

Docking Molecular Senyawa Pada Tanaman Famili Apiaceae Sebagai Penghambat Enzim Xanthine Oxidase

Tiara Oktaviani, Oky Hermansyah*, Ikhsan, Suci Rahmawati, Nori Wirahmi

Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

*E-mail: Oky.hermansyah@unib.ac.id

Abstrak

Asam urat merupakan produk metabolisme dari purin yang dikonversi oleh enzim xanthine oxidase didalam tubuh. Peningkatan kadar asam urat dalam darah karena metabolisme purin yang berlebihan dapat mengakibatkan penumpukan kristal monosodium urat pada persendian yang memicu terjadinya penyakit gout. Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi potensi senyawa aktif pada herbal famili apiaceae yang dapat menghambat kerja enzim xanthine oxidase. Penelitian ini dilakukan secara in silico dengan menggunakan aplikasi Autodock Tools 1.5.6. Docking molecular dilakukan dengan ukuran pusat penambatan molekul pada $x = 95,226$; $y = 47,251$; $z = 112,78$ dengan volume x , y , dan $z = 40$. Struktur kristal enzim xanthine oxidase dengan kode 3BDJ sebagai makromolekul dan sebagai ligan uji 10 senyawa aktif Famili Apiaceae. Dari hasil penelitian secara in silico didapatkan bahwa senyawa aktif pada tanaman seledri (*Apium graveolens*) yaitu apigenin memiliki potensi sebagai anti asam urat karena dari hasil simulasi menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki nilai energi ikatan -10,28 dimana nilainya lebih baik dibandingkan dengan ligan uji lainnya termasuk pada senyawa pembanding alupurinol, nilai K_i -nya 29,31 nM, memiliki 2 ikatan hidrogen dan terikat pada 10 residu asam amino.

Kata kunci: Asam Urat; Apiaceae; Xanthine Oxidase; Docking Molecular

Abstract

Uric acid is a metabolic product of purines that are converted by the enzyme xanthine oxidase in the body. Increased uric acid levels in the blood due to excessive purine metabolism can result in the accumulation of monosodium urate crystals in the joints that trigger gout. The purpose of this study is to predict the potential of active compounds in Apiaceae family herbs that can inhibit the work of the xanthine oxidase enzyme. This research was conducted in silico using Autodock Tools 1.5.6 application. Molecular docking was performed with the size of the molecular tethering centre at $x = 95.226$; $y = 47.251$; $z = 112,78$ with a volume of x , y , and $z = 40$. Crystal structure of xanthine oxidase enzyme with code 3BDJ as a macromolecule and as a test ligand 10 active compounds Apiaceae family. From the research results, it was found that the active compound in celery plants (*Apium graveolens*), namely apigenin, has potential as an anti-gout because the simulation results show that this compound has a bond energy value of -10.28 which is better than other test ligands including the comparison compound alupurinol, its K_i value is 29.31 nM, has 2 hydrogen bonds and is bound to 10 amino acid residues.

Keywords: Gout; Apiaceae; Xanthine Oxidase; Molecular Docking

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan senyawa kimia dari hasil katabolisme purin dari reaksi *hipoxanthine* dan *xanthine* yang dikatalis oleh *xanthine oxidase* (Rinayanti *et al.*, 2016). Tinggi rendahnya kadar asam urat dalam tubuh sangat berhubungan dengan pola hidup, konsumsi alkohol dan makan makanan tinggi purin salah satunya banyak terkandung dalam makanan laut, jeroan, kacang-kacangan dan sayuran tinggi (Amiruddin *et al.*, 2019). Peningkatan kadar asam urat dapat mengakibatkan adanya

penumpukan kristal monosodium urat pada jaringan yang disebut dengan penyakit gout atau pirai (Rinayanti *et al.*, 2016). Penyakit gout ini dapat menyebabkan nyeri sendi, bahkan dapat berdampak penyakit lain seperti rematik, gangguan fungsi ginjal, diabetes melitus hingga kematian dini (Afnuhazi, 2019).

