalam formulasi kosmetik anti-aging. Hasil Prediksi Absorpsi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Prediksi Absorpsi

No	Senyawa	Water solubility (log mol/L)	HIA (%)	CACO-2 nm sec	Skin Permeability (log Kp)
----	---------	------------------------------	---------	---------------	----------------------------

1.	Native ligan (senyawa pembanding)	-5.16	80.659	1.3	-2.745
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	-3.242	69.486	0.299	-2.736
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	-2.983	77.522	-0.244	-2.737
4.	Beta-Sitosterol	-6.773	94.464	1.201	-2.783
5.	Dihydroeleutherinol	-3.881	96.249	0.979	-2.747
6.	Eleutherin	-3.592	99.597	1.311	-2.887
7.	Eleutherinol	-3.176	95.487	0.927	-2.78
8.	Eleutherinoside A	-3.064	46.408	-0.139	-2.735
9.	Eleuthoside A	-3.399	51.44	-0.036	-2.735
10.	Erythrolaccin	-3.112	62.214	-0.307	-2.735
11.	Hongconin	-2.582	95.893	1.244	-3.652
12.	Isoeleutherin	-3.592	99.597	1.311	-2.887
13.	Isoliquiritigenin	-3.06	91.096	0.955	-2.752
14.	Oxyresveratrol	-3.293	87.586	1.005	-2.735

Sebagian besar senyawa menunjukkan nilai BBB negatif, yang mengindikasikan kemampuan penetrasi ke sistem saraf pusat yang rendah. Karakteristik ini menguntungkan untuk produk anti-aging kulit karena mengurangi risiko efek pada sistem saraf pusat. Selain itu, nilai CNS permeability yang rendah juga menunjukkan distribusi yang lebih terlokalisasi di jaringan perifer. Hasil Prediksi distribusi dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Prediksi Distribusi

No	Senyawa	VDss (log L/kg)	BBB (log BB)	CNS (log PS)
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	-0.93	-0.677	-3.433
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	0.603	-0.631	-2.246
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	0.041	-1.016	-3.37
4.	Beta-Sitosterol	0.193	0.781	-1.705
5.	Dihydroeleutherinol	-0.21	-0.411	-2.068
6.	Eleutherin	0.061	0.061	-2.803
7.	Eleutherinol	-0.075	0.017	-1.967
8.	Eleutherinoside A	0.008	-1.211	-3.807
9.	Eleuthoside A	-0.592	-1.377	-4.076
10.	Erythrolaccin	1.176	-0.876	-3.165
11.	Hongconin	-0.213	-0.013	-3.236
12.	Isoeleutherin	0.061	0.638	-2.803
13.	Isoliquiritigenin	0.485	-0.717	-2.205
14.	Oxyresveratrol	-0.024	-0.899	-2.304

Pada aspek metabolisme, sebagian besar senyawa tidak bertindak sebagai inhibitor CYP3A4 maupun CYP2D6 sehingga berpotensi memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah. Oxyresveratrol, eleutherin, isoeleutherin, dan beta-sitosterol diprediksi sebagai substrat CYP3A4, menandakan bahwa metabolisme senyawa tersebut kemungkinan melibatkan enzim hati utama. Tidak adanya aktivitas inhibitor CYP2D6 pada seluruh senyawa merupakan indikator yang baik dari sisi keamanan farmakokinetik.

Prediksi ekskresi menunjukkan bahwa seluruh senyawa bukan merupakan substrat OCT2 ginjal. Nilai total clearance yang moderat mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut tidak mengalami eliminasi yang terlalu cepat maupun terlalu lambat. Eleutherinol memiliki nilai clearance tertinggi, sedangkan Eleutherinoside A menunjukkan clearance paling rendah. Hasil Prediksi Metabolisme dan Ekresi dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Prediksi Metabolisme dan Ekresi

No	Senyawa	CYP3A4 substrate	CYP3A4 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	Yes	Yes	yes	No	0.657	No
2.	2-acetyl-3,6,8- trihydroxy-1- methyl anthraquinone	No	No	No	No	0.061	No
3.	3,6,8-trihydroxy-1- Methylanthraquinone	No	No	No	No	0.466	No
4.	Beta-Sitosterol	Yes	No	No	No	0.628	No
5.	Dihydroeleutherinol	No	No	Yes	No	0.313	No
6.	Eleutherin	Yes	No	No	No	0.319	No
7.	Eleutherinol	No	No	Yes	No	0.861	No
8.	Eleutherinoside A	No	No	No	No	-0.035	No
9.	Eleuthoside A	No	No	No	No	0.644	No
10.	Erythrolaccin	No	No	No	No	0.288	No
11.	Hongconin	No	No	No	No	0.251	No
12.	Isoeleutherin	Yes	No	No	No	0.319	No
13.	Isoliquiritigenin	No	No	Yes	No	0.087	No
14.	Oxyresveratrol	Yes	No	Yes	No	0.195	No

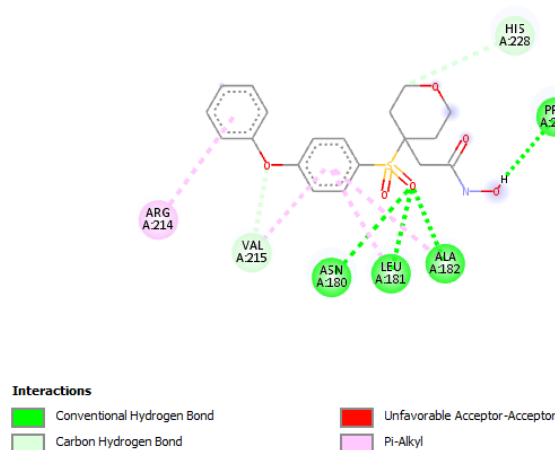
Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak bersifat hepatotoksik dan tidak menyebabkan sensitisasi kulit. Hasil ini sangat penting mengingat aplikasi anti-aging umumnya digunakan dalam jangka panjang. Oxyresveratrol, Hongconin, Isoliquiritigenin, Eleutherinol, dan Eleuthoside A diprediksi tidak bersifat karsinogenik maupun mutagenik sehingga memiliki profil keamanan yang baik. Sebaliknya, Eleutherin dan Isoeleutherin menunjukkan potensi karsinogenisitas, sedangkan beberapa senyawa anthraquinone menunjukkan prediksi mutagenisitas sehingga memerlukan kajian lanjutan dan tidak masuk kriteria. Hasil Prediksi Toksisitas dapat dilihat pada tabel 6

Tabel 6. Hasil Prediksi Toksisitas

No	Senyawa	Toxicity class	LD50 (mg/kg)	Hepatotoxicity	Mutagenicity	Carcinogenicity	Skin Sensitisation
1.	Native ligand (senyawa pembanding)	4	1000	No	Yes	No	No
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	5	7000	No	Yes	No	No
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	5	5000	No	Yes	No	No
4.	Beta-Sitosterol	4	890	No	No	No	No
5.	Dihydroeleutherinol	4	400	No	Yes	No	No
6.	Eleutherin	4	1000	No	No	Yes	No
7.	Eleutherinol	5	3200	No	No	No	No
8.	Eleutherinoside A	4	1380	No	Yes	No	No
9.	Eleuthoside A	5	3000	No	No	No	No
10.	Erythrolaccin	5	7000	No	Yes	No	No
11.	Hongconin	5	5000	No	No	No	No
12.	Isoeleutherin	4	1000	No	No	Yes	No
13.	Isoliquiritigenin	5	3600	No	No	No	No
14.	Oxyresveratrol	4	1560	No	No	No	No

Analisis visual terhadap residu asam amino pembentuk kantung ikatan mengungkapkan adanya beberapa jenis interaksi kimia spesifik yang menstabilkan kompleks tersebut. Interaksi paling dominan adalah ikatan hidrogen konvensional (*conventional hydrogen bond*) dengan residu ASN A:180, LEU A:181, ALA A:182, dan PRO A:238. Empat ikatan hidrogen konvensional ini menjadi faktor penentu utama rendahnya nilai energi bebas Gibbs yang dihasilkan. Selain itu, kompleks ini diperkuat

oleh interaksi ikatan hidrogen karbon (*carbon hydrogen bond*) pada residu VAL A:215 dan HIS A:228, serta interaksi hidrofobik berupa ikatan Pi-Alkyl dengan residu ARG A:214. Kombinasi antara ikatan hidrogen yang kuat dan interaksi hidrofobik ini secara sinergis mengunci posisi ligan di dalam kantung ikatan reseptor. Data termodinamika dan profil interaksi ligan alami ini selanjutnya akan digunakan sebagai standar pembandingan (*reference standard*) dalam mengevaluasi aktivitas penambatan senyawa-senyawa uji. Interaksi native ligan - reseptor bisa dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Interaksi native ligan – reseptor

Hasil simulasi menunjukkan nilai RMSD sebesar 2,00 Å. Dalam studi pemodelan molekul, nilai $\text{RMSD} \leq 2,00 \text{ Å}$ merupakan ambang batas standar yang diterima secara luas untuk menyatakan bahwa suatu metode penambatan telah valid. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa posisi dan orientasi konformasi ligan hasil prediksi komputasi berhimpit secara akurat dengan posisi kristalografis asli hasil eksperimen. Oleh karena itu, protokol dan parameter koordinat grid box yang ditetapkan dalam penelitian ini dinilai valid dan memiliki keandalan yang tinggi untuk digunakan pada penapisan senyawa uji selanjutnya. Kekuatan afinitas ikatan antara ligan alami dengan reseptor ditunjukkan oleh nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -8,93 kkal/mol. Nilai negatif yang signifikan ini menandakan bahwa pembentukan kompleks ligan-reseptor berlangsung secara spontan dan termodinamika ikatan bersifat stabil. Kestabilan interaksi tersebut berkorelasional dengan nilai konstanta inhibisi (K_i) yang diperoleh, yaitu sebesar 284,97 nM. Nilai K_i yang berada pada rentang nanomolar ini membuktikan afinitas penambatan yang sangat tinggi, yang berarti bahwa ligan alami mampu menginhibisi atau mengikat

target biologis secara efektif meskipun dalam konsentrasi yang sangat rendah. Hasil simulasi re-docking native ligan dapat dilihat pada Tabel 7.

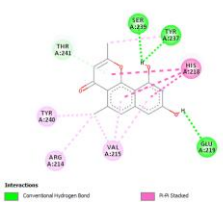
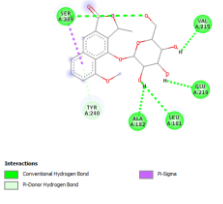
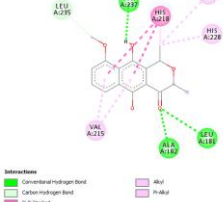
Tabel 7. Hasil simulasi re-docking native ligan

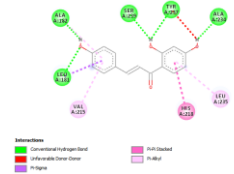
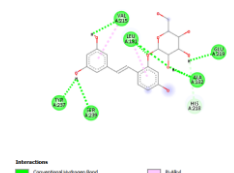
No .	Nama Senyawa	Energi Bebas Gibbs / ΔG (kkal/mol)	Ki	RMS D	Residu Asam Amino
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	-8,93	284,97 nM	2,00 Å	Convensional Hydrogen Bond: ASN A:180, LEU A:181, ALA A:182, PRO A:238 Carbon Hydrogen Bond: VAL A:215, HIS A:2228 Pi-Alkyl: ARG A:214

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji mampu berinteraksi dengan reseptor MMP-1 yang berperan penting dalam degradasi kolagen pada proses penuaan kulit. Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) digunakan sebagai parameter utama untuk menilai kekuatan afinitas antara ligan dan reseptor. Semakin negatif nilai ΔG , semakin stabil kompleks ligan-reseptor yang terbentuk dan semakin besar potensi senyawa dalam menghambat aktivitas target protein. Berdasarkan data termodinamika pada Tabel 8, kekuatan afinitas senyawa uji menunjukkan variasi yang signifikan. Urutan kekuatan afinitas senyawa uji berdasarkan nilai ΔG dari yang paling stabil adalah Beta-Sitosterol (-9,73 kkal/mol) > Oxyresveratrol (-9,40 kkal/mol) > Isoliquiritigenin (-9,22 kkal/mol) > Eleutherinol (-7,99 kkal/mol) > Hongconin (-7,61 kkal/mol) > Eleuthoside A (-6,42 kkal/mol). Nilai RMSD untuk seluruh senyawa uji berada pada rentang 0,19 Å hingga 1,93 Å. Nilai RMSD yang berada di bawah ambang batas kritis < 2,00 Å ini mengonfirmasi bahwa posisi penambatan (docking pose) dari seluruh senyawa uji berada di dalam kantung ikatan (binding pocket) yang valid dan memiliki keandalan geometris yang tinggi.

Tabel 8. Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji

No	Nama Senyawa	Energi Bebas Gibbs / ΔG	Ki	RMSD	Residu Asam Amino	Gambar interaksi
----	--------------	---------------------------------	----	------	-------------------	------------------

		(kkal/mol)				
1.	Beta-Sitosterol	-9.73	73.59 nM	1.79	Conventional Hydrogen Bond: ASN A:180 Pi-Sigma: HIS A:218 Alkyl,Pi-Alkyl: TYR A:237, ARG A:214, LEU A:235, VAL A:215, LEU A:181, PRO A:238	
2.	Eleutherinol	-7.99	1.38 uM	1.93	Conventional Hydrogen Bond: GLU A:219, TYR A:237, SER A:239 Pi-Donor Hydrogen Bond: THR A:241 Pi-Pi Stacked: HIS A:218 Alkyl,Pi-Alkyl: TYR A:240, ARG A:214, VAL A:215	
3.	Eleuthoside A	-6.42	19.64 uM	1.39	Conventional Hydrogen Bond: SER A:239, VAL A:215, GLU A:219, LEU A:181, ALA A:182 Pi-Donor Hydrogen Bond: TYR A:240	
4.	Hongconin	-7.61	2.66 uM	0.19	Conventional Hydrogen bond: TYR A:237, ALA A:182, LEU A:181 Carbon Hydrogen Bond: LEU A:235 Pi-Pi Stacked: HIS A:218	

					Alkyl,Pi-Alkyl: PRO A:238, HIS A:228, VAL A:215	
5.	Isoliquiritigenin	-9.22	174.35 nM	1.49	Conventional Hydrogen Bond: ALA A:182, LEU A:181, SER A:239, TYR A:237, ALA A:234 Pi-Pi Stacked: HIS A: 218 Pi-Alkyl: LEU A:235, VAL A:215	
6.	Oxyresveratrol	-9.40	129.59 nM	1.16	Conventional Hydrogen Bond: SER A:239, TYR A:237, VAL A:215, LEU A:181, ALA A:182, GLU A:219 Carbon Hydrogen Bond: HIS A:218	

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penapisan *in silico*, evaluasi sifat *drug-likeness*, prediksi profil ADMET topikal, serta simulasi *molecular docking* terhadap **6 senyawa bioaktif terpilih** dari umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*), keenam senyawa tersebut menunjukkan afinitas ikatan komputasional yang baik terhadap situs aktif katalitik *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1; PDB 966C). Di antara keenam senyawa yang dievaluasi pada tahap akhir, **oksiresveratrol** (*oxyresveratrol*) menunjukkan profil paling prospektif sebagai kandidat inhibitor MMP-1 untuk sediaan *anti-aging* topikal. Oksiresveratrol memiliki afinitas ikatan tertinggi dengan nilai ΔG sebesar -9.40 kcal/mol dan estimasi konstanta inhibisi (K_i) sebesar 129.59 nM yang ditopang oleh pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik pada residu-residu kunci situs aktif MMP-1 serta koordinasi dengan ion $\{Zn^{2+}$. Selain memenuhi seluruh kriteria *drug-likeness* Lipinski, oksiresveratrol memiliki prediktor permeabilitas kulit log K_p yang memadai serta terprediksi *non-sensitizer*, non-hepatotoksik, non-mutagenik, dan non-karsinogenik.

DAFTAR RUJUKAN

- Almeida Y.S.A.P., Espinar M.T.F., Aranha E.S.P., Vasconcellos M.C., Nunez C.V. (2022). Phytochemical Study and Bioactivity of Eleutherine bulbosa. *Research, Society and Development*, 11(14), e36460.
- Fadhilah, F. R., Rezaldi, F., Pakpahan, S. E., & Putri, S. K. (2024). Potensi Senyawa Vitexin Pada Kombucha Bunga Kecomang (*Etlingera elatior*) Sebagai Kandidat Obat Antikanker Kolon Yang Diprediksi Berdasarkan Analisis Bioinformatika. *Prosiding Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia*, 3, 162-180.
- Fadillah, M. F., Rezaldi, F., Fadila, R., Andry, M., Pamungkas, B. T., Mubarak, S., ... & Maritha, V. (2024). Studi Bioteknologi Komputasi (Bioinformatika) Senyawa Vitexin Pada Kombucha Bunga Telang Vitexin Sebagai Antioksidan dan Antikanker. *Jurnal Gizi Kerja dan Produktivitas*, 5(1), 60-67.
- Ferreira L.G., Dos Santos R.N., Oliva G., Andricopulo A.D. (2019). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 24(9), 1736.
- Fisher G.J., Varani J., Voorhees J.J. (2016). Looking Older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Archives of Dermatology*, 144(5), 666–672.
- Gao Y., et al. (2025). Harnessing Functional Food Sources: Deriving Anti-Inflammatory and Antibacterial Naphthalene Derivatives from the Edible Bulbs of Eleutherine bulbosa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(7), 4126–4136.
- Husein, A. S., Rezaldi, F., Pamungkas, B. T., Suminar, E., Maritha, V., & Gumilar, R. (2025). Formulasi Sediaan Sabun Wajah Berbahan Aktif Ekstrak Sarang Burung Wallet Dan Scooby Kombucha Sebagai Antipenuaan Berdasarkan Daya Hambat Enzim Tirosinase. *Jurnal Ilmiah Farmasi Attamru (JIFA)*, 6(1), 26-37.
- Kurniawati, N., Saputri, I. S. P. A., & Rezaldi, F. (2023). Study of Computational Biotechnology (Bioinformatics) on Telang Flower Kombucha (*Clitoria Terantea* L) as an Immunomodulator to Suppress Immunoglobulin E (IgE) for Allergy Sufferers. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(2), 348-354.
- Kim M., Park Y.G., Lee H.J. (2021). Matrix Metalloproteinase-1 and Skin Aging: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111443.
- Panyachariwat N., Jimtaisong A., Saewan N. (2024). Antioxidative Potentials of Eleutherine bulbosa Bulb and Its Utilization in Topical Cosmetic Emulsion. *Cosmetics*, 11(4), 111.

- Paramita S., Nuryanto M.K. (2018). Anti-Inflammatory Activity of Eleutherine bulbosa Ethanol Bulb Extracts. *Journal of Vocational Health Studies*, 2(2), 51–55.
- Pinzi L., Rastelli G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331.
- Pittayapruuek P., Meephansan J., Prapapan O., Komine M., Ohtsuki M. (2016). Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 868.
- Quan T., Fisher G.J. (2016). Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging. *Gerontology*, 61(5), 427–434.
- Rakhmawati, A., Fathurrohman, F., Rezaldi, F., Pulungan, E. S., Aruan, M., Mardhia, M., ... & Erfan, E. (2026). Virologi Klinis Terapan: Patogenesis, Diagnostik Modern, dan Pengendalian Infeksi.
- Rezaldi, F., Taupiqurrohman, O., Fadillah, M. F., Rochmat, A., Humaedi, A., & Fadhilah, F. (2021). Identifikasi Kandidat Vaksin COVID-19 Berbasis Peptida dari Glikoprotein Spike SARS CoV-2 untuk Ras Asia secara In Silico. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 10(1), 77-85.
- Rezaldi, F., Utami, A. W., Wijayanti, F. E. R., Purbanova, R., Wati, D. R., Suminar, E., ... & Yenny, R. F. (2024). Aktivitas Antioksidan Pada Sediaan Kombucha Bunga Telang Yang Diracik Dari Formulasi Gula Aren Dan Madu Sr12 Sebagai Produk Bioteknologi Pangan Dan Farmasi. *Agribios*, 22(2), 165-175.
- Rezaldi, F., Sutaryono, S., Wijayanti, W., Yudianto, T., Maritha, V., Gumilar, R., & Perkasa, B. T. (2025). Antioksidan dan Antikeputihan Pada Formulasi Sediaan Body Wash Ekstrak Beras Merah dan Hitam Sebagai Produk Bioteknologi Pertanian, Kebidanan dan Farmasi. *Jurnal Agroteknologi Merdeka Pasuruan*, 9(2), 116-127
- Rezaldi, F., Surahman, Y. T., Susilo, H., Suminar, E., Mubarak, S., & Kurniawan, M. (2026). Pengembangan Kombucha Herbal Berbasis Kearifan Lokal sebagai Sediaan Pangan Fungsional dalam Perspektif Farmasi pada Pembelajaran Mata

- Kuliah Herbal di Program Studi D3 Keperawatan STIKes Tujuh Belas Karanganyar Tahun 2025. *Jurnal Medika: Medika*, 2772-2779.
- Saputri, M. I., Saputri, R. D., Rezaldi, F., Yenny, R. F., Roihwan, R., & Susilo, H. (2024). Aktivitas Antidiabetes Pada Senyawa Viteksin Kombucha Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) Melalui Studi Bioteknologi Komputasi (Bioinformatika). *Jurnal Kesehatan Tujuh Belas (Jurkes TB)*, 5(2).
- Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R., Park K.C. (2019). Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2126.
- Silva R.M.G., Alves C.P., Barbosa F.C., et al. (2024). Antioxidant, Antitumoral, Antimetastatic Effect and Inhibition of Collagenase Enzyme Activity of *Eleutherine bulbosa* Extract: In Vitro, In Vivo and In Silico Approaches. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, 117005.
- Taupiqurrohman, O., Rezaldi, F., Fadillah, M. F., Amalia, D., & Suryani, Y. (2022). Anticancer potency of dimethyl 2-(2-hydroxy-2-methoxypropylidene) malonate in kombucha. *Jurnal Biodjati*, 7(1), 86-94.
- Wang Y., Zhao H., Lin C. (2022). Oxidative Stress and Skin Aging: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 987421.
- Zhang L., Li Y., Liang Y. (2023). Phenolic Compounds as Natural Anti-Aging Agents: Current Progress and Future Perspectives. *Molecules*, 28(4), 1845.