

**UJI *IN SILICO* EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH DELIMA  
MERAH (*Punica granatum* L.) YANG BERKAITAN DENGAN  
HIPERPIGMENTASI SERTA UJI ANTIOKSIDAN**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana di  
Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :  
Salsabilla  
08061282126071**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2025**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji *In Silico* Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah  
(*Punica granatum* L.) Yang Berkaitan Dengan  
Hiperpigmentasi Serta Uji Antioksidan

Nama Mahasiswa : Salsabilla

NIM : 08061282126071

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **24 Februari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 24 Februari 2025

Pembimbing:

1. **Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc**  
NIP. 198605282012121005

(.....)

2. **Dr. Nirwan Syarif, M. Si**  
NIP. 197010011999031003

(.....)

Pembahas:

1. **Dr. Eliza, M.Si**  
NIP. 196407291991022001

(.....)

2. **Apt. Herlina, M. Kes**  
NIP. 197107031998022001

(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M. Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Uji *In Silico* Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum* L.) Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Serta Uji Antioksidan

Nama Mahasiswa : Salsabilla

NIM : 08061282126071

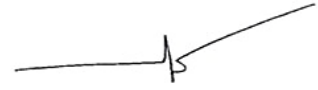
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **12 Maret 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

**Inderalaya, 13 Maret 2025**

Ketua:

**1. Dr. apt. Shaum Shiyon, M.Sc**  
NIP. 198605282012121005

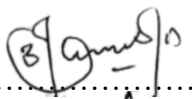
(  
.....)

Anggota:

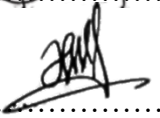
**1. Dr. Nirwan Syarif, M. Si**  
NIP. 197010011999031003

(  
.....)

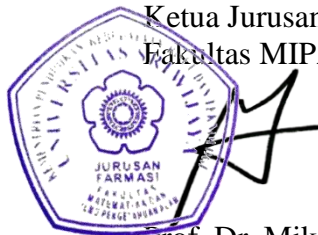
**2. Dr. Eliza, M.Si**  
NIP. 196407291991022001

(  
.....)

**3. Apt. Herlina, M. Kes**  
NIP. 197107031998022001

(  
.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M. Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsabilla

NIM : 08061282126071

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 14 Maret 2025  
Penulis,



Salsabilla  
NIM. 08061282126071

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tanda di bawah ini:

Nama : Salsabilla  
NIM : 08061282126071  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji *In Silico* Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum L.*) Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Serta Uji Antioksidan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 14 Maret 2025

Penulis,



Salsabilla  
NIM. 08061282126071

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan menyebut nama Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang“

Sebagai ungkapan rasa syukur kepada Allah SWT. yang telah memberikan kekuatan dan kemudahan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu, serta shalawat dan salam saya haturkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Skripsi ini saya persembahkan untuk diri saya sendiri, orang tua, saudara, keluarga terdekat, para dosen, almamater, sahabat, teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021, dan adik asuh yang turut memberikan doa serta semangat.

فَاصْبِرْ إِنَّ وَعْدَ اللَّهِ حَقٌّ وَلَا يَسْتَخِفُّكَ الَّذِينَ لَا يُوقِنُونَ

"Maka bersabarlah engkau (Muhammad), sungguh, janji Allah itu benar dan sekali-kali jangan sampai orang-orang yang tidak meyakini (kebenaran ayat-ayat Allah) itu menggelisahkan engkau" (QS. Ar-Rum: 60)

“Bukan kita yang hebat, tapi Allah SWT. yang memudahkan jalannya”

### Motto:

**“Everybody has their own way, their own path, and their own time to shine”**

**"Mundur untuk melompat lebih tinggi"**

## KATA PENGANTAR

Pertama, penulis ucapkan puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT. Atas segala nikmat berupa kesehatan, kekuatan, dan kemudahan dalam proses penyelesaian skripsi ini. Shalawat serta salam selalu terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Alm. Zulpikri bin Madjidin, ayah tercinta. Terima kasih sudah berjuang untuk kehidupan penulis dan atas didikan, motivasi, dukungan yang luar biasa serta selalu menemani penulis dalam setiap proses pendidikan. Saat banyaknya keterbatasan dan kesulitan dalam hidup beliau, namun pendidikan anak-anaknya selalu menjadi nomor satu. Walau tidak sampai merasakan hari kelulusan penulis.
2. Ibu tercinta yaitu Kasmawati yang telah melahirkan dan memberikan kasih sayang dan cinta kepada penulis, serta selalu menjadi tempat berpulang ternyaman bagi penulis. Terima kasih untuk do'a yang selalu dipanjatkan selama ini sehingga penulis mampu menyelesaikan studi sarjana.
3. Kakak tersayang (Ahmad Al-Baihaqi dan Hibatullah Zaki), adik tersayang (Ahmad Faiz Murtadho), serta Ayuk tersayang (Meilinda Amelia) yang selalu memberikan semangat, dukungan, hiburan ditengah riuhnya kesibukan dan kesulitan dalam menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S. Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas MIPA atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi dan Dosen Pembimbing Akademik atas dukungan sarana prasarana dan bantuan saran akademik selama perkuliahan hingga bisa menyelesaikan skripsi ini.
6. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyon, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing I dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si., selaku Dosen Pembimbing II untuk segala pengajaran, bimbingan, arahan, serta motivasi selama perkuliahan hingga penelitian dan penyusunan skripsi ini.
7. Ibu Dr. Eliza, M.Si., dan Ibu apt. Herlina, M.Kes., selaku Dosen Pembahas serta Dosen Penguji atas kebaikannya yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran, masukan, serta terbuka untuk berdiskusi bersama penulis dalam perbaikan skripsi.
8. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf administrasi Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) yang telah banyak memberikan bantuan dalam urusan surat-menyurat yang diperlukan selama perkuliahan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan baik.
10. Seluruh analis laboratorium (Kak Fitri dan Kak Tawan) yang selalu memberikan bantuan selama masa penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
11. Keluarga besar penulis, khususnya keluarga ibu majisa yang selalu mendoakan, dan memberi semangat kepada penulis serta tidak lupa kucing-kucing lucu (Loona, Cherry, dan Mona) sebagai *stress release*.
12. Tim/sahabat/saudara selama perkuliahan yaitu Produktipp (Bintang Checillina dan Rifki Yandri), serta *Beyond the Capsule* (Bintang Checillina, Daulah Siadah, Helena Tiffany, Jessica Wasefhanah, Aprilia Irma, dan Widy Oktavia) atas segala waktu, kebersamaan, bantuan, dukungan, semangat, dan kerja samanya selama proses perkuliahan hingga akhir pengerjaan skripsi ini.



13. Teman-teman seperbimbingan Dosbing I yaitu Violent, Angel, Helen, Danil, Shasy, Melin, Kevin, dan Luthfiyyah atas kerja samanya. Serta teman-teman sesama bidang komputasi farmasi lain yaitu Silva, Dura, Yessi, dan Meylika.
14. Kakak dan adik seperkasuhan 071 (Kak Adel, Kak Diana, Nana, Nabila, dan Melki) yang turut memberikan semangat kepada penulis. Semoga jalan kalian dimudahkan dan tetap semangat menjalani perjuangan di bangku kuliah.
15. UKM U-Read UNSRI sejak tahun 2022-2025 yang telah menjadi rumah untuk pengembangan diri serta orang-orang baik di dalamnya yaitu kakak-kakak dan teman-teman jajaran BPH, dan keluarga besar UKM U-Read yang telah banyak menjadi motivasi serta turut menghibur hari-hari disela kesibukan kuliah.
16. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2021 yang telah kebersamai dan membantu penulis dari masa-masa beradaptasi hingga berjuang lulus di Jurusan Farmasi saat ini.
17. Sahabat semasa SMA (dinda, tije, farah, nabila mou, aura) dengan perbedaan *background* jurusan dan universitas tetap mau berbagi cerita, pengalaman, serta saling mendukung satu sama lain.
18. Sahabat/saudari yang dipertemukan sejak 10 tahun lalu yaitu Nisfu Laili. Terima kasih atas segala bantuan, semua waktu yang diluangkan untuk menemani suka dan duka, segala cerita yang sudah didengarkan, segala tawa yang selalu menghibur, semoga Allah SWT. selalu menjaga kitaa berdua untuk berbuat kebaikan bersama.
19. Semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa, bantuan, dan semangat kepada penulis baik secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu.
20. Kepada seseorang yang namanya belum diketahui pasti, tetapi telah tertulis jelas di *Lauhul Mahfuz*. Terima kasih telah menjadi salah satu sumber motivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini sebagai upaya memantaskan diri. Semoga kita dipertemukan dalam versi terbaik kita masing-masing.

21. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all these hard work, I wanna thank me for never quitting, I wanna thank me for always being a giver and trying to give more than I receive. I wanna thank me for trying do more right than wrong, I wanna thank me for just being me all times.*

Penulis sangat berterima kasih dan bersyukur atas segala hal bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 17 Maret 2025

Penulis,

Salsabilla

NIM. 08061282126071

***In Silico* Test of Ethanol Extract of Red Pomegranate Peel (*Punica granatum* L.) Related to Hyperpigmentation and Antioxidant Tests**

**Salsabilla**

**08061282126071**

**ABSTRACT**

Skin hyperpigmentation occurs due to excessive melanin production, causing certain areas to be darker than the surrounding skin. The use of anti-hyperpigmentation agents such as kojic acid and hydroquinone that work by inhibiting the tyrosinase enzyme can cause to serious side effects. Therefore, safer natural alternatives are needed. This study analyzes the potential of ethanol extract of red pomegranate peel (*Punica granatum* L.) in related to hyperpigmentation through the *In Silico* tests with network pharmacology and molecular docking approaches, as well as antioxidant test using the DPPH method. The results of network pharmacology analysis obtained six main proteins in regulation related to hyperpigmentation, namely EGFR, AKT1, FGF2, STAT3, SRC, and TP53. Potential compounds, namely kaempferol, ellagic acid, gallic acid, and oleamide could potentially interact with these proteins. The main signaling pathways, which are involved include PI3K-akt signaling pathway, the MAPK signaling pathway, and the FoxO signaling pathway. The molecular docking results showed that ellagic acid has the highest affinity to AKT1 (binding affinity -10.55 kcal/mol), which is characterized by the presence of hydrogen and hydrophobic bonds on the active side of the protein. The antioxidant activity of the extract showed an IC<sub>50</sub> value of 109.503 ppm, classified as a moderate antioxidant category. These results confirm the potential of ethanol extract of red pomegranate peel as a natural antihyperpigmentation agent.

**Keywords:** Hyperpigmentation, red pomegranate peel, network pharmacology, molecular docking, antioxidant

**Uji *In Silico* Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum* L.)  
Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Serta Uji Antioksidan**

**Salsabilla**

**08061282126071**

**ABSTRAK**

Hiperpigmentasi kulit terjadi akibat produksi melanin berlebihan, menyebabkan area tertentu lebih gelap dibandingkan kulit di sekitarnya. Penggunaan agen antihiperpigmentasi seperti *kojic acid* dan hidrokuinon yang bekerja dengan cara menghambat enzim tirosinase dapat menimbulkan efek samping yang serius. Oleh karena itu, diperlukan alternatif alami yang lebih aman. Penelitian ini menganalisis potensi ekstrak etanol kulit buah delima merah (*Punica granatum* L.) yang berkaitan dengan hiperpigmentasi melalui uji *In Silico* dengan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*, serta uji antioksidan menggunakan metode DPPH. Hasil analisis *network pharmacology* didapatkan enam protein utama dalam regulasi yang berkaitan dengan hiperpigmentasi, yaitu EGFR, AKT1, FGF2, STAT3, SRC, dan TP53. Senyawa potensial yaitu kaempferol, *ellagic acid*, *gallic acid*, dan oleamide berpotensi berinteraksi dengan protein tersebut. Jalur pensinyalan utama, yang terlibat meliputi PI3K-akt *signaling pathway*, MAPK *signaling pathway*, dan FoxO *signaling pathway*. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa *ellagic acid* memiliki afinitas tertinggi terhadap AKT1 (*binding affinity* -10,55 kkal/mol), yang ditandai dengan adanya ikatan hidrogen dan hidrofobik pada sisi aktif protein. Aktivitas antioksidan ekstrak menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 109,503 ppm, tergolong dalam kategori antioksidan sedang. Hasil ini mengonfirmasi adanya potensi ekstrak etanol kulit buah delima merah sebagai agen antihiperpigmentasi alami.

**Kata Kunci:** Hiperpigmentasi, kulit buah delima merah, *network pharmacology*, *molecular docking*, antioksidan

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan .....	5
1.4 Manfaat .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tanaman Delima Merah ( <i>Punica granatum</i> L.) .....	7
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi .....	7
2.2 Senyawa Fitokimia.....	9
2.3 Efek Farmakologi .....	10
2.4 Kulit .....	10
2.4.1 Epidermis.....	11
2.4.2 Dermis .....	12
2.4.3 Subkutan .....	12
2.5 Hiperpigmentasi.....	12
2.5.1 Jenis Hiperpigmentasi Kulit .....	14
2.5.2 Jalur Biosintesis Pigmen Melanin .....	16
2.6 Senyawa Pembanding .....	17
2.7 <i>Network Pharmacology</i> .....	18
2.8 <i>Molecular Docking</i> .....	19
2.9 Sumber Informasi <i>Databases</i> .....	20
2.9.1 KNApSAcK.....	20
2.9.2 PubChem .....	20
2.9.3 Protein Data Bank (PDB).....	21
2.10 Aplikasi Perangkat Lunak.....	22

2.10.1 PASS <i>Online</i> .....	22
2.10.2 Swiss <i>Target Prediction</i> .....	22
2.10.3 Swiss ADME .....	22
2.10.4 STRING .....	23
2.10.5 STITCH .....	24
2.10.6 Cytoscape .....	24
2.10.7 Discovery Studio .....	25
2.10.8 AutoDock Vina .....	25
2.11 Antioksidan .....	26
2.12 Uji Antioksidan .....	27
2.12.1 Metode DPPH .....	27
2.12.2 <i>Inhibitory Concentration 50% (IC<sub>50</sub>)</i> .....	28
BAB III METODE PENELITIAN .....	29
3.1 Waktu dan Tempat .....	29
3.2 Bahan dan Alat .....	29
3.2.1 Bahan .....	29
3.2.2 Alat .....	29
3.3 Ekstraksi dan Analisis Profil Senyawa Ekstrak .....	30
3.3.1 Preparasi dan Ekstraksi Kulit Buah Delima Merah .....	30
3.3.2 Karakterisasi Ekstrak .....	31
3.3.3 Analisis Profil Senyawa Menggunakan LC-HRMS .....	33
3.3.4 Pengumpulan Senyawa Metabolit pada Kulit Buah Delima Merah menggunakan Data Base KNApSAcK .....	34
3.4 Studi <i>In Silico</i> .....	35
3.4.1 <i>Network Pharmacology</i> .....	35
3.4.2 <i>Molecular Docking</i> .....	38
3.5 Uji Aktivitas Antioksidan .....	40
3.5.1 Pembuatan Larutan Induk DPPH 0,05 mM .....	41
3.5.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum DPPH .....	41
3.5.3 Uji Aktivitas Antioksidan secara <i>In Vitro</i> .....	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	44
4.1 Hasil Analisis Senyawa Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah .....	44
4.1.1 Ekstraksi .....	44
4.1.2 Hasil Karakterisasi Ekstrak .....	45
4.1.3 Hasil Analisis Profil Senyawa Menggunakan LC-HRMS ....	48
4.1.4 Hasil Pengumpulan Senyawa Menggunakan KNApSAcK <i>database</i> .....	54
4.2 Potensi Molekular Target Senyawa Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Melalui Pendekatan <i>Network Pharmacology</i> .....	55

4.2.1 Hasil Prediksi Aktivitas Potensial Senyawa Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah Melalui <i>PASS Online</i> .....	55
4.2.2 Hasil Identifikasi Protein Target Senyawa Potensial Melalui <i>Swiss Target Prediction</i> .....	58
4.2.3 Hasil Pengumpulan Protein Target Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi .....	58
4.2.4 Hasil Analisis dan Visualisasi Interaksi Protein-Protein (PPI) .....	60
4.2.5 Identifikasi Jalur Persinyalan Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Melalui Analisis KEGG Enrichment .....	66
4.2.6 Hasil Analisis dan Visualisasi Senyawa- Protein (CPI).....	68
4.2.7 Hasil Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> .....	72
4.3 Interaksi Molekuler Antara Senyawa Potensial Kulit Buah Delima Merah Dengan Target Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Melalui Pendekatan <i>Molecular Docking</i> .....	74
4.3.1 Hasil Preparasi Reseptor .....	74
4.3.2 Hasil Preparasi Struktur Ligan .....	75
4.3.3 Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia.....	76
4.3.4 Hasil Validasi Metode ( <i>Redocking</i> ) .....	78
4.3.5 Hasil Simulasi <i>Cross Docking</i> .....	80
4.3.6 Analisis Interaksi Residu Asam Amino .....	83
4.4 Hasil Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Delima Merah.....	87
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	91
5.1 Kesimpulan .....	91
5.2 Saran .....	92
DAFTAR PUSTAKA .....	93
LAMPIRAN.....	102
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	102

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Delima Merah (Dokumentasi pribadi) .....	8
Gambar 2. (a) Struktur <i>Ellagic acid</i> (b) Struktur <i>Gallic acid</i> .....	9
Gambar 3. Struktur Kulit (Budiarti, 2023).....	11
Gambar 4. Perbedaan antara dua warna kulit yang berbeda. Kulit dengan Hiperpigmentasi (kiri), kulit dengan Pigmentasi normal (kanan).....	13
Gambar 5. Jalur Persinyalan Utama Melanogenesis.....	16
Gambar 6. Interseksi Protein Gabungan Senyawa Potensial dari Kulit Buah Delima Merah dan Target Protein pada Hiperpigmentasi .....	59
Gambar 7. Jaringan Interaksi Protein-Protein (PPI) dari 72 target berdasarkan database STRING.....	60
Gambar 8. 18 Target Utama Berdasarkan Analisis <i>Degree</i> , <i>Betweenness Centrality</i> , dan <i>Closeness Centrality</i> Menggunakan CytoNCA.....	62
Gambar 9. Visualisasi PPI dengan Cytoscape .....	63
Gambar 10. KEGG Enrichment Terhadap PPI .....	66
Gambar 11. Jaringan Interaksi Senyawa-Protein (CPI) Melalui STITCH.....	68
Gambar 12. Visualisasi CPI melalui Cytoscape .....	70
Gambar 13. Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> .....	73
Gambar 14. Visualisasi 3D Ligan .....	76
Gambar 15. Visualisasi Hasil <i>Cross Docking</i> Nilai <i>Binding Affinity</i> Terendah dari Senyawa Uji, (A)EGFR- <i>Ellagic acid</i> (B)AKT1- <i>Ellagic acid</i> (C)STAT3- <i>Ellagic acid</i> (D)FGF2- <i>Ellagic acid</i> (E)TP53- <i>Ellagic acid</i> (F)SRC- <i>Ellagic acid</i> .....	82
Gambar 16. Visualisasi <i>Binding Pocket</i> , (A)EGFR- <i>Ellagic acid</i> (B)AKT1- <i>Ellagic acid</i> (C)STAT3- <i>Ellagic acid</i> (D)FGF2- <i>Ellagic acid</i> (E)TP53- <i>Ellagic acid</i> (F)SRC- <i>Ellagic acid</i> .....	83
Gambar 17. Mekanisme Reaksi Metode DPPH.....	89
Gambar 18. Karakteristik Fisik Ekstrak.....	104



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	46
Tabel 2. Hasil Identifikasi Senyawa dengan Menggunakan LC-HRMS .....	49
Tabel 3. Senyawa Metabolit <i>Punica granatum</i> KNApSAcK database.....	54
Tabel 4. Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Potensial ( $P_a > 0.5$ ) .....	56
Tabel 5. Data Interseksi Protein Target.....	60
Tabel 6. Hasil Analisis Jaringan Interaksi PPI Berdasarkan <i>Database STRING</i> .	61
Tabel 7. Target Utama dari Kulit Buah <i>Punica granatum</i> L. Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi serta Parameter Topologinya .....	63
Tabel 8. Pemetaan Protein Target Berdasarkan <i>Pathway</i> Hiperpigmentasi .....	67
Tabel 9. Skor Interaksi Langsung antara Senyawa-Protein .....	69
Tabel 10. Hasil Analisis <i>CPI Network Pharmacology</i> dengan <i>Cytoscape</i> .....	70
Tabel 11. Data Reseptor untuk <i>Docking</i> .....	74
Tabel 12. Hasil <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	77
Tabel 13. Hasil Prediksi Karakteristik Senyawa.....	77
Tabel 14. Hasil Validasi Metode atau <i>Re-docking</i> .....	79
Tabel 15. Hasil <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji.....	80
Tabel 16. Hasil Interaksi Asam Amino <i>Cross Docking</i> dengan Nilai <i>Binding Affinity</i> Terendah dari Senyawa Uji.....	85
Tabel 17. $IC_{50}$ Ekstrak Kulit Buah Delima Merah ( <i>Punica granatum</i> L.).....	88

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	102
Lampiran 2. Persentase Bobot Rendemen Ekstrak .....	103
Lampiran 3. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah .....	104
Lampiran 4. Hasil Prediksi Aktivitas Potensial Senyawa Yang Berkaitan Dengan Mengatasi Hiperpigmentasi Melalui PASS Online.....	109
Lampiran 5. Hasil Identifikasi Protein Target Senyawa Potensial Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima Merah.....	115
Lampiran 6. Pengumpulan Target Protein Yang Berkaitan Dengan Hiperpigmentasi Melalui GeneCards, NCBI, dan DisGeNet .....	118
Lampiran 7. Struktur 3D Protein.....	119
Lampiran 8. Hasil Interaksi Asam Amino .....	120
Lampiran 9. Visualisasi Interaksi Asam Amino Menggunakan LigPlot .....	125
Lampiran 10. Alur Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH .....	131
Lampiran 11. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ( $\lambda_{max}$ ) DPPH.....	132
Lampiran 12. Pembuatan Seri Konsentrasi Uji Antioksidan dengan Metode DPPH .....	133
Lampiran 13. Perhitungan Nilai % Inhibisi .....	136
Lampiran 14. Kurva Regresi dan Persamaan Regresi Linear .....	137
Lampiran 15. Perhitungan Nilai $IC_{50}$ .....	138
Lampiran 16. Dokumentasi Uji Antioksidan .....	139

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hiperpigmentasi kulit adalah kondisi di mana area tertentu kulit menjadi lebih gelap daripada kulit di sekitarnya. Hal ini disebabkan oleh produksi melanin yang berlebihan di area kulit tersebut. Proses melanogenesis (pembentukan melanin) dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti paparan sinar ultraviolet (UV). Pembentukan melanin dalam kondisi fisiologis normal sangat penting untuk melindungi DNA dan kulit dari radiasi UV. Selain faktor eksternal, hiperpigmentasi juga dapat dipengaruhi oleh faktor endogen seperti gangguan hormon dan defisiensi nutrisi (Rathee *et al.* 2021). Namun, produksi melanin yang berlebihan atau hiperpigmentasi dapat menyebabkan gangguan kulit seperti melasma, bintik-bintik penuaan, hingga melanoma maligna (Li *et al.* 2022). Jumlah distribusi melanin dalam jaringan menyebabkan warna pigmen melanin dapat bervariasi, seperti dari terang ke coklat gelap atau hitam (Febriyanti, 2022).

Sinar UV dapat memicu melanogenesis di kulit. Stres oksidatif juga berkontribusi dalam memfasilitasi terjadinya melanogenesis (Jelantik & Cahyaningsih, 2022). Dua enzim yang berperan dalam produksi melanin berupa tirosinase dan dopakrom tautomerase. Tirosinase menjadi enzim kunci dalam pembentukan melanin, dan peningkatan aktivitas enzim ini dapat menyebabkan hiperpigmentasi (Rathee *et al.* 2021). Meskipun hiperpigmentasi bukanlah gangguan yang berbahaya atau mengancam jiwa, kondisi ini dapat berdampak pada kualitas hidup individu dengan memengaruhi kesehatan emosional dan psikologis

seseorang (Nautiyal & Wairkar, 2021). Berbagai metode pengobatan hiperpigmentasi, seperti fotoproteksi, terapi topikal, hingga intervensi prosedural telah digunakan (Moolla & Miller-Monthrope, 2022).

Obat-obatan seperti *kojic acid* dan hidrokuinon bekerja dengan cara menghambat enzim tirosinase. Namun, penggunaan hidrokuinon dapat menyebabkan efek samping seperti okronosis, genotoksisitas, penurunan elastisitas kulit, serta pembentukan metabolit benzokuinon yang bersifat karsinogenik akibat reaksi dengan tirosinase, sehingga penggunaannya perlu dibatasi. Selain itu, *kojic acid* juga masih memiliki beberapa kekurangan dalam kosmetik yang dapat menyebabkan iritasi pada kulit karena sitoksisitas, stabilitas rendah, dan lipofilisitas. Sehingga, hal ini mendorong pengembangan senyawa antihiperpigmentasi alami dengan efek samping minimal (Febriyanti, 2022).

Penggunaan produk obat yang berasal dari berbagai spesies herbal telah terdokumentasi secara luas dan menarik minat yang signifikan di bidang dermatologi dan kosmetik (Dimitrijevic *et al.* 2024). Produk untuk mengatasi hiperpigmentasi kulit yang tersedia secara komersial umumnya juga mengandung senyawa yang menghambat enzim tirosinase. Mekanisme lain yang digunakan untuk pencerah termasuk modulasi MC1R, penghambatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), penghambatan transfer melanosom, atau peningkatan penyebaran melanin. Salah satu bagian tanaman yang berpotensi sebagai pencerah alami dan antihiperpigmentasi kulit yaitu kulit buah delima (Giovanny *et al.* 2023).

Kulit buah delima, yang sering dianggap sebagai limbah pertanian, kaya akan antioksidan dan fitokimia. Fitokimia utama yang terkandung dalam kulit buah

delima antara lain *ellagic acid*, punikalalin, punikalagin, dan *gallic acid* (Singh *et al.* 2023). Senyawa polifenol seperti *ellagic acid* dan *gallic acid* memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim tirosinase. *Ellagic acid* memiliki afinitas terhadap tembaga pada *active site* dari tirosinase sehingga menghambat aktivitas enzim tersebut (Magdalena *et al.* 2016). Selain aktivitas antioksidan, kulit buah delima juga memiliki berbagai efek farmakologis, seperti antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba (Singh *et al.* 2023).

Ekstrak kulit buah delima merah mampu menghambat aktivitas enzim tirosinase dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 3,66 ppm, yang menunjukkan efektivitas penghambatan lebih tinggi dibandingkan arbutin dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 34,66 ppm (Allgisna *et al.* 2021). Penelitian lain juga mengungkapkan penurunan signifikan dalam pembentukan melanin dari krim ekstrak kulit buah delima merah, yakni sebesar 1,87% dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mencapai 18,13% (Siahaan *et al.* 2017). Kulit buah delima juga memiliki aktivitas antioksidan tertinggi jika dibandingkan dengan bagian lain dari tanaman delima, seperti bunga, daun, batang, dan biji. Berdasarkan penelitian Salsabila *et al.* (2021) Nilai  $IC_{50}$  pada kulit buah delima merah yang dijadikan masker wajah bubuk mempunyai nilai sebesar 8,33 ppm yang tergolong dalam kategori antioksidan sangat kuat sedangkan asam askorbat sebagai kontrol memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar 2,98 ppm. Aktivitas antioksidan ini berasal dari kandungan senyawa polifenol yang melimpah dalam ekstraknya, yang berperan dalam menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif (Wijanti *et al.* 2023).

Pendekatan penemuan obat yang menekankan pada satu obat-satu target-satu penyakit kini semakin dianggap kurang efektif. Konsep '*Network pharmacology*' atau Farmakologi jaringan muncul dari gagasan bahwa obat yang sangat efektif mampu bekerja pada berbagai target sekaligus, bukan hanya satu target saja. Saat ini, *network pharmacology* telah berkembang dan menjadi pendekatan yang umum digunakan dalam proses penemuan obat di era modern. *Network pharmacology* merupakan pendekatan *in silico* yang integratif untuk membangun jaringan 'protein-senyawa/penyakit-gen' dengan tujuan mengungkap mekanisme yang mendasari aksi terapeutik sinergis dari obat. Perkembangan ini telah mengubah paradigma dari model "*one-target, one-drug*" menjadi model "*network-target, multiple-component therapeutics*" (Noor *et al.* 2022).

*Molecular docking* reseptor-ligan digunakan untuk memprediksi lokasi interaksi antara senyawa aktif dalam kulit buah delima merah dengan target enzim melanogenesis. *Molecular docking* memungkinkan prediksi interaksi antara ligan dan protein terkait, yang digunakan untuk memvalidasi. Kombinasi *Network pharmacology* dan analisis *molecular docking* memungkinkan identifikasi target molekuler utama secara cepat dan efisien serta mekanisme aksi terapeutik yang kompleks (Noor *et al.* 2022; Putri *et al.* 2023). Penelitian *in silico* ini membuat pengembangan obat awal yang lebih fleksibel dan etis dengan pengetahuan yang telah tersedia untuk mengarahkan prosedur di masa mendatang (Roney & Mohd, 2024). Aktivitas antioksidan dari ekstrak dievaluasi dengan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil). Hasil dari uji *In Silico* dan *In Vitro* antioksidan diharapkan

memberikan landasan ilmiah untuk pengembangan agen antihiperpigmentasi alami yang efektif dan aman.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil analisis senyawa dari ekstrak etanol kulit buah delima merah yang berkaitan dengan hiperpigmentasi?
2. Bagaimana potensi molekuler target senyawa dari ekstrak etanol kulit buah delima merah yang berkaitan dengan hiperpigmentasi melalui pendekatan *network pharmacology*?
3. Bagaimana interaksi molekuler yang terjadi pada senyawa potensial dari ekstrak etanol kulit buah delima merah dengan target-target yang berkaitan dengan hiperpigmentasi melalui pendekatan *molecular docking*?
4. Bagaimana aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol kulit buah delima merah yang diukur dengan metode DPPH dan berapa nilai  $IC_{50}$  yang dihasilkan?

### **1.3 Tujuan**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil analisis senyawa dari ekstrak etanol kulit buah delima merah yang berkaitan dengan hiperpigmentasi.
2. Memprediksi potensi molekuler senyawa dari ekstrak etanol kulit buah delima merah yang berkaitan dengan hiperpigmentasi melalui pendekatan *network pharmacology*.

3. Menganalisis interaksi molekuler antara senyawa potensial dari ekstrak etanol kulit buah delima merah dengan target-target yang berkaitan dengan hiperpigmentasi melalui pendekatan *molecular docking*.
4. Mengukur aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol kulit buah delima merah dengan metode DPPH dan menentukan nilai  $IC_{50}$  yang dihasilkan.

#### **1.4 Manfaat**

Penelitian ini memiliki manfaat akademis dengan memberikan kontribusi sebagai referensi ilmiah untuk pengembangan bahan aktif alami dalam penanganan hiperpigmentasi serta memperkaya literatur dalam bidang *network pharmacology* dan *molecular docking*. Manfaat dari perspektif kesehatan, hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung pengembangan produk berbasis bahan alami yang aman, efektif, dan minim efek samping dalam mengatasi hiperpigmentasi.



### DAFTAR PUSTAKA

- Adinew, G. M., Messeha, S., Taka, E., Ahmed, S. A., and Soliman, K. F. A. (2023). The role of apoptotic genes and protein-protein interaction in triple-negative breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics*, 20(3):247-272.
- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Darusman, L. K., Saito, K., & Kanaya, S. (2012). KNApSAcK family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2).
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1).
- Allgisna, K.N., Hindum, S., & Ranttika, N. (2021). Review: Perbandingan Beberapa Ekstrak Kulit Buah sebagai Anti-hiperpigmentasi. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(2): 335-342.
- Alrumaihi, F., Almatroodi, S. A., Alharbi, H. O. A., Alwanian, W. M., Alharbi, F. A., Almatroodi, A., & Rahmani, A. H. (2024). Pharmacological Potential of Kaempferol, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis via Modulation of Inflammation and Other Biological Activities. *Molecules*, 29(9).
- Andhiarto, Y., Andayani, R., & Ilmiyah, N. H. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Mimba (*Aadirachta Indica* A. Juss.) dengan Metode Ekstraksi Perkolasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 2(1): 4-5.
- Anggraini, C. Y., Kusumaningtyas, T. A., Juniananda, M., Winy, D., Ningrum, C., Febriansah, R., & Hermawansyah, A. (2023). In Silico and In Vitro Study *Selaginella doederleinii* Herb Extract as An Antineoplastic on MCF-7 Cells and Formulation Development of Nano Effervescent Granule. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 14(2), 128–138.
- Anjum, V., Bagale, U., Kadi, A., & Potoroko, I. (2024). A Network Pharmacology and Molecular Docking Technology to Identify and Explore Mechanism of Bioactive Components of *Fucus vesiculosus* against Gut Disorders. *Scientia Pharmaceutica*, 92(3): 49.
- Aryal, B., Adhikari, B., Aryal, N., Bhattarai, B. R., Khadayat, K., & Parajuli, N. (2021). LC-HRMS Profiling and Antidiabetic, Antioxidant, and Antibacterial Activities of *Acacia catechu* (L.f.) Willd. *BioMed Research International*, 2021: 1-16.
- Aziz, A., Andrianto, D., and Safithri, M. (2022). Molecular Docking of Bioactive Compounds from Wungu Leaves (*Graptophyllum pictum* (L) Griff) as Tyrosinase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 9(2):96-107.

- Bai, J., Zhang, Y., Tang, C., Hou, Y., Ai, X., Chen, X., Zhang, Y., Wang, X., & Meng, X. (2021). *Gallic acid*: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. In *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 133.
- Balamurugan, S., Krishnan, A., Goyal, D., Chandrasekaran, B., Pandi, B. (2021). *Computation In Bioinformatics*, Wiley, New Jersey, U.S.
- Budiarti, I., S. (2023). *Indra Peraba; Kulit*, Bumi Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Buzzao, D., Steininger, L., Guala, D., & Sonnhammer, E. L. L. (2024). The FunCoup Cytoscape App: multi-species network analysis and visualization. *Bioinformatics*, 41(1).
- Cano-Lamadrid, M., Martínez-Zamora, L., Castillejo, N., Bueso, M. C., Kessler, M., & Artés-Hernández, F. (2023). Ultrasound-assisted ethanolic extraction of punicalagin from pomegranate by-products influenced by cultivar, pre-drying treatment, particle size, and temperature. *LWT-Food Science and Technology*, 186.
- Chen, J., Liu, Y., Zhao, Z., & Qiu, J. (2021). Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. In *International Journal of Cosmetic Science*. 43(5): 95–509).
- Chen, Y., Zhang, H., Wang, W., Shen, Y., & Ping, Z. (2024). Rapid generation of high-quality structure figures for publication with PyMOL-PUB. *Bioinformatics*, 40(3).
- Choi, H., Choi, H., Han, J., Jin, S. H., Park, J. Y., Shin, D. W., Lee, T. R., Kim, K., Lee, A. Y., & Noh, M. (2013). IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(2), 528–536.
- Clearn, A. K., Shiyan, S., & Pratiwi, G. (2024). Multivariate optimization of ultrasound-assisted extraction rich polyphenol from robusta coffee fruit peel (*Coffea canephora*) using factorial design. *Journal of Research in Pharmacy*, 28(6), 2147–2163.
- Daina, A., Przewosny, M., Zoete, V. (2023) *Open Access Databases and Datasets for Drug Discovery*, WILEY, New Jersey, U.S.
- Dayanti, E., Aulia Rachma, F., Saptawati, T., farmasi, F., Telogorejo Semarang, S., Tengah Jl Anjasmoro Raya, J., Semarang Barat, K., Semarang, K., & Tengah, J. (2022). Penetapan Parameter Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Biji Buah Trembesi (*Samanea Saman*) The Specific And Non-Specific Parameter Determination On Ethanol Of Monkey Pod Tree Seed (*Samanea Saman*). *BENZENA Pharmaceutical Scientific Journal*, 1(2).
- Devitria, R., Sepriyani, H., & Sari, S. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Ciplukan Menggunakan Metode 2,2-Diphenyl 1-Picrilhidrazyl (DPPH). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(1), 2020.
- Dewi, C., E., Saleh, C., Pratiwi, D., R., Magdaleni, A., R., Daniel. 2024. Potensi Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Singkil (*Premna cortmbosa* Roxb & Willd. *Jurnal Atomik*, 9(2): 137-144.

- Diessen E, Zweiphenning WJ, Jansen FE, Stam CJ, Braun KP, and Otte WM. (2014). Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 9(12):114-126.
- Dimitrijevic, J., Tomovic, M., Bradic, J., Petrovic, A., Jakovljevic, V., Andjic, M., Živković, J., Milošević, S. Đ., Simanic, I., & Dragicevic, N. (2024). Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. *Pharmaceutics*, 16(4).
- Dipahayu, D., & Arifiyana, D. (2019). Artikel Penelitian The effect of Simple Draining Method of Purple Sweet Potato 3 AntinVariety to the Rate of Extract Ash. *Journal of Pharmacy and Science*, 4(1).
- Doncheva, N. T., Morris, J. H., Holze, H., Kirsch, R., Nastou, K. C., Cuesta-Astroz, Y., Rattei, T., Szklarczyk, D., von Mering, C., & Jensen, L. J. (2023). Cytoscape stringApp 2.0: Analysis and Visualization of Heterogeneous Biological Networks. *Journal of Proteome Research*, 22(2), 637–646.
- Dong, L., Li, Y., Cao, J., Liu, F., Pier, E., Chen, J., Xu, Z., Chen, C., Wang, R. A., & Cui, R. (2012). FGF2 regulates melanocytes viability through the STAT3-transactivated PAX3 transcription. *Cell Death and Differentiation*, 19(4), 616–622.
- Earlia, N., Lestari, W., Prakoeswa, R. S. (2022). *Dermatitis Atopik*, Syiah Kuala University Press, Aceh, Indonesia.
- Earlia, N., Prakoeswa, C., R., S., Idroes, R., Khairan. (2023). *Kajian In Silico dan Aplikasi Klinis Minyak Kelapa Tradisional Aceh Sebagai Terapi Adjuvant Pada Dermatitis Atopik*, Syiah Kuala University Press, Aceh, Indonesia.
- Evans, T. S., & Chen, B. (2022). Linking the network centrality measures closeness and degree. *Communications Physics*, 5(1).
- Faizun, Ghina Mazyyah. (2022). Network Pharmacology Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Pada Kasus Melanoma. Skripsi. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Fakih, T. M., Jannati, F. A., Meilani, A., Ramadhan, D. S. F., & Darusman, F. (2022). Studi In Silico Aktivitas Analog Senyawa Zizyphine dari Bidara Arab (*Zizyphus spina-christi*) sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor 3CLpro. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 18(1), 70.
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2): 83–89.
- Fath, D. H. M., Muchlisin, M. A., & Jamil, A. S. (2024). Analisis *Network Pharmacology* Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Lengkuas (*Alpinia galanga*) pada Penyakit Kanker. *Journal of Islamic Pharmacy*, 9(1), 43–49.
- Fatisa, Y., Utami, L., Syahri, J., Jasril, J., & Lazulva, L. (2024). Studi Molecular Docking dan Evaluasi Farmakokinetik Senyawa Analog Pirazol Turunan Benzen-Sulfonilurea sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reduktase and  $\alpha$ -Glukosidase Menggunakan Pendekatan In Silico. *Jurnal Riset Kimia*, 15(2), 11–26.

- Febriyanti, N. K. S. (2022). Uji In Silico Ellagic Acid sebagai Agen Anti Hiperpigmentasi. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 4(1), 25.
- Hakiki, A., Andika, & Rahmawati. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- $\alpha$ . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2).
- Halim, S., Florenly, F., & Anggriani, S. (2023). Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum* L.) terhadap Pertumbuhan *Lactobacillus acidophilus* Secara In Vitro. *E-GiGi*, 11(2), 318–325.
- Hartono Wijaya, S., Tanaka, Y., Altaf-Ul-Amin, Md., Hirai Morita, A., Mochamad Afendi, F., Batubara, I., Ono, N., K. Darusman, L., & Kanaya, S. (2016). Utilization of KNApSACk Family Databases for Developing Herbal Medicine Systems. *Journal of Computer Aided Chemistry*, 17(0), 1–7.
- Jamkhande, P., G., Ghante, M., H., Ajgunde, B., R. Software based approaches for drug designing and development: A systematic review on commonly used software and its applications. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 55: 203-210.
- Jelantik, N. P. A. C. R., & Cahyaningsih, E. (2022). Antioxidant potential of telang flowers (*Clitoria ternatea* L.) as an inhibitor of hyperpigmentation due to ultraviolet exposure Potensi antioksidan bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) sebagai penghambat hiperpigmentasi akibat paparan sinar ultraviolet. *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy)*, 18(1), 45–54.
- Jeong, S. M. G., & Yoon, T. J. (2021). Development of pigmentation-regulating agents by drug repositioning. In *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8).
- Jug, U., Naumoska, K., Metličar, V., Schink, A., Makuc, D., Vovk, I., Plavec, J., & Lucas, K. (2020). Interference of oleamide with analytical and bioassay results. *Scientific Reports*, 10(1).
- Kadek, N., Setyawati, A. A., Martadi, W., dan Yustiantara, P. S. (2022). Molecular Kamagi, D., D., W., Nanlohy, F., N., Yalindua, A. (2023). *Bioinformatika*, CV. Bintang Semesta Media, Yogyakarta, Indonesia.
- Kamble, A. N. S., & Mitkar, A. A. (2023). Swiss ADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of secondary metabolites present in *Trigonella foenum-graecum*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(5), 341–349.
- Kanlayavattanakul, M., Chongnativisit, W., Chaikul, P., & Lourith, N. (2020). Phenolic-rich Pomegranate Peel Extract: In Vitro, Cellular, and in Vivo Activities for Skin Hyperpigmentation Treatment. *Planta Medica*, 86(11), 749–759.
- Kim, J. Y., Lee, E. J., Ahn, Y., Park, S., Bae, Y. J., Kim, T. G., & Oh, S. H. (2021). Cathepsin L, a target of hypoxia-inducible factor-1- $\alpha$ , is involved in melanosome degradation in melanocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16).
- Kotha, R., R., Tareq, F., S., Yildiz, E., and Luthria, D., L. (2022). Oxidative Stress and Antioxidants - A Critical Review on In Vitro Antioxidant Assays. *Antioxidants*, 11: 1-30.

- Ku, K. E., Choi, N., Oh, S. H., Kim, W. S., Suh, W., & Sung, J. H. (2019). Src inhibition induces melanogenesis in human G361 cells. *Molecular Medicine Reports*, *19*(4), 3061–3070.
- Laosirisathian, N., Saenjum, C., Sirithunyalug, J., Eitssayeam, S., Sirithunyalug, B., & Chaiyana, W. (2020). The chemical composition, antioxidant and anti-tyrosinase activities, and irritation properties of sripanya *Punica granatum* peel extract. *Cosmetics*, *7*(1).
- Lestari, W. (2022). *Photoaging*, Syiah Kuala University Press, Aceh, Indonesia.
- Li, J., Jiang, S., Huang, C., & Yang, X. (2022). Atraric Acid Ameliorates Hyperpigmentation through the Downregulation of the PKA/CREB/MITF Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(24).
- Li, L., Yang, L., Yang, L., He, C., He, Y., Chen, L., Dong, Q., Zhang, H., Chen, S., & Li, P. (2023). Network pharmacology: a bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, *18*(1).
- Liu, G., Qin, P., Cheng, X., Wu, L., Wang, R., & Gao, W. (2023). Ursolic acid: biological functions and application in animal husbandry. *Frontiers in Veterinary Science* *10*.
- Ma, L. P., Liu, M. M., Liu, F., Sun, B., Wang, S. N., Chen, J., Yu, H. J., Yan, J., Tian, M., Gao, L., & Liu, Q. J. (2023). Melatonin inhibits senescence-associated melanin pigmentation through the p53-TYR pathway in human primary melanocytes and the skin of C57BL/6 J mice after UVB irradiation. *Journal of Molecular Medicine*, *101*(5), 581–593.
- Magdalena, B. A., Bardi, S., Indriyanti, W., & Maelaningsih, F. S. (2016). Formulasi Krim Antihiperpigmentasi Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.). *IJPST*, *3*(1).
- Malekan, M., Ebrahimzadeh, M. A., & Sheida, F. (2021). The role of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and its signaling in melanoma. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, (141).
- Maryam, F., Taebe, B., & Toding, D. P. (2020). Pengukuran Parameter Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R & G.Forst). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, *6*(1): 4-12.
- Meily, A., Andika, & Purwanto, A. (2021). Studi Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Daun Tabat Barito (*Ficus Deltoidea* Jack) Dalam Menghambat Enzim Tirosinase. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *6*(1), 25–34.
- Moolla, S., & Miller-Monthrope, Y. (2022). Dermatology: how to manage facial hyperpigmentation in skin of colour. *Drugs in Context*, *11*, 1–14.
- Moreiras, H., Seabra, M. C., & Barral, D. C. (2021). Melanin transfer in the epidermis: The pursuit of skin pigmentation control mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(9).

- Mosca, S., & Morrone, A. (2023). Human Skin Pigmentation: From a Biological Feature to a Social Determinant. *Healthcare (Switzerland)*, 11(14).
- Muliasari, H., Hanifa, N. I., Hajrin, W., Andanalusia, M., & Hidayati, A. R. (2023). Determination of Antioxidants by DPPH Scavenging Activity of Ashitaba Herb (*Angelica keiskei*) Methanol Extract. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(4), 482–490.
- Najib, A., Malik, A., Ahmad, A. R., Handayani, V., Syarif, R. A., & Waris, R. (2017). STANDARISASI EKSTRAK AIR DAUN JATI BELANDA DAN TEH HIJAU. In *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2).
- Nautiyal, A., & Wairkar, S. (2021). Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 34(6):1000–1014.
- Noor, F., Qamar, M. T. U., Ashfaq, U. A., Albutti, A., Alwashmi, A. S. S., & Aljasir, M. A. (2022). Network Pharmacology Approach for Medicinal Plants: Review and Assessment. *Pharmaceuticals*, 15(5).
- Noviyanty, Y., Hepiyansori, & Niarisessa, L. (2018). Ekstrak Buah Delima (*Punica Granatum* L) Sebagai Formulasi Lipstik. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(1).
- Nugroho, A. W., & Fauzi, A. (2024). Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Acetoxychavicol Acetat (Aca) Pada Protein Target Er-A, Er-B, Dan Her-2 Sebagai Agen Sitotoksik Molecular Docking Study of Acetoxychavicol Acetat (Aca) Derivative Compounds On Er-A, Er-B, And Her-2 Target Proteins As Cytotoxic Agents. *Jurnal Farmasetis*, 13(3).
- Ogbechie-Godec, O. A., & Elbuluk, N. (2017). Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. In *Dermatology and Therapy*, 7(3): 305–318.
- Păcularu-Burada, B., Cîrîc, A. I., & Begea, M. (2024). Anti-Aging Effects of Flavonoids from Plant Extracts. *Food*, 13(15).
- Peng, X., Ma, Y., Yan, C., Wei, X., Zhang, L., Jiang, H., Ma, Y., Zhang, S., Xing, M., & Gao, Y. (2024). Mechanism, Formulation, and Efficacy Evaluation of Natural Products for Skin Pigmentation Treatment. *Pharmaceuticals*, 16(8).
- Permatasari, G. W., Atho'illah, M. F., & Putra, W. E. (2021). Target protein prediction of Indonesian jamu kunyit asam (Curcumin-tamarind) for dysmenorrhea pain reliever: A network analysis approach. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*. 12(3):238-242.
- Peršurić, Ž., Martinović, L. S., Malenica, M., Gobin, I., Pedisić, S., Dragović-Uzelac, V., & Pavelić, S. K. (2020). Assessment of the Biological Activity and Phenolic Composition of Ethanol Extracts of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Peels. *Molecules*, 25(24).
- Phasha, V., Senabe, J., Ndzotoyi, P., Okole, B., Fouche, G., & Chuturgoon, A. (2022). Review on the Use of Kojic Acid—A Skin-Lightening Ingredient. In *Cosmetics* 9(3).

- Prasetyo, E., Kharomah, N., Z., W., Rahayu, T., P. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil) Terhadap Ekstrak Etanol Kulit Buah Durian (*Durio zibenthinnus* L.) dari Desa Alasmalang Kabupaten Banyumas. *Jurnal Pharmascience*, 8(1):75-82.
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 233.
- Prestiandari, E., Hernawati, S., Rohma Dewi, L., & Kalimantan, J. (2018). *Daya Hambat Ekstrak Buah Delima Merah (Punica granatum Linn) terhadap Pertumbuhan Staphylococcus aureus (The Inhibition of Red Pomegranate Fruit Extract (Punica granatum Linn) on The Growth of Staphylococcus aureus)*, 6(1).
- Puspita, P., J., Liliyani, N., P., P., & Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 78–87.
- Putra, P., P., (2022). *Teori dan Tutorial Molecular Docking Menggunakan Autodock Vina*, Wawasan Ilmu, Banyumas, Indonesia.
- Putri Febriati, A., Putty Zahra, F. B., Yundasari, N., & Yuniarsih, N. (2022). Manfaat Ekstrak Buah Delima (*Punica granatum* L.) Sebagai Zat Aktif dalam Formulasi Sediaan Kosmetika. *Jurnal Health Sains*, 3(6), 793–797.
- Radhakrishnan, N., Prabhakaran, V. S., Wadaan, M. A., Baabbad, A., Vinayagam, R., & Kang, S. G. (2023). STITCH, Physicochemical, ADMET, and In Silico Analysis of Selected Mikania Constituents as Anti-Inflammatory Agents. *Processes*, 11(6).
- Rathee, P., Kumar, S., Kumar, D., Kumari, B., & Yadav, S. S. (2021). Skin hyperpigmentation and its treatment with herbs: an alternative method. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1).
- Reynaldi, M. A., Faradilla, A., Sari1, R., Riza1, H., & Najini, R. (2024). Comparative Analysis of the Autodock 4.2 and Autodock Vina Methods in Predicting Thiazolidinedione Interactions with PPARG Receptor. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 11–20.
- Roney, M., & Mohd Aluwi, M. F. F. (2024). The importance of in-silico studies in drug discovery. *Intelligent Pharmacy*, 2(4):578–579).
- Salsabila, N. A., Utami, S., & Arsyad. (2021). Analisis Aktivitas Antioksidan Pada Sediaan Masker Wajah Kulit Buah Delima Merah (*Punica granatum* L.) Melalui Reaksi Antara Ekstraknya Dengan 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH) dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam. *Jurnal Sosial dan Sains*. 1(12):1572-1582.
- Saudale, F., Z., (2020). *Pemodelan Molekuler Prediksi dan Validasi Struktur 3D Protein In Silico*, Literasi Nusantara, Batu, Indonesia.
- Shahzadi, Z., Yousaf, Z., Anjum, I., Bilal, M., Yasin, H., Aftab, A., Booker, A., Ullah, R., & Bari, A. (2024). Network pharmacology and molecular docking: combined

- computational approaches to explore the antihypertensive potential of Fabaceae species. *Bioresources and Bioprocessing*, 11(1).
- Sifaiya, L., Hasan, R., Choirunniza, A., N. (2024). Kajian Molecular Docking, Farmakokinetik dan Toksisitas Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Target Terapi antidepresan. *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 8(20): 27-40.
- Singh, J., Kaur, H. P., Verma, A., Chahal, A. S., Jajoria, K., Rasane, P., Kaur, S., Kaur, J., Gunjal, M., Ercisli, S., Choudhary, R., Bozhuyuk, M. R., Sakar, E., Karatas, N., & Durul, M. S. (2023). Pomegranate Peel Phytochemistry, Pharmacological Properties, Methods of Extraction, and Its Application: A Comprehensive Review. *ACS Omega*, 8(39):35452–35469.
- Sururin, F. W., & Khafiyya, N. A. (2024). Prediction of the Insecticidal Potency of Biduri Plants *Calotropis gigantea* (L.) W.T.Aiton using the PASS online web resource. *Life Science and Biotechnology*, 2(1).
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(1).
- Taft, C., A., de Almeida, P., F. (2024). *Trends and Innovations in Energetic Sources, Functional Compounds and Biotechnology*, Springer, Switzerland.
- Tiara, Faisal, & Ramadhan, M. (2024). Profil Metabolit Sekunder dari Ekstrak Etanol Buah Delima Putih (*Punica granatum* L.) Secondary Metabolite Profile from White Pomegranate Ethanol Extract (*Punica granatum* L.). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Sains UNISMA Malang*, 2(2): 156-162.
- Tošović, J., & Bren, U. (2020). Antioxidative action of ellagic acid—A kinetic DFT study. *Antioxidants*, 9(7), 1–13.
- Valero-Mendoza, A. G., Meléndez-Rentería, N. P., Chávez-González, M. L., Flores-Gallegos, A. C., Wong-Paz, J. E., Govea-Salas, M., Zugasti-Cruz, A., & Ascacio-Valdés, J. A. (2023). The whole pomegranate (*Punica granatum*. L), biological properties and important findings: A review. In *Food Chemistry Advances*, (2).
- Veninda, H. , R., Belinda, A. , M., Muhaimin, & Febriyanti, R. , M. (2023). Simplicia Characterization and Phytochemical Screening of Secondary Metabolite Compounds of Bebuas Leaves (*Premna serratifolia* L.). *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2): 63-73.
- Vishnupriya, N., Sankar, M. M., Vimal, S., & Radhakrishnan, N. (2024). STITCH and Molecular Docking Analysis of Selected Wood Apple (*Limonia acidissima*) Constituents as Anti-Dandruff and Anti-Acne Agents. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(2):1167–1172.



- Waschke, J., Bockers, T., M., Paulsen, F. (2017). *Sobotta Textbook Anatomy*, Elsevier, Singapore.
- Wijanti, T., Pahlani, E., & Lestari, R. K. (2023). 4 Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum L.*) dari Dua Metode Ekstraksi. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 23:14-22.
- Xiang, C., Liao, Y., Chen, Z., Xiao, B., Zhao, Z., Li, A., Xia, Y., Wang, P., Li, H., & Xiao, T. (2022). Network Pharmacology and Molecular Docking to Elucidate the Potential Mechanism of Ligusticum Chuanxiong Against Osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
- Xie, Y., Mei, X., & Shi, W. (2023). Kaempferol promotes melanogenesis and reduces oxidative stress in PIG1 normal human skin melanocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(7), 982–990.
- Yamini, C. . (2024). Kojic Acid : Bridging Sustainability and Innovation with Fungal Biotechnology, Applications in Cosmetics and Food Industries. *Peercite J Micro Infe Dis*, 2(1), 1–7.
- Yana, N. D., Marpaung, M. P., & Gummay, B. (2022). Analisis Parameter Spesifik dan Nonspesifik Simplisia Daun Bawang Merah (*Allium cepa L.*). *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 8(1), 45–52.
- Yang, H. L., Lin, C. P., Vudhya Gowrisankar, Y., Huang, P. J., Chang, W. L., Shrestha, S., & Hseu, Y. C. (2021). The anti-melanogenic effects of ellagic acid through induction of autophagy in melanocytes and suppression of UVA-activated  $\alpha$ -MSH pathways via Nrf2 activation in keratinocytes. *Biochemical Pharmacology*, 185.
- Yun, W. J., Bang, S. H., Min, K. H., Kim, S. W., Lee, M. W., & Chang, S. E. (2013). Epidermal growth factor and epidermal growth factor signaling attenuate laser-induced melanogenesis. *Dermatologic Surgery*, 39(12), 1903–1911.