Laporan Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan pada tahun 2018 menyebutkan bahwa penderita penyakit asam urat di Indonesia memiliki prevalensi yang

cukup tinggi yaitu 7,3%. Berdasarkan laporan, Provinsi Aceh menduduki peringkat pertama dengan prevalensi tertinggi yaitu 13,26% dan diikuti oleh Provinsi Bengkulu yaitu 12,11%. Prevalensi penderita penyakit asam urat di Provinsi Bengkulu menduduki peringkat kedua, sehingga diperlukan perhatian lebih khusus bagi pemerintah maupun masyarakat di Provinsi Bengkulu (Kemenkes, 2018).

Pada umumnya pengobatan penyakit asam urat dilakukan dengan terapi farmakologi yang dapat menghambat aktivitas kerja enzim *xanthine oxidase*, salah satunya Allupurinol. Allupurinol merupakan obat kimia yang sering digunakan untuk terapi asam urat. Akan tetapi, efek samping yang sering terjadi pada obat allupurinol yaitu berupa reaksi kulit, demam, leukopemia, dan gangguan pencernaan (Rinayanti *et al.*, 2016). Oleh karena itu, pencarian obat alternatif yang bersumber dari herbal dilakukan karena memiliki aktivitas pengobatan lebih baik, efek samping rendah, mudah didapat dan harga relatif lebih murah.

Perkembangan teknologi di era revolusi industri 4.0 telah berkembang pesat pada semua bidang, salah satunya dalam penemuan obat secara *In silico* atau yang lebih dikenal dengan istilah *Computer Aids Drugs Design (CADD)*. Penggunaannya cukup sukses dalam penemuan obat baru, obat yang ditemukan melalui CADD yang telah dipasarkan diantaranya Zolmitriptan untuk pengobatan migrain dan Nelfinavir sebagai inhibitor HIV (Coumar, 2021). Senyawa aktif pada jahe (*Zingiber officinale*) dari penelitian secara *in silico* berpotensi sebagai penghambatan aktivitas HMG-CoA *Reductase* yang dapat dijadikan sebagai obat alternatif pengganti simvastatin dan atorvastatin (Abdelhamid *et al.*, 2023). *In Silico* atau *Computer Aids Drugs Design (CADD)* merupakan penemuan obat dengan metode komputasi diantaranya menggunakan *Docking Molecular* dengan aplikasi *autodock* untuk melihat aktivitas penghambat senyawa pada target (De Azevedo, 2019).

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi, banyak yang telah dimanfaatkan sebagai herbal namun masih belum optimal, diantaranya *famili apiaceae*. Tanaman dari famili ini diantaranya seledri dan adas telah dimanfaatkan sebagai obat herbal namun, masih harus dikaji lagi secara ilmiah lebih mendalam untuk mendapatkan potensi yang optimal. Salah satunya dengan melakukan kajian *docking molecular* dengan target enzim *xanthin oxidase* sebagai anti asam urat. Diharapkan dari penelitian ini didapatkan *lead compound* yang selanjutnya dapat digunakan untuk menggali potensi herbal di Indonesia sebagai anti asam urat dengan studi lanjutan *in vitro* dan *in vivo*.

METODE

Pada penelitian *docking molecular* ini, enzim yang digunakan sebagai target adalah *xanthine oxidase* 3BDJ dengan format PDB. Sementara, ligan uji diperoleh dari *database* tanaman Famili Apiaceae serta allupurinol sebagai pembanding. *Virtual Screening* dilakukan melalui *docking molecular* untuk memprediksi senyawa *hit*. Nilai parameter *docking* ligan uji dalam *database* kemudian dibandingkan dengan allupurinol yang merupakan ligan pembanding. Jika nilai parameter hasil *docking* senyawa ligan uji *database* lebih rendah dari allupurinol, maka dapat diprediksi bahwa senyawa ligan uji tersebut merupakan senyawa *hit* karena memiliki aktivitas penghambatan yang lebih baik.

Alat

Perangkat keras yang digunakan yaitu seperangkat *personal computer* (PC/laptop) dengan spesifikasi *Procesor AMD E2-7015 APU with AMD Radeon R2 Graphics 4 gb RAM* sistem operasi *microsoft windows 10*. Perangkat lunak yang digunakan yaitu aplikasi *Autodock Tools 1.5.6* (<https://ccsb.scripps.edu>) untuk *docking molecular* dan *virtual screening* dan untuk visualisasinya menggunakan *Discovery*

Studio Visualizer v17.2
(<https://discover.3ds.com>) dan PyMOL 2.5.7
(<https://pymol.org/edu>).

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu protein target *xanthine oxidase* untuk *docking molecular* yang berasal dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 3BDJ (<https://www.rcsb.org/structure/3BDJ>) dan 10 senyawa (*Anethole*, *Transanethole*, *Thymoquinone*, *Kuminaldehyde*, *Linalool*, *Asiatikoside*, *Apiole*, *Apigenin*, *Falcarindiol*, *Beta-carotene*) pada tanaman herbal famili *apiaceae* yang ada di Indonesia yang diperoleh dari penelusuran literatur, kemudian digambar dengan menggunakan aplikasi *MarvinSketch* 18.9 (<https://docs.chemaxon.com>).

Prosedur kerja

Menggambar Struktur Molekul Senyawa Aktif Tanaman Famili Apiaceae

Struktur molekul senyawa aktif tanaman famili *Apiaceae* dikumpulkan dari berbagai sumber literatur seperti Farmakofe herbal Indonesia II (Kemenkes, 2017) dan literatur online. Struktur molekul senyawa yang diperoleh digambar menggunakan aplikasi *MarvinSketch*, diminimalisasi energinya pada menu: *Structure – Clean in 3D* dan dikonversi ke format 3D (.mol2). Data struktur molekul dikumpulkan dan diinput nama senyawa dan asal tanaman.

Preparasi Reseptor dan Ligan

Pengunduhan reseptor *xanthine oxidase* 3BDJ dengan format PDB (*Protein Data Bank*). Pada aplikasi *Discovery Studio*, reseptor yang telah diunduh selanjutnya dilakukan preparasi pemisahan dari ligan serta molekul lainnya. Sementara, pada aplikasi *AutodockTools*-1.5.6 reseptor dilakukan pengoptimasian atom hidrogen dan *Compute Gasteiger* (Sari et al., 2020).

Pada penelitian ini digunakan 2 jenis ligan yaitu ligan uji senyawa aktif tanaman

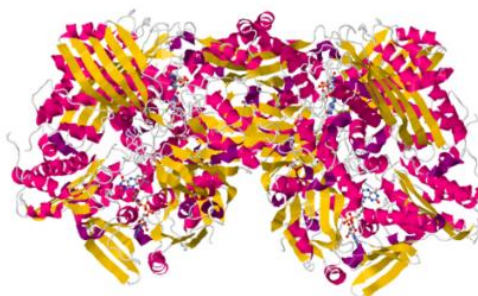
herbal famili *Apiaceae* dan ligan pembanding alupurinol. Ligan digambar struktur 3 dimensi pada aplikasi *Marvinsketch*. Selanjutnya ligan uji tersebut dikonversi ke dalam format PDB (*Protein Data Bank*). Pada aplikasi *Autodock Tools* 1.5.6 dilakukan pengoptimasian dengan *charges gasteiger* dan *merge non polar*. Pengoptimasian tersebut bertujuan agar atom hidrogen polar saja yang dapat berinteraksi dengan residu protein asam amino. Ligan yang telah dilakukan optimasi selanjutnya di-save dengan format .pdbqt (Sari et al., 2020).

Validasi Metode Docking

Validasi metode docking dilakukan dengan redocking antara oxipurinol sebagai native ligan dengan makromolekul atau reseptor *xanthine oxidase* (PDB 3BDJ) yang telah dipreparasi. Proses validasi *docking* dilakukan untuk melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan parameter yang menunjukkan besarnya perubahan orientasi atau penyimpangan posisi dari *native* ligan awal dengan *native* ligan sesudah di *redocking*. Jika nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$ maka parameter metode *docking* yang digunakan telah valid sehingga protokol *docking* tersebut dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji (Pratama, 2016).

Docking Ligan Uji Terhadap Reseptor

Docking dilakukan pada ligan uji famili *apiaceae* dan ligan pembanding allupurinol terhadap makromolekul *xanthine oxidase* (Gambar 1). Proses *docking* dilakukan sama dengan protokol *redocking* yang telah valid. *Gridbox* yang digunakan pada *docking* ligan uji maupun pembanding sama dengan *gridbox redocking* oxipurinol. *Gridbox* memiliki koordinