

**STUDI *IN-SILICO* PENELUSURAN AGEN TERAPI  
OSTEOARTHRITIS BERBASIS EKSTRAK JARAS GAMBIR**

*(Uncharia Gambir Roxb)*

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

**MELINDA SYAFITRI**

**08061182126012**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN**

**ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2025**

**HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL**

Judul Makalah Hasil : Studi *In-Silico* Penelusuran Agen Terapi Osteoarthritis Berbasis Ekstrak Jaras Gambir (*Uncharia Gambir Roxb*)

Nama Mahasiswa : Melinda Syafitri

NIM : 08061182126012

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **18 Desember 2024** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

**Palembang, 22 Desember 2024**

Pembimbing :

1. Dr. Apt Shaum Shiyan, M.Sc  
NIP. 197212101999032001
2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si  
NIP. 198412292014082201

(.....  
(.....  
(.....

Pembahas :

1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003
2. Laida Neti Mulyani, M.Si  
NIP. 199308162019032025

(.....  
(.....

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Studi *In-Silico* Penelusuran Agen Terapi  
Hasil Osteoarthritis Berbasis Ekstrak Jaras Gambir  
(*Uncharia Gambir Roxb*)

Nama Mahasiswa : Melinda Syafitri

NIM : 08061182126012

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **7 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

**Inderalaya, 08 Januari 2025**

Pembimbing :

1. Dr. Apt Shaum Shiyon, M.Sc  
NIP. 197212101999032001

(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si  
NIP. 198412292014082201

(.....)

Pembahas :

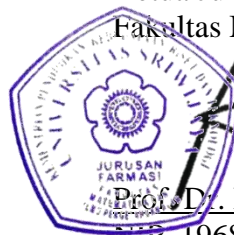
1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003

(.....)

2. Laida Neti Mulyani, M.Si  
NIP. 199308162019032025

(.....)

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 Mahasiswa : Melinda Syafitri

NIM : 08061182126012

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 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, 13 Januari 2025

Penulis,



Melinda Syafitri

NIM. 08061182126012

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

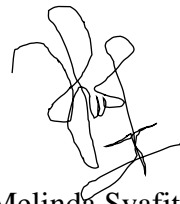
Nama : Melinda Syafitri  
NIM : 08061182126012  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

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 “ Studi *In-Silico* Penelusuran Agen Terapi Osteoarthritis Berbasis Jaras Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 13 Januari 2025

Penulis



Melinda Syafitri  
NIM. 08061182126012

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, ibu, ayah, adik, dan seluruh keluarga terdekat yang turut membantu menyemangati dan mendoakan.**

”Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”  
(Q.S Al- Baqarah: 286)

”Cukuplah Allah (menjadi penolong) bagi kami dan Dia sebaik-baik pelindung”  
(Q.S Ali ‘Imran: 173)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”  
(Q.S Al-Insyirah: 5-8)

“Yakinlah ada sesuatu yang menantimu setelah sekian banyak kesabaran (yang telah kau jalani), yang akan membuatmu terpana hingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit”  
(Ali bin Abi Thalib)

“Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu”  
(Ali bin Abi Thalib)

Motto :

**“Angin tidak berhembus untuk menggoyangkan pepohonan, melainkan menguji kekuatan akarnya”**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi In-Silico Penelusuran Agen Terapi Osteoarthritis Berbasis Jaras Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*)”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

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

1. Allah Subhanallah Ta’ala dan Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam, karena berkat berkah dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini dengan lancar.
2. Diriku sendiri “Melinda Syafitri” yang telah berhasil melewati semua perjalanan di S1 Farmasi sehingga berhasil memperoleh gelar yang diimpikan yaitu “S.Farm” dibelakang nama dan telah mempelajari banyak hal baru dan melewati semua tantangan yang ada selama perkuliahan.
3. Kedua orang tua yang paling dicintai, yaitu Ayah (Ridwan) dan Ibu (Sri Wijiati) yang selalu mendo’akan setiap langkah putrimu, memotivasi, memberikan kasih sayang, perhatian, dukungan dalam bentuk apapun sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
4. Saudara Saudari ku yang paling penulis sayangi, pia, rara, nabil dan zaki, terimakasih telah senantiasa memberikan semangat dan dukungannya.
5. Keluarga besar penulis yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan dalam bentuk apapun kepada penulis.
6. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang dibutuhkan selama perkuliahan.
7. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc., selaku dosen pembimbing utama

yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.

8. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si selaku dosen pembimbing pendamping, terimakasih telah menerima penulis menjadi salah satu anak bimbingan, telah memberikan banyak arahan kepada penulis hingga akhir.
9. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si dan ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembahas dan penguji, atas saran dan nasihat dengan penuh pengertian yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
10. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes., Ibu apt. Indah Soliha, M.Si., Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., Ibu Prof. Dr Elfita, M.Si., Ibu apt. Viva Starlista, M.Farm., Ibu apt. Sternatami Liberitera, M. Farm., Ibu Laida Netti Mulyani, M.Si., Ibu Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt, Ibu Rennie Puspa N., M. Farm. Klin., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D., Apt., Ibu Elsa Fitria Apriani, M. Farm., Apt., Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
11. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan dan telah mempermudah urusan penulis dari awal perkuliahan hingga penulis mendapatkan gelar S.Farm.
12. Terkhusus untuk kakak tingkat terbaik, kak “Athirah Azelia Marsya”, telah membantu penulis dari awal hingga skripsi penulis dapat diselesaika,. telah meluangkan banyak waktu dengan materi, arahan, masukan hingga semua ilmu terkait in-silico. Dan juga telah menjadi pembimbing ketiga penulis yang senantiasa ada membantu penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
13. Sahabat-sahabat penulis (SALAMOMO) yaitu Kinanti Putri Lestari,



Rahmah Siti Aisyah, Cahya Aulia Maharani, Nathasya Shasykirana Mahendra, Luthfiyyah Muthma'innah dan Rissa Annisa Fitri yang selalu berjuang bersama sejak awal perkuliahan hingga penulis berhasil melewati suka duka di farmasi, selalu berbagi cerita, memberikan motivasi, semangat, dan solusi setiap permasalahan yang ada, serta menghibur dengan canda tawa yang tidak akan pernah dilupakan. Semoga kita selalu berhubungan baik sampai kapanpun dengan pencapaian masing-masing.


14. Sahabat sedari SMA penulis (4L) Riedia Fefiandra Aulia, Velita Arda Ramadhanti dan Erzalina Freccelia yang hingga saat ini masih selalu saling mendukung, mensupport, dan menghibur penulis.
15. Manusia hebat, manusia baik, terimakasih telah hadir, menemani dan menjadi saksi atas perjalanan S1 Farmasi penulis, terima kasih “Kevin Raynaldi” yang telah memberikan segala dukungan dan semangat untuk berjuang bersama menyelesaikan studi S1 ini. Terimakasih telah menjadi tempat untuk apapun itu, teman bercerita, keluh kesah, 911 penulis di semua perjalanan baik di organisasi maupun di perkuliahan, yang selalu menghibur penulis tidak kenal waktu sampai saat ini.
16. Kakak asuh penulis, kak Dina Aulia yang telah menerima penulis menjadi salah satu adik asuh nya, senantiasa membimbing sejak awal, memberi bantuan, saran, nasihat, dan semangat selama perkuliahan Semoga ilmu yang kakak berikan menjadi ladang pahala bagi kakak.
17. Kakak tingkat penulis di farmasi (kak nad, kak diga, kak caca, kak adin, dan kak innah) terimakasih telah membimbing penulis secara tidak langsung dengan beragam cerita, masukan dan motivasi yang diberikan. Terimakasih telah tetap berhubungan baik dengan penulis meskipun ditengah kesibukan, semoga semua bantuan yang telah diberikan menjadi amal jariyah.
18. Teman teman penulis yang membantu penulis survive di awal perkuliahan (MAU PINGUIN) yaitu Ibenk, Cipa, Arif, Kevin, Noven, Sheva, Abi dan thomas, telah memberikan cerita di awal perkuliahan penulis.
19. Teman-teman seperjuangan riset dan penelitian, anggota grup “Gelo Galo” (Sasi, Piyak, Kevin, Angel, Danil, Helen, Sabi dan Vio) yang telah berjuang

bersama-sama, serta memberikan semangat kepada penulis.

20. Para adik asuh penulis yaitu Rini, Putri adila, Putri aztica, elvara, depa, anggi dan marsha yang turut memberi semangat kepada penulis.
21. Kakak kakak yang tinggal dirumah pak shaum, telah memberikan cerita selama penulis bimbingan, kak ciya, kak zhaf kak dan kak winda
22. Para BPH dan BPPO HKMF kabinet Ekselensia, terimakasih telah memberikan cerita berkesan selama 1 periode kepengurusan dan senantiasa menjadi tempat pelarian disaat penulis jenuh dengan perkuliahan
23. Teman seperjuangan Farmasi 2021 kelas A dan B yang telah berjuang bersama dan mengukir kisah dengan kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan. Terkhusus untuk Shift C, terimakasih atas cerita yang telah dibuat selama praktikum, See you on top guys!
24. Seluruh mahasiswa farmasi Angkatan 2018, 2019, 2020, 2022, 2023, dan 2024 yang turut memberikan cerita kehidupan farmasi selama perkuliahan.
25. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 13 Januari 2025  
Penulis,



Melinda Syafitri  
NIM. 08061182126012

**Studi *In-Silico* Penelusuran Agen Terapi Osteoarthritis Berbasis Jaras  
Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*)**

**Melinda Syafitri**

**08061182126012**

**ABSTRAK**

Osteoarthritis adalah penyakit sendi degeneratif kronis yang secara bertahap merusak kartilago sendi, menyebabkan peradangan, nyeri, dan penurunan mobilitas. Terapi pengobatan osteoarthritis sampai saat ini hanya terbatas pada mengurangi gejala utamanya berupa inflamasi dengan obat sintetik yang memiliki efek samping dan dapat menimbulkan komplikasi penyakit. Hal ini perlu dilakukan penelusuran potensi bahan alam yang mengandung zat anti-inflamasi sebagai alternatif dalam mengatasi gejala tanpa menimbulkan efek samping seperti halnya jaras gambir. Penelitian dilakukan dengan mengeksplorasi bahan aktif utama dan mekanisme yang mendasari *Uncaria gambir* dalam terapi osteoarthritis melalui pendekatan jejaring farmakologi dan penambatan molekuler. Eksplorasi senyawa fitokimia jaras gambir di analisis dengan LC-HRMS. Basis data Swiss target dan GeneCards digunakan untuk memprediksi target terkait *Uncaria gambir* keterkaitannya dengan osteoarthritis. Cytoscape, STRING dan STITCH digunakan untuk membangun jaringan senyawa-target-penyakit. Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan Autodock Vina untuk memprediksi pengikatan komponen aktif ke target aksi utama. Hasil jejaring farmakologi menampilkan 6 senyawa potensial di antara nya quercetin, cinnamic acid, catechin, kaempferol, p-coumaric acid dan quinol sebagai senyawa potensial dalam osteoarthritis dengan mekanisme berikatan secara hidrogen dan hidrofob pada reseptor (EP2, TNFR1 dan IL-1R). Hasil penambatan molekuler senyawa dan target potensial menunjukkan ligan yang paling berpotensi dalam terapi osteoarthritis berupa quercetin yang didasarkan pada nilai binding affinity terkecil, berperan dalam 2 reseptor sekaligus sebagai kandidat terbaik berdasarkan nilai binding affinity (kcal/mol) (EP2: -8.568 , TNFR1: -6.037), jika dibandingkan dengan natrium diklofenak (EP2 :-5,969, TNFR1 : -4.877).

**Kata Kunci:** Jaras Gambir, Jejaring Farmakologi, Natrium Diklofenak, Penambatan Molekuler, Osteoarthritis

## **In-Silico Study Of Gambir Sap (*Uncaria Gambir Roxb*) Based Therapeutic Agents For Osteoarthritis**

**Melinda Syafitri**

**08061182126012**

### **ABSTRACT**

Osteoarthritis is a chronic degenerative joint disease that gradually damages joint cartilage, causing inflammation, pain, and reduced mobility. Current therapeutic treatments for osteoarthritis are limited to reducing its main symptoms, particularly inflammation, using synthetic drugs that have side effects and can lead to disease complications. Therefore, it is necessary to explore the potential of natural materials containing anti-inflammatory substances as alternatives in treating symptoms without causing side effects, such as gambir extract. This research was conducted by exploring the main active ingredients and underlying mechanisms of *Uncaria gambir* in osteoarthritis therapy through pharmacological networking and molecular docking approaches. The exploration of gambir extract's phytochemical compounds was analyzed using LC-HRMS. Swiss Target and GeneCards databases were used to predict targets related to *Uncaria gambir*'s connection with osteoarthritis. Cytoscape, STRING, and STITCH were used to build compound-target-disease networks. Molecular docking was performed using Autodock Vina to predict the binding of active components to main action targets. The results of the pharmacological network show 6 potential compounds including quercetin, cinnamic acid, catechin, kaempferol, p-coumaric acid and quinol as potential compounds in osteoarthritis with hydrogen and hydrophobic binding mechanisms on receptors (EP2, TNFR1 and IL-1R). The results of molecular docking of compounds and potential targets show that the ligand with the most potential in osteoarthritis therapy is quercetin which is based on the smallest binding affinity value, plays a role in 2 receptors as well as being the best candidate based on the binding affinity value (kcal/mol) (EP2: -8.568, TNFR1: -6.037), if compared with diclofenac sodium (EP2: -5.969, TNFR1: -4.877).

**Keywords: Gambir Sap, Molecular Docking , Natrium Diclofenac, Network Pharmacology, Osteoarthritis**

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
DAFTAR ISTILAH .....	xxi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJUAN PUSTAKA.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Tanaman Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1 Morfologi dan Produk Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2 Kandungan Senyawa Fitokimia Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3 Aktivitas Farmakologi Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2 Osteoarthritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1 Klasifikasi Osteoarthritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2 Patofisiologi dan pathogenesis Osteoarthritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.3 Reseptor Terkait Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.4 Senyawa Perbandingan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.3 Jejaring Farmakologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4 Penambatan Molekuler.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5 Sumber Informasi <i>Database</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.1 <i>Database</i> ligan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.2 <i>Database</i> reseptor .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6 Aplikasi Perangkat Lunak .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.1 <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> Online .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.2 Swiss Target Prediction .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.3 <i>Search Tool fo Interaction of Chemical</i> (STITCH).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.4 <i>Search Tool for Retrieval Interaction of Genes</i> (STRING) ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.5 Swiss Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.6 Cytoscape.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.7 PyMOL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.8 Autodock Vina.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB III METODE PENELITIAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Alat dan Bahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.1 Alat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.2 Bahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3 Tahapan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4 Eksplorasi Komponen Senyawa dan Target Potensial Mengenai Terapi Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.1 Ekstraksi Sampel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.2 Uji Flavonoid Senyawa Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.3 Analisis profil senyawa menggunakan LC-HRMS	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5 Analisis Interaksi Senyawa Dengan Pendekatan Jejaring Farmakologi	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.1 Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit pada Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.2 Prediksi Protein Target pada Jaras Gambir....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.5.3 Pengumpulan Target Jaras Gambir pada Penyakit	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.4 Analisis Interaksi Protein-Protein....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.5 Analisis Interaksi Protein-Senyawa	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.6 Analisis KEGG <i>Enrichment</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.7 Visualisasi dan Analisis Data Menggunakan Cytoscape .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6 Penambatan Molekuler .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.1 Preparasi Reseptor .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.2 Preparasi Struktur Ligan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.3 Validasi Metode ( <i>Redocking</i> ) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.4 Simulasi <i>Cross Docking</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.5 Analisis Hasil Simulasi <i>Docking</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1 Eksplorasi Senyawa Jaras Gambir dan Target Terapi Osteoarthritis	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1 Karakterisasi Ekstrak Jaras Gambir.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.2 Hasil Analisis PASS Online Metabolit Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.3 Hasil Penargetan Senyawa Dari Swiss Target	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.4 Hasil Pengumpulan Protein Target Terapi Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2 Analisis Interaksi Molekuler Senyawa dan Target Potensial Dalam Terapi Osteoarthritis Berbasis Jejaring Farmakologi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.1 Hasil Interaksi Protein-protein (PPI) menggunakan STRING.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.2 Hasil Interaksi Protein-protein (PPI) menggunakan STITCH.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.3 Identifikasi Jalur Persinyalan Osteoarthritis melalui KEGG <i>Pathway</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3 Visualisasi Hasil Analisis Jejaring Farmakologi dari Cytoscape.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.1 Visualisasi Interaksi Protein-Protein (PPI) ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.2 Visualisasi Interaksi Senyawa-Protein (CPI).	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

4.4 Mekanisme Jaras Gambir Sebagai Agen Terapi OA Melalui Pendekatan Analisis <i>In Silico</i> Studi Komputasi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4.1 Penambatan Molekuler .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4.2 Analisis Hasil Docking .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB V PENUTUP .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1 Kesimpulan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2 Saran .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR PUSTAKA .....	6
LAMPIRAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Gambir .....	6
Gambar 2. Jaras Gambir .....	7
Gambar 3. Gambaran umum Osteoarthritis .....	11
Gambar 4. Struktur Kimia Natrium Diklofenak .....	19
Gambar 5. Tahapan penelitian .....	30
Gambar 6. Jaras Gambir (A), Ekstrak Jaras Gambir (b) .....	37
Gambar 7. Hasil Diagram Venn .....	47
Gambar 8. Interaksi Protein-Protein Melalui STRING .....	48
Gambar 9. Interaksi Protein-Senyawa Melalui STITCH .....	50
Gambar 10. Hasil Analisis <i>KEGG Pathway</i> Melalui STRING .....	53
Gambar 11. Pemetaan penyakit berdasarkan <i>KEGG Pathway</i> .....	55
Gambar 12. Asosiasi penyakit – Gen hasil data pemetaan STRING .....	56
Gambar 13. Jalur persinyalan IL-17 .....	57



Gambar 14. Jalur Persinyalan TGF $\beta$ Terkait Osteoarthritis .....	60
Gambar 15. Jalur Persinyalan NF Kappa B Terkait Osteoarthritis.....	62
Gambar 16. Jalur Persinyalan TNF terkait Osteoarthritis .....	64
Gambar 17. Jalur Persinyalan MAPK.....	66
Gambar 18. Visualisasi PPI Jejaring farmakologi dengan <i>Cytoscape</i> .....	67
Gambar 19. Visualisasi Hasil CPI dari Cytoscape.....	69
Gambar 20. Visualisasi Hasil Cross Docking Senyawa Uji dengan <i>Binding Affinity</i> Terendah... ..	84
Gambar 21. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor EP2 – quarcetin ....	87
Gambar 22. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Quercetin Dan Asam Amino di EP2... ..	88
Gambar 23. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor IL-1R-catechin ...	90
Gambar 24. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Catechin Dan Asam Amino di IL-1R... ..	91
Gambar 25. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor TNFR1-quarcetin	93
Gambar 26. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Quercetin dan Asam Amino di TNFR1... ..	94
Gambar 27. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor EP2 – natrium diklofenak ... ..	95
Gambar 28. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Natrium Diklofenak dan Asam Amino di EP2... ..	96
Gambar 29. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor IL-1R - natrium diklofenak ... ..	98
Gambar 30. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Natrium Diklofenak Dan Asam Amino Di IL-1R... ..	99
Gambar 31. Posisi pengikatan residu asam amino di reseptor TNFR1 - natrium diklofenak .....	100
Gambar 32. Visualisasi Ikatan Antara Gugus Fungsi Natrium Diklofenak Dan Asam Amino Di TNFR1 .....	101

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan senyawa fitokimia gambir .....	9
Tabel 2. Karakterisasi ekstrak jaras gambir .....	37
Tabel 3. Hasil pengujian flavonoid pada jaras gambir.....	38
Tabel 4. Senyawa hasil LC-HRMS dengan area maks tertinggi.....	39
Tabel 5. Interseksi protein target osteoarthritis dalam ekstrak jaras gambir.....	46
Tabel 6. Hasil analisis ppi menggunakan STRING .....	48
Tabel 7. Skor interaksi senyawa-protein yang berasosiasi langsung berdasarkan STITCH.....	49
Tabel 8. Pemetaan protein target berdasarkan <i>pathway</i> osteoarthritis .....	52
Tabel 9. Nilai reseptor dengan <i>degree</i> dan <i>closeness centrality</i> tertinggi.....	64
Tabel 10. Hasil analisis Interaksi Senyawa-Protein (CPI) jejaring farmakologi dengan <i>cytoscape</i> .....	65

Tabel 11. Data reseptor terpilih sebagai kandidat <i>docking</i> .....	69
Tabel 12. Hasil prediksi sifat fisikokimia ( <i>lipinski rule of five</i> ) .....	73
Tabel 13. Hasil redocking reseptor .....	76
Tabel 14. Data hasil cross docking reseptor dan ligan.....	77
Tabel 15. Hasil ikatan residu asam amino kandidat utama.....	80
Tabel 16. Residu asam amino di reseptor EP2 – <i>quarcetin</i> .....	82
Tabel 17. Residu asam amino di reseptor IL-1R- <i>catechin</i> .....	86
Tabel 18. Residu asam amino di reseptor TNFR1- <i>quarcetin</i> .....	89
Tabel 19. Residu asam amino di reseptor EP2 – natrium diklofenak .....	91
Tabel 20. Residu asam amino di reseptor IL-1R - natrium diklofenak.....	94
Tabel 21. Residu asam Amino di reseptor TNFR1 – natrium diklofenak .....	97

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 2. Preparasi Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 3. Jejaring Farmakologi Analisis Jaras Gambir - Osteoarthritis....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 4. Skema Penambatan Molekuler .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 5. Hasil LC-HRMS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 6. Hasil analisis PASS Online .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 7. Protein Target Dari Senyawa Jaras Gambir ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 8. Protein Target Osteoarthritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 9. Struktur 3D Ligan yang Digunakan ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 10. Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Seluruh Reseptor .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 11. Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino Menggunakan Lig Plot .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
COX	: <i>Enzim Siklooksigenase</i>
CPI	: <i>Compound – Protein Interaction</i>
ECM	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
GF	: <i>Growth Factor</i>
GI	: <i>Gastro Intestinal</i>
GPX	: <i>Glutation Peroksidase</i>
GSH	: <i>Glutathion</i>
GST	: <i>Glutathion S-Transferase</i>
HIF	: <i>Faktor Hipoksia</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
JAK/STAT	: <i>Janus Kinase Signal Transducer</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia Of Genes And Genomes</i>
KOA	: <i>Knee OA</i>
LC-HRMS	: <i>Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry</i>

MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
Nf- Kb	: <i>Nuclear Factor-Kb</i>
NSAID	: <i>Non Steroid Antiinflammatory Drug</i>
OA	: <i>Osteoarthritis</i>
PA	: <i>Probability Of Activity</i>
PASS	: <i>Prediction Of Activity Spectra For Substances</i>
PCA NP	: <i>Nano Partikel P – Coumaric Acid</i>
PI	: <i>Probability Of Inhibition</i>
PPI	: <i>Protein – Protein Interaction</i>
PTGS2	: <i>Prostaglandin Endoxylase 2</i>
PTJG	: <i>Protein Target Jaras Gambir</i>
PTO	: <i>Protein Target OA</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
ROS	: <i>Spesies Oksidatif Reaktif</i>
SMILES	: <i>Simplified Molecular Input Line Entery Specification</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
STITCH	: <i>Search Tool Fo Interaction Of Chemical</i>
STRING	: <i>Search Tool For Retrieval Interaction Of Genes/Proteins</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WNT	: <i>Wingless-Like</i>

## DAFTAR ISTILAH

Binding affinity	: Ukuran kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor, biasanya dinyatakan dalam energi bebas pengikatan
Binding site	: Lokasi spesifik pada reseptor tempat ligan berikatan
Closeness	: Ukuran seberapa dekat satu node dengan node lainnya dalam jaringan farmakologi, mencerminkan efisiensi komunikasi.
Cross docking	: Proses docking di mana satu ligan di- <i>docking</i> ke berbagai reseptor untuk mengevaluasi kompatibilitasnya
Degree	: Jumlah koneksi ( <i>edges</i> ) yang dimiliki oleh satu node dalam jaringan farmakologi
Druglikeness	: Properti kimia senyawa yang menunjukkan potensi untuk dikembangkan sebagai obat

Edges	:	Hubungan atau koneksi antara dua node dalam jaringan farmakologi
Ligan	:	Molekul yang berikatan dengan reseptor untuk menghasilkan efek biologis
Node	:	Titik dalam jaringan farmakologi yang mewakili entitas, seperti protein atau senyawa
Redocking	:	Proses mengevaluasi kembali posisi ligan di reseptor untuk memvalidasi model docking
RMSD	:	Ukuran deviasi rata-rata posisi atom ligan setelah <i>docking</i> dibandingkan dengan posisi referensi.

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Infeksi menular, penyakit kronis, dan penyakit degeneratif merupakan penurunan kesehatan yang paling umum terjadi pada lansia. Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit degeneratif yang paling umum terjadi. Salah satu alasan utama meningkatnya disabilitas di seluruh dunia adalah osteoarthritis (OA), yang sebagian besar disebabkan oleh penuaan dan lemak. Salah satu kepercayaan umum tentang OA adalah bahwa penyakit ini menyebabkan "erosi" pada tulang. Menurut WHO, salah satu alasan utama kegagalan fungsional yang menurunkan kualitas hidup masyarakat di seluruh dunia adalah OA (Rahmani et al., 2024)

Penelitian Steinmetz et al., (2023) memaparkan, secara global, 595 juta orang menderita OA pada tahun 2020, setara dengan 7,6% dari populasi global, dan terjadi peningkatan sebesar 132,2 % dari total kasus sejak tahun 1990. Dibandingkan dengan tahun 2020, kasus OA diperkirakan meningkat 74,9% pada lutut, 48,6% pada tangan, 78,6% untuk pinggul, dan 95,1% untuk jenis OA lainnya pada tahun 2050. Data Kemenkes RI 2018 menunjukkan terdapat sekitar 713.783 kasus penyakit sendi di Indonesia, dengan 116.489 kasus OA atau radang sendi terjadi untuk di wilayah Sumatera (Rahmani et al., 2024)

Tatalaksana terapi OA sangat ditentukan oleh tingkat keparahan dan rasa nyeri yang diderita pasien. Obat yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri dalam pengobatan OA berupa Obat Antiinflamasi Non Steroid (NSAID)

serta suplemen makanan yang mengandung glukosamin dan kondroitin sebagai pelumas sendi. NSAID (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid) memberikan efek analgesik dan antiinflamasi dengan menghambat aktivitas enzim *siklooksigenase-1* (COX-1) dan *siklooksigenase-2* (COX-2), yang terlibat dalam sintesis prostaglandin, yang memiliki peran penting dalam proses nyeri dan peradangan (Adhityasmara *et al.*, 2024) . Namun, jika menyangkut gangguan gastrointestinal (GI), NSAID merupakan sumber utama morbiditas dan mortalitas. Gangguan pada esofagus, lambung, usus halus dan besar, hati, saluran empedu, dan pankreas dianggap sebagai penyakit GI. Efektivitas pengobatan pasien OA dapat dipengaruhi oleh pilihan dan penerapan terapi pengobatan yang tepat (Lameng *et al.*, 2020.; Simanjuntak dan Siahaan, 2018).

Secara umum diterima bahwa OA terkait erat dengan spesies oksidatif reaktif (ROS) (Wang *et al.*, 2021). ROS yang diproduksi secara berlebihan seperti radikal hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ), anion superoksida ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), dan oksigen tunggal ( $1\text{O}_2$ ) telah terbukti menginduksi respons inflamasi. Oleh karena itu, antioksidan, termasuk melanin, vitamin, dan polifenol, telah dianggap sebagai strategi praktis untuk membersihkan ROS dan pengobatan OA lebih lanjut (Zhang *et al.*, 2020). Dalam kondisi ini, tubuh memerlukan adanya antioksidan dari luar dan dapat ditemukan secara alami dari tumbuhan, sehingga penelusuran akan antioksidan dari tumbuhan sangat diperlukan.

Gambir merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa fenolik dan dapat memiliki sifat antioksidan (Aditya *et al.*, 2024). Produk gambir yang paling sering digunakan adalah ekstrak jaras kering, yang dibuat



dengan cara memeras dan mengeringkan daun dan batang tanaman gambir menjadi balok kering. Produk gambir balok kering kurang diminati karena tidak praktis. Gambir harus digunakan dalam berbagai produk kontemporer sebagai bagian dari diversifikasi produk agar lebih enak dikonsumsi, diminati masyarakat umum, dan meningkatkan nilai tambah (Rahmah, 2023)

Pengujian *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* merupakan tiga metode yang dapat digunakan untuk menyelidiki aktivitas kimia tanaman. Pengujian *in silico* tergolong baru, memiliki tingkat akurasi yang tinggi, dan memiliki validitas ilmiah (Wen et al., 2024). Metode *in silico* merupakan teknik berbantuan komputer yang digunakan untuk memperkirakan jumlah komponen kimia dalam tanaman yang dapat digunakan sebagai obat (Setiawan et al., 2024).

Basis data daring yang mencakup informasi relevan tentang etnobotani, fitokimia, dan tanaman obat dari berbagai negara di seluruh dunia dapat digunakan untuk mengidentifikasi kumpulan zat bioaktif dalam suatu tanaman secara *in silico* (Saharani et al., 2024). Untuk memeriksa bagaimana profil bioaktif tanaman obat dapat berinteraksi secara molekuler dengan target biologis yang terkait dengan OA, dan digunakan sebagai kandidat obat baru untuk menggantikan obat farmasi sintetis, model jaringan farmakologis akan dikembangkan melalui penelitian ini.

Melihat potensi jaras gambir sebagai agen terapi OA dan belum pernah adanya pelaporan mengenai analisis protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa jaras gambir yang diterapkan dalam memahami profil jejaring farmakologi. Oleh karena itu, dilakukan penelitian

dengan pendekatan uji *in-silico* dalam memprediksi agen terapi pengobatan OA dari ekstrak jaras gambir (*Uncaria gambir Roxb*).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, rumus masalah dalam penelitian ini, diuraikan menjadi:

1. Bagaimana hasil analisis LC-HRMS senyawa ekstrak jaras gambir dalam mengeksplor target potensial yang berperan dalam terapi osteoarthritis?
2. Bagaimana hasil pendekatan jejaring farmakologi dalam memprediksi agen terapi osteoarthritis berbasis jaras gambir?
3. Bagaimana hasil penambatan molekuler senyawa potensial jaras gambir menggunakan autodock vina jika dibandingkam dengan natrium diklofenak melalui persinyalan reseptor terkait osteoarthritis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil analisis LC-HRMS senyawa ekstrak jaras gambir dalam mengeksplor target potensial yang berperan dalam terapi OA.
2. Mengidentifikasi hasil pendekatan jejaring farmakologi dalam memprediksi agen terapi OA berbasis jaras gambir.
3. Mengetahui hasil penambatan molekuler senyawa potensial jaras gambir menggunakan autodock vina jika dibandingkam dengan natrium diklofenak melalui persinyalan reseptor terkait osteoarthritis.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini di bidang kefarmasian yaitu sebagai referensi untuk pengembangan obat baru dari bahan alam. Diharapkan mampu memberikan pengetahuan tambahan terkait inovasi baru terapi alternatif pada terapi OA terutama dengan menggunakan jaras gambir

### DAFTAR PUSTAKA

- Abelira, R. (2020). Peran Kurkumin Sebagai Terapi Pada Osteoarthritis. *Journal of Health Science and Physiotherapy*, 2(1), 106-110.
- Adhityasmara, D., Hanhadyanaputri, E. S., & Indriyanti, E. (2024). Potensi Senyawa Salisilanolida Dari Minyak Gandapura Sebagai Antiinflamasi dan Analgetik Secara In Vivo. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 2(1), 67-77.
- Aditya, M Dan Ariyanti, P.R. (2016). Manfaat Gambir (Uncaria Gambir Roxb) Sebagai Antioksidan. *Majority*. 5(3):129-133
- Aditya, M., & Alamanda, T. P. (2016). Khasiat Gambir Untuk Mengobati Jerawat. *Majority*, 5(3), 173–177
- Ahn, J., Kumar, H., Cha, B. H., Park, S., Arai, Y., Han, I., ... & Lee, S. H. (2016). AIMP1 downregulation restores chondrogenic characteristics of dedifferentiated/degenerated chondrocytes by enhancing TGF- $\beta$  signal. *Cell Death & Disease*, 7(2), e2099-e2099.
- Ali, A., Wani, A. B., Malla, B. A., Poyya, J., Dar, N. J., Ali, F., Ahmad, S. B., Rehman, M. U., & Nadeem, A. (2023). Network Pharmacology Integrated Molecular Docking and Dynamics to Elucidate Saffron Compounds Targeting Human COX-2 Protein. *Medicina*, 59(12), 1-30
- Amanullah, A., Upadhyay, A., Dhiman, R., Singh, S., Kumar, A., Ahirwar, D. K., Mishra, A. (2022). Development and challenges of diclofenac-based novel therapeutics: targeting cancer and complex diseases. *Cancers*, 14(18), 4385.
- Ardiansyah, D., Setiani, L. A., & Hakim, A. R. (2022). Utilization of Graph Theory Modelling in Searching Potential Indonesian Medicine Plants as Antihypertension. In *Proceeding of The International Conference on Natural Sciences, Mathematics, Applications, Research, and Technology* 1(1) : 14-20
- Astuti, R. T., Perdana, A. W., Kusuma, B., Yufidasari, H. S., Bhawiyuga, A., & Hermosaningtyas, A. A. (2022). Potential Inhibition of Twenty Natural Compound From Marine Algae Against Main Protease (Mpro) Sars-CoV-2 and Human Maltase-Glucoamylase: A Preliminary In Silico Study. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 6(1), 1-9.
- Ayesha, I. (2017). Peningkatan Pendapatan Petani Melalui Pelatihan Produksi Produk Turunan Gambir Di Nagari Siguntur Tua. *Unes Journal Of Community Service*, 2(2): 164-173.
- Bariguan Revel, F., Fayet, M., & Hagen, M. (2020). Topical diclofenac, an efficacious treatment for osteoarthritis: a narrative review. *Rheumatology and*

*therapy*, 7(2), 217-236.

- Basha, S.A.A, Yunous Mohammad. Dan Ahmed, J. (2018). Pass: a computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 8(6):1441-1445
- Bortoluzzi, A., Furini, F., & Scirè, C. A. (2018). OA and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *In Autoimmunity Reviews*. 17(11) : 1097–1104.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chao, H., Chen, L., ... & Zardecki, C. (2023). RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. *Nucleic acids research*, 51(D1), D488-D508.
- Chen, L., Zhang, Z., & Liu, X. (2024). Role and Mechanism of Mechanical Load in the Homeostasis of the Subchondral Bone in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review. *Journal of Inflammation Research*, 9359-9378.
- Chen, S., Wu, X., Lai, Y., Chen, D., Bai, X., Liu, S., & Xiao, G. (2022). Kindlin-2 inhibits Nlrp3 inflammasome activation in nucleus pulposus to maintain homeostasis of the intervertebral disc. *Bone research*, 10(1), 5.
- Cheng, A. W., Tan, X., Sun, J. Y., Gu, C. M., Liu, C., & Guo, X. (2019). Catechin attenuates TNF- $\alpha$  induced inflammatory response via AMPK-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*, 14(5), e0217090.
- Cheng, W., Li, C., Xiao, F., He, J., Liu, L., Niu, H., & Ma, J. (2024). Elucidating binding mechanisms of caffeic acid and resveratrol by beta-lactoglobulin: Insights into hydrophobic interactions and complex formation. *Food Hydrocolloids*, 146, 109269.
- D Lan., Qi, S., Yao, C., Li, X., Liu, H., Wang, D., & Wang, Y. (2022). Quercetin protects rat BMSCs from oxidative stress via ferroptosis. *Journal of Molecular Endocrinology*, 69(3), 401-413.
- Daina, A. Michielin, O, and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 7(42717):1-13.
- Daina, A. Michielin, O, and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*. 47:357-364.
- Desiana, O., Akbar, Y.I., Rahmaniwati, Sumbari, C., Sabri, Y., Rahmah, M., Athirah, A.M., Apriyani, D., Nasrul, W. And Ernanda, R. (2023). *Gambir: Sejarah, Budidaya Dan Pemanfaatannya*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

- Deswati, Afriani, T., & Salsabila, N. P. (2022). Manfaat Antioksidan Dari Tanaman Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*) Untuk Kesehatan, Kosmetik, Dan Pangan (Literature Review). *Jurnal Ilmu Kesehatan 'Afiyah*, 1(2): 6–13
- 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.
- Diniz, R. C., Soares, L. W., & Nascimento da Silva, L. C. (2018). Virtual screening for the development of new effective compounds against *Staphylococcus aureus*. *Current Medicinal Chemistry*, 25(42), 5975-5985.
- Djawas, F. A., & Isna, W. R. (2020). Closed Kinetic Chain Exercise Efektif Dalam Meningkatkan Kemampuan Fungsional Pada Osteoarthritis Lutut. *Jurnal Ilmiah Fisioterapi*, 3(2), 1–7.
- Earlia, N., Muslem, Suhendra, R., Amin, M., Prakoeswa, C. R. S., Khairan, & Idroes, R. (2019). GC/MS Analysis of Fatty Acids on Pliek U Oil and Its Pharmacological Study by Molecular Docking to Filaggrin as a Drug *The Scientific World Journal*, (1), 1-7
- Eberhardt, J., Martins, D.S., Tillack, A.F., and Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 61 (8):3891-3898.
- Faizun, Ghina Mazyyah. (2022). Jejaring farmakologi Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Pada Kasus Melanoma. *Skripsi*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Fan F, Sang L, Jiang M. (2017). Catechins And Their Therapeutic Benefits To Inflammatory Bowel Disease. *Molecules*. 22(3):484.
- Fang, Y., Liu, J., Xin, L., Wen, J., Guo, J., Huang, D., & Li, X. (2022). Exploration of the Immuno-Inflammatory Potential Targets of Xinfeng Capsule in Patients with Ankylosing Spondylitis Based on Data Mining, Network Pharmacology, and Molecular Docking. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 5382607.
- Farhan, M. (2022). Green tea catechins: nature's way of preventing and treating cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(18), 10713.
- Fauzia, M., Prasetyaningrum, N., Pusporini, R., Fuadiyah, D., Pratiwi, A. R., & Sutanti, V. (2023). *Tulang: Tinjauan secara Komprehensif dalam Bidang Kedokteran Gigi*. Universitas Brawijaya Press.
- Fauziah, A., Fatharani, A., Nurawaliah, C. M., Rivianto, F. A., Sakina, I. V., Rahmawati, M., & Nurfadhila, L. (2023). Molecular Docking Senyawa Yang Berpotensi Sebagai Antikanker Payudara: Literature Review. *Journal Of*

*Pharmaceutical And Sciences*, 416-427.

- Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., Andricopulo, A.D., (2015). Molecular Docking And Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules* 20, 13384–13421.
- Filimanov, D.A., Lagunin, A., Glorizova, T. And Rudik, A.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web source. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 50(3) :444-457.
- Firdausni, F., Hermianti, W., & Diza, Y. H. (2020). Aplikasi Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*) Melalui Proses Pencucian Berulang Sebagai Antioksidan Pada Pangan Berminyak. *Jurnal Litbang Industri*. 10(1): 73-81
- Gimeno, A., Ojeda-Montes, M. J., Tomás-Hernández, S., Cereto-Massagué, A., Beltrán-Debón, R., Mulero, M., ... & Garcia-Vallvé, S. (2019). The light and dark sides of virtual screening: what is there to know?. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1375.
- Gondokesumo, M. E., Sumitro, S. B., Handono, K., Pardjianto, B., Widowati, W., & Utomo, D. H. (2020). A Computational Study to Predict Wound Healing Agents from the Peel of the Mangosteen *Garcinia mangostana* L.) Extract. *The International Journal Bioautomation*, 24(3), 265-276.
- Gopal, J., Muthu, M., Paul, D., Kim, D. H., & Chun, S. (2016). Bactericidal activity of green tea extracts: the importance of *catechin* containing nano particles. *Scientific Reports*, 6(1), 19710.
- Grijseels, S., Vasskog, T., Heinsvig, P. J., Myhre, T. N., Hansen, T., & Mardal, M. (2024). Validation of two LCHRMS methods for large-scale untargeted metabolomics of serum samples: Strategy to establish method fitness-for-purpose. *Journal of Chromatography A*, 1732, 465230.
- Guo, H., Yin, W., Zou, Z., Zhang, C., Sun, M., Min, L., ... & Kong, L. (2021). Quercitrin alleviates cartilage extracellular matrix degradation and delays ACLT rat osteoarthritis development: An in vivo and in vitro study. *Journal of advanced research*, 28, 255-267.
- Hanani, Endang. (2015). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hanin, N. N. F., & Pratiwi, R. (2017). Kandungan Fenolik, Flavonoid Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paku Laut (*Acrostichum Aureum* L.) Fertil Dan Steril Di Kawasan Mangrove Kulon Progo, Yogyakarta. *Journal Of Tropical Biodiversity And Biotechnology*, 2(2), 51
- Harnis, Z. E. (2020). Formulasi Obat Kumur Gambir Dan Uji Efektivitas Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 3(1),

38-47.

- Hasan, M. K., Akhter, S., Fatema, K., Hossain, M. R., Sultana, T., & Uzzaman, M. (2023). Selective modification of diclofenac to reduce the adverse effects; A computer-aided drug design approach. *Informatics in Medicine Unlocked*, 36, 101159.
- Hasanah, U., Setyowati, M., Efendi, R., Muslem, M., Sani, N. D.M., Safitri, E., Heng, L. Y., & Idroes, R. (2019). Preparation and Characterization of a Pectin Membrane-Based Optical pH Sensor for Fish Freshness Monitoring. *Biosensors*, 9(2), 1-8.
- Hilmi, H. L., & Rahayu, D. (2018). Aktivitas Farmakologi Gambir (*Uncaria Gambir Roxb.*). *Farmaka*, 16(2), 134–141
- Horváth, E., Sólyom, Á., Székely, J., Nagy, E. E., & Popoviciu, H. (2023). Inflammatory and metabolic signaling interfaces of the hypertrophic and senescent chondrocyte phenotypes associated with osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16468.
- Hsu, H. H., Lin, Y. M., Shen, C. Y., Shibu, M. A., Li, S. Y., Chang, S. H., ... & Huang, C. Y. (2017). Prostaglandin E2-induced COX-2 expressions via EP2 and EP4 signaling pathways in human LoVo colon cancer cells. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1132.
- Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2019). Hubungan tingkat kejadian efek samping antiinflamasi non steroid dengan usia dan jenis kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 56-61.
- Indrianto, A. B., Thobari, J. A., & Nugroho, A. E. (2012). Predictors Of The Use Of Gastroprotective Agents In Patients Using Nsaid In Yogyakarta Indonesia. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 23(1), 41-47.
- Isnawati A., Raini M., Sampurno D. W., Mutiatikum D., Widowati L., Gitawati R. (2012). Karakteristik Tiga Jenis Ekstrak Gambier (*Uncaria Gambier Roxb*) Dari Sumatera Utara. *Buletin Kesehatan*. 40:4. 201-208
- Jasmiadi, J., Musdalifah, M., & Alim, N. (2024). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Nilam (*Pogostemon Cablin Benth.*) Terhadap *Streptococcus Mutans* Secara In Vitro: Actiivity Test Of Patchouli Leaf Ethanol Extract (*Pogostemon Cablinbenth.*) Against *Streptococcus Mutans* In Vitro. *AlGhazali Journal of Chemistry and Science Technology*, 1(01), 36-43.
- Jenei, Z., Meurer, A., & Zaucke, F. (2019). Interleukin-1 $\beta$  signaling in osteoarthritis–chondrocytes in focus. *Cellular Signalling*, 53, 212-223.
- Jiao, X., Jin, X., Ma, Y., Yang, Y., Li, J., Liang, L., ... & Li, Z. (2021). A comprehensive application: Molecular docking and network pharmacology



for the prediction of bioactive constituents and elucidation of mechanisms of action in component-based Chinese medicine. *Computational Biology and Chemistry*, 90, 107402.

Kadek, N., Setyawati, A. A., Martadi, W., dan Yustiantara, P. S. (2022). Molecular Docking Senyawa  $\alpha$ -mangostin sebagai Antiinflamasi secara In Silico. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 4(2), 41

Kamiab, Z., Khorramdelazad, H., Kafi, M., Jafarzadeh, A., Mohammadi-Shahrokhi, V., Bagheri-Hosseiniabadi, Z., ... & Abbasifard, M. (2024). Role of Interleukin-17 family cytokines in disease severity of patients with knee OA. *Advances in Rheumatology*, 64, 11.

Karp, P. D., Midford, P. E., Billington, R., Kothari, A., Krummenacker, M., Latendresse, M., ... & Paley, S. M. (2021). Pathway Tools version 23.0 update: software for pathway/genome informatics and systems biology. *Briefings in bioinformatics*, 22(1), 109-126.

Kementerian Kesehatan RI. (2022). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Indonesia

Kim, Sunghwan. Lee S A. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research*. 44: 1202–1213.

Kumar, A., Tiwari, A., & Sharma, A. (2018). Changing paradigm from one target one ligand towards multi-target directed ligand design for key drug targets of Alzheimer disease: an important role of in silico methods in multi-target directed ligands design. *Current Neuropharmacology*, 16(6), 726-739.

Lambert, C., Zappia, J., Sanchez, C., Florin, A., Dubuc, J. E., & Henrotin, Y. (2021). The damage-associated molecular patterns (DAMPs) as potential targets to treat OA: perspectives from a review of the literature. *frontiers in Medicine*, 7, 607186.

Lameng, F. X., Ichsan, F., & Rui, E. (2020). Evaluasi Pola Pengobatan Pada Pasien OA Di Poli Rawat Jalan Rsud Dr. Tc Hillers Maumere Periode Januari-Desember 2019. *Jurnal Ilmu Kesehatan Dan Farmasi* . 1 (1) :1-7

Leblond, A., Allanore, Y., & Avouac, J. (2017). Targeting synovial neoangiogenesis in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 16(6), 594-601.

Lee, H. R., Jeong, Y. J., Lee, J. W., Jhun, J., Na, H. S., Cho, K. H., ... & Heo, T. H. (2023). Tannic acid, an IL-1 $\beta$ -direct binding compound, ameliorates IL-1 $\beta$ -induced inflammation and cartilage degradation by hindering IL-1 $\beta$ -IL-1R1 interaction. *Plos one*, 18(4), e0281834.

Lee, S. Y., Lee, A. R., Choi, J. W., Lee, C. R., Cho, K. H., Lee, J. H., & Cho, M. L.

- (2022). IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1 $\alpha$  dependent signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, 13, 888719.
- Lee, Y. H., & Song, G. G. (2020). Association between IL-17 gene polymorphisms and circulating IL-17 levels in OA: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79(5).
- Lei, L., Meng, L., Changqing, X., Chen, Z., Gang, Y., & Shiyuan, F. (2022). Effect of cell receptors in the pathogenesis of OA: Current insights. *Open life sciences*, 17(1), 695-709.
- Lepetsos, P., Papavassiliou, K. A., & Papavassiliou, A. G. (2019). Redox and NF- $\kappa$ B signaling in osteoarthritis. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 90-100.
- Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintać, D., Majkić, T., Bekvalac, K., ... & Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of *quercetin* and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68-75.
- Lestari, T. (2023). Description Of The Use Of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Diclophenac Sodium As Pain Relief In Osteoarthritis Patients. *Medimuh: Jurnal Kesehatan Muhammadiyah*, 4(1), 59-68.
- Liu QM, Hu J, Wang WD, (2018) Comparative Study of the Expression of Cartilage Related Factors in the Normal Cartilage and OA in the Hip Joint. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*. 26:17-22
- Liu, Y., Peng, H., Meng, Z., & Wei, M. (2015). Correlation of IL-17 level in synovia and severity of knee osteoarthritis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 1732.
- Liu, Z., Liu, Y., Zeng, G., Shao, B., Chen, M., Li, Z., Jiang, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Zhong, H., (2018). Application Of Molecular Docking For The Degradation Of Organic Pollutants In The Environmental Remediation: A Review. *Chemosphere* 203, 139–150.
- Lorè, N. I., Chen, K., & Bulek, K. (2021). The IL-17 Cytokine Family in Tissue Homeostasis and Disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 641986.
- Lubis Nr. (2023). OA. *Off J Indones J Assoc Ikabi*;41. from the Peel of the Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Extract. *International Journal Bioautomation*, 24(3), 265–276.
- Lukas, A. (2023). *Inovasi Teknologi Pengolahan Gambir*. Yogyakarta: Pt Kanisius.
- Ma, N., Teng, X., Zheng, Q., & Chen, P. (2019). The regulatory mechanism of p38/MAPK in the chondrogenic differentiation from bone marrow

- mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 14, 1-8.
- Mahendra, I., & Azhar, M. (2022). Ekstraksi Dan Karakterisasi Katekin Dari Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*). *Periodic*, 11(1), 5-7
- Main, E., & Dari, P. (2023). Analisis In Silico Interaksi Senyawa Kurkuminoid terhadap Enzim Main Protease 6lu7 dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1-7
- Marlinda, M. (2019). Identifikasi Kadar Katekin Pada Gambir (*Uncaria Gambier Roxb*). *Jurnal Optimalisasi*, 4(1), 47-53.
- Mediansyah, A., & Rahmanisa, S. (2017). Hubungan ibuprofen terhadap ulkus gaster. *Jurnal Majority*, 6(1), 6-10.
- Mehrani, Y., Rahimi Junqani, R., Morovati, S., Mehrani, H., Karimi, N., & Ghasemi, S. (2023). The Importance of Neutrophils in Osteoarthritis: Current Concepts and Therapeutic Perspectives. *Immuno*, 3(3), 250-272.
- Meng, Y., & Shen, H. L. (2022). Role of N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit in inflammatory arthritis-induced chronic pain and peripheral sensitized neuropathic pain: a systematic review. *Journal of Pain Research*, 2005-2013.
- Monika, P., Chandraprabha, M. N., & Murthy, K. C. (2023). Catechin, epicatechin, curcumin, garlic, pomegranate peel and neem extracts of Indian origin showed enhanced anti-inflammatory potential in human primary acute and chronic wound derived fibroblasts by decreasing TGF- $\beta$  and TNF- $\alpha$  expression. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 181.
- Murray, M. H., & Blume, J. D. (2020). False discovery rate computation: Illustrations and modifications. *arXiv preprint arXiv:2010.04680*.
- Mustakim, M. *et al.* (2022). Investigation of Terpenoid from Pegagan Based On Network - Target Protein : Study of Discovery Drug for Alzheimer via In Silico. *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*. 9(1): 122-129.
- Nalesso, G., Thomas, B. L., Sherwood, J. C., Yu, J., Addimanda, O., Eldridge, S. E., ... & Dell'Accio, F. (2017). WNT16 antagonises excessive canonical WNT activation and protects cartilage in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(1), 218-226.
- Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 9613090.
- Ningsih, E., & Rahayuningsih, S. (2019). Extraction, Isolation, Characterisation

- And Antioxidant Activity Assay Of Catechin Gambir (*Uncaria Gambir* (Hunter). *Roxb. Al-Kimia*, 7(2), 177–188
- Nora, A., Kurnia, Y. F., Fitri, N., & Herlina, V. T. (2023). Autentikasi Kehalalan Daging dengan Pendekatan Proteomik Berbasis LC-MS. *Jurnal Peternakan Indonesia*, 25 (1): 20-28
- Nusse, R. & Clevers, H. (2023) Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell* 169: 985–999
- Orosz L, Papanicolaou EG, Seprényi G, Megyeri K.(2018) IL-17A and IL17F induce autophagy in RAW 264.7 macrophages. *Biomed Pharmacother.*;77:129–34.
- Otasek, D., Morris, J.H., Boucas, J., Pico, A.R., and Demchak, B. (2019). Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis. *Genome Biology*.20(185):1-15.
- Padma, R., Parvathy, N. G., Renjith, V., Kalpana, P. R., & Rahate, P. (2013). Quantitative estimation of tannins, phenols and antioxidant activity of methanolic extract of *Imperata cylindrica*. *International Journal Research Pharma Science*, 4(1), 73-7.
- Pambayun R, Putri R, Santoso B, Widowati T, Dewi S. (2019). Anti-Inflammatory Effect Of Betel Quid On Mucosal Of Mucosal Wound Of Male Wistar (*Rattus Novergicus*) Rats. *International Journal Application Pharmacy*. 11(4):79–83
- Panahi, Y., Alishiri, G. H., Bayat, N., Hosseini, S. M., & Sahebkar, A. (2016). Efficacy of *Elaeagnus Angustifolia* extract in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *EXCLI journal*, 15, 203.
- Patanè, G. T., Putaggio, S., Tellone, E., Barreca, D., Ficarra, S., Maffei, C., ... & Laganà, G. (2023). Catechins and proanthocyanidins involvement in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9228.
- Patwardhan B., Mutalik G., and Tillu G. (2015). *Integrative Approaches For Health: Biomedical Research, Ayurveda and Yoga*. Academic Press, Elsevier Inc. USA.
- Pereira, F., & Aires-de-Sousa, J. (2018). Computational methodologies in the exploration of marine natural product leads. *Marine Drugs*, 16(7).
- Permatasari, G. W., Atho'illah, M. F., dan 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), 242–251.

- Piranda, D. N., Abreu, R. B. V., Freitas-Alves, D. R., de Carvalho, M. A., & Vianna-Jorge, R. (2018). Modulation of the prostaglandin-endoperoxide synthase 2 gene expression by variant haplotypes: influence of the 3'-untranslated region. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(2), e6546.
- Poornima, P., Kumar, J.D., Zhao, Q., Blunder, M., Efferth, T., (2016). Jejaring farmakologi Of Cancer: From Understanding Of Complex Interactomes To The Design Of Multi-Target Specific Therapeutics From Nature. *Pharmacol. Res.* 111, 290–302.
- Pradani, T. C. *Et al.* (2021) 'Molecular Docking Terhadap Senyawa Kurkumin Dan Arturmeron Pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa* Linn.) Yang Berpotensi Menghambat Virus Corona', *Jurnal E-Biomedik*, 9(2), Pp. 208–214
- Prasetio, N. F. *Et al.* (2021) Molecular Docking Terhadap Senyawa Isoeleutherin Dan Isoeleutherol Sebagai Penghambat Pertumbuhan Sars-Cov-2. *Jurnal E-Biomedik*. 9(1):101–106
- Pratama, A. B., Herowati, R., dan Ansory, H. M. (2020). 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
- Pratama, A.A. Rifai, Y., Dan Marzuki, A. (2017). Docking Molekuler Senyawa 5,5'- Dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*. 21(3):67-69.
- Qin, Y. Sun, and Y. Dong. (2016). A new method for identifying essential proteins based on network topology properties and protein complexes. *PLoS One*. 11(8):161-166.
- Rahmah, M. (2023). *Manfaat Dan Pemanfaatan Gambir Oleh Mela Rahmah. Gambir: Sejarah, Budidaya, Dan Pemanfaatannya*, Padang : CV Gita Lentera.
- Rahmawati, A. A., & Yuniarti, E. (2024). Literature Article Review: Gambir Plant (*Uncaria Gambir Roxb*) As Antioxidant Producer. *Jurnal Serambi Biologi*, 9(1), 57-63.
- Rakotoarivelo, V., Mayer, T. Z., Simard, M., Flamand, N., & Di Marzo, V. (2024). The impact of the CB2 cannabinoid receptor in inflammatory diseases: an update. *Molecules*, 29(14), 3381.
- Rigsby, R. E., & Parker, A. B. (2016). Using the P y MOL application to reinforce visual understanding of protein structure. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 44(5), 433-437.

- Rosyidi, V. A. (2015). Review Artikel: Potensi Gamavuton-0 Sebagai Anti Arthritis Rematoid Melalui Penghambatan Sitokin Il-1 $\beta$ . *Stomatognatic-Jurnal Kedokteran Gigi*, 9(2), 93-97.
- Rouzer, C. A., (2020). Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chemical Reviews*, 120(15), 7592-7641.
- Sabarni, S. (2015). Teknik Pembuatan Gambir (Uncaria Gambir Roxb) Secara Tradisional. Elkawnie: *Journal Of Islamic Science And Technology*, 1(1), 105-112.
- Sanderson, T. M., Hogg, E. L., Collingridge, G. L., & Corrêa, S. A. (2016). Hippocampal metabotropic glutamate receptor long-term depression in health and disease: focus on mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of neurochemistry*, 139, 200-214.
- Santoso, B., Pangawikan, A.D. (2022). *Teknologi Pengolahan Gambir: Pemanfaatan Gambir Pada Industri Pangan*. 1st Ed. Yogyakarta: Ikapi (Ikatan Penerbit Indonesia).
- Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., La Barbera, L., Ciccia, F., & Guggino, G. (2021). Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Frontiers in immunology*, 12, 637829.
- Schunk, S. J., Floege, J., Fliser, D., & Speer, T. (2021). WNT- $\beta$ -catenin signalling—a versatile player in kidney injury and repair. *Nature Reviews Nephrology*, 17(3), 172-184.
- Seka, O. A., Roni, I. K. A., & Elfidiyah, I.(2023). Optimizing the Effect of Gambir Sap Extract as an Organic Inhibitor to Reduce Scale Formation at Pertamina Hulu Energi (OK/RT) Peninjauan District, OKU Regency. *International Journal of Advanced Multidisciplinary Research and Studies*, 3(5):73-77.
- Setiawan, F.F. And Istyastono, E.P. (2015). Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Farmasi Sains Dan Komunitas*, 12(2): 77-80.
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan Pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains Dan Seni Its*, 6(2), A68-A72
- Sherwood, J. (2019). Osteoarthritis year in review 2018: biology. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(3), 365-370.
- Shin, S. Y., Müller, A. K., Verma, N., Lev, S., & Nguyen, L. K. (2018). Systems modelling of the EGFR-PYK2-c-Met interaction network predicts and prioritizes synergistic drug combinations for triple-negative breast

cancer. *PLoS computational biology*, 14(6), e1006192.

- Shofi, M. (2021). Analisis Senyawa  $\alpha$ -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico. *Jurnal Sintesis*. 2(2):74-88.
- Simanjuntak, S. G. U., & Siahaan, J. M. (2018). Patofisiologi Gastropati Nsaid. *Majalah Ilmiah Methoda*, 8(2), 73–82.
- Singgih, M. F., Huldani, Achmad, H., Sukmana, B. I., Carmelita, A. B., Putra, A. P., Ramadhany, S., & Putri, A. P. (2020). A review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) medications in dentistry: Uses and side effects. In *Systematic Reviews in Pharmacy*. 11(5) : 293-298
- Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P. K., Kaur, P., Sharma, S., & Singh, T. P. (2013). Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators of Inflammation*. 2(2) : 189-194
- Smaradhna, S., Zahra, Z. A., Sidabutar, C. M., Eskalatin, K., Tamzil, N. S., Lusiana, E., ... & Parisa, N. (2023). Potential of dutch teak leaves (*Guazuma ulmifolia*) as antioxidants and anti-inflammatories agent. *International Journal of Islamic and Complementary Medicine*, 4(1), 9-16.
- Soeroro J. Osteoarthritis, Dalam A.W Sudoyo, B. Setyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, S. Setiati, (2007), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid Ii Edisi V*. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fkui. Jakarta.
- Solomon L, Warwick D, Nayagam S. (2020) *Apley's System Of Orthopaedics And Fractures*. 9 Ed. Uk: Hodder Arnold.
- Steinmetz, J. D., Culbreth, G. T., Haile, L. M., Rafferty, Q., Lo, J., Fukutaki, K. G., ... & Singh, S. (2023). Global, Regional, And National Burden Of OA, 1990–2020 And Projections To 2050: A Systematic Analysis For The Global Burden Of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, 5(9), E508-E522.
- Su W, Liu G, Mohajer B, (2022) Senescent preosteoclast secretome promotes metabolic syndrome associated OA through cyclooxygenase 2. *Elife*.;11:e79773
- Suantawee, T., Tantavisut, S., Adisakwattana, S., Tanavalee, A., Yuktanandana, P., Anomasiri, W., ... & Honsawek, S. (2013). Oxidative stress, vitamin e, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(9), 1855.
- Sudoyo A. W., Setiyohadi B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S. (2019) *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3. Edisi 5*. Jakatra: Interna Publishing. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.

- Švecová, H., Vojs Staňová, A., Klement, A., Kodešová, R., & Grabic, R. (2023). LC-HRMS method for study of pharmaceutical uptake in plants: effect of pH under aeroponic condition. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(42), 96219-96230.
- Tallei, T.E (2020). Potential Of Plant Bioactive Compounds As Sars-Cov2 Main Protease (Mpro) And Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A *Molecular Docking Study*. *Scientifica*.(1) : 287-295.
- Tavita, G. E., Ashari, A. M., Apindiati, R. K., Hartanti, L., & Linda, R. (2022). Antibacterial Activity Test and Phytochemical Screening of Gambir (*Uncaria gambir*) Claw Ethanol Extract In Vitro. *Simbiosis*. 11(2) : 128-134.
- Thielen, N. G. M., van der Kraan, P. M. & van Caam, A. P. M. TGF $\beta$ /BMP signaling pathway in cartilage homeostasis. *Cells* 8, 969 (2019).
- Tong, W., Zeng, Y., Chow, D. H. K., Yeung, W., Xu, J., Deng, Y., ... & Mak, K. K. L. (2019). Wnt16 attenuates osteoarthritis progression through a PCP/JNK-mTORC1-PTHrP cascade. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(4), 551-561.
- Vincenzi, A., Goettert, M. I., & de Souza, C. F. V. (2021). An evaluation of the effects of probiotics on tumoral necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) signaling and gene expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 57, 27-38.
- Vinsiah, R dan Fadhillah. Studi ikatan hydrogen system methanol-metanol dan etanol- etanol dengan metode molekuler dinamik. *Sainmatika*. 15(1):14-22.
- Wadhawan, M., Chhabra, V., Katiyar, A., Sharma, V., Khuntia, B. K., Rathore, S., ... & Sharma, G. (2021). A Jejaring farmakologi-Based Approach To Explore Therapeutic Mechanism Of Indian Herbal Formulation Nisha Amalaki In Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Research Square*. 1(1) : 1-30
- Walsh, P., Rothenberg, S. J., & Bang, H. (2018). Safety of Ibuprofen in infants younger than six months: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*, 13(6), 1–15.
- Wang, K., Xu, J., Cai, J., Zheng, S., Yang, X., & Ding, C. (2017). Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis. *Modern rheumatology*, 27(2), 339-344.
- Wang, X., Zhao, H., Liu, Z., Wang, Y., Lin, D., Chen, L., ... & Shen, S. G. (2021). Polydopamine nanoparticles as dual-task platform for osteoarthritis therapy: A scavenger for reactive oxygen species and regulator for cellular powerhouses. *Chemical Engineering Journal*, 417, 129284.,
- Wang, Y. Zhoi A, Kim, Lee A. Focal adhesion proteins Pinch1 and Pinch2 regulate



- bone homeostasis in mice. *JCI Insight* 4, e131692 (2019). 302.
- Wang, Y., Liu, J., Huang, B., Long, X., Su, X., & Sun, D. (2023). Mathematical modeling and application of IL-1 $\beta$ /TNF signaling pathway in regulating chondrocyte apoptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1288431.
- Wen Pp, Shi Sp, Xu Hd, Wang Ln, Qiu Jd. (2016). Accurate Insilico Prediction Of Species-Specific Methylation Sites Based On Information Gain Feature Optimization. *Bioinformatics*. 32(20):3107–15
- Widjaja, A., (2023). Tumor Necrosis Factor-Alpha A Potential Therapeutic Target For Periodontitis And Diabetes Mellitus. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 19(2), 148-157.
- Wu, T. J., Chang, S. L. Y., Lin, C. Y., Lai, C. Y., He, X. Y., Tsai, C. H., ... & Tang, C. H. (2022). IL-17 facilitates VCAM-1 production and monocyte adhesion in OA synovial fibroblasts by suppressing miR-5701 synthesis. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6804.
- Wu, X., Lai, Y., Chen, S., Zhou, C., Tao, C., Fu, X., ... & Xiao, G. (2022). Kindlin-2 preserves integrity of the articular cartilage to protect against osteoarthritis. *Nature Aging*, 2(4), 332-347.
- Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., ... & Sun, S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International immunopharmacology*, 80, 106210.
- Xu, H., Wei, J., Chen, D., Li, Y., & Shen, Q. (2023). Assessing causality between OA and gastrointestinal disorders: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*, 13(1), 19603.
- Yan, Z B., Luo, D., Li, J. C., Liang, X. Z., Xu, B., & Li, G. (2021). Molecular mechanism of Wutou Decoction in the treatment of OA: a bioinformatics and molecular docking study. *Annals of palliative medicine*, 10(7), 7706720-7707720.
- Yang, Q.-S., He, L.-P., Zhou, X.-L., Zhao, Y., Shen, J., Xu, P., & Ni, S.-Z. (2015). Kaempferol pretreatment modulates systemic inflammation and oxidative stress following hemorrhagic shock in mice. *Chinese Medicine*, 10(1), 6.
- Yao, Q., Wu, X., Tao, C., Gong, W., Chen, M., Qu, M., ... & Xiao, G. (2023). OA: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 56.
- Ye, Y., & Zhou, J. (2023). The protective activity of natural flavonoids against osteoarthritis by targeting NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1117489.

- Yoon, D. S. *et al.* TLR4 downregulation by the RNA-binding protein PUM1 alleviates cellular aging and OA. *Cell Death Differential*. 29, 1364–1378 (2022)
- Yuniarti, E., & Ramadhani, S. (2023). Effect Of Catechins Uncaria Gambir Roxb. On Blood Sugar Levels Of Mus Musculus L. Hyperglycemia. *Jurnal Penelitian Pendidikan Ipa*, 9(7), 4917–4922.
- Z. Zhuang, Z., Ye, G., & Huang, B. (2017). Kaempferol alleviates the interleukin-1 $\beta$ -induced inflammation in rat osteoarthritis chondrocytes via suppression of NF- $\kappa$ B. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 3925.
- Z.Q. Zhou, F. Gong, P. Zhang, X.T. Wang, R. Zhang, W. Xia, X. Gao, X.Z. Zhou, L. Cheng, (2022). Natural Product Curcumin-Based Coordination Nanoparticles For Treating OA Via Targeting Nrf2 And Blocking Nlrp3 Inflammasome, *Nano Research*. 15 : 3338-3345
- Zhang, J., Fu, Y., Yang, P., Liu, X., Li, Y., & Gu, Z. (2020). ROS scavenging biopolymers for anti-inflammatory diseases: classification and formulation. *Advanced Materials Interfaces*, 7(16), 2000632.
- Zhao, B. (2017). TNF and bone remodeling. *Current osteoporosis reports*, 15, 126-134.
- Zhou, D., Wei, Y., Sheng, S., Wang, M., Lv, J., Zhao, B., ... & Su, J. (2024). MMP13-targeted siRNA-loaded micelles for diagnosis and treatment of posttraumatic OA. *Bioactive Materials*, 37, 378-392.
- Zhou, Q., Ren, Q., Jiao, L., Huang, J., Yi, J., Chen, J., ... & Zheng, T. (2022). The potential roles of JAK/STAT signaling in the progression of OA. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1069057.
- Zhu, J., Yi, X., Zhang, Y., Pan, Z., Zhong, L., Huang, P., (2019). Systems Pharmacologybased Approach To Comparatively Study The Independent And Synergistic Mechanisms Of Danhong Injection And Naoxintong Capsule In Ischemic Stroke Treatment. *Evid. Complement. Alternat. Med.*, 1056708
- Zhu, T., Mao, J., Zhong, Y., Huang, C., Deng, Z., Cui, Y & Wang, H. (2021). *L. reuteri* ZJ617 inhibits inflammatory and autophagy signaling pathways in gut-liver axis in piglet induced by lipopolysaccharide. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 12, 1-16.
- Zunnita, O., Moerfiah, M., & Auliya, R. (2024). Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi Karagenan. *Sainstech Farma: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 17(1), 1-8.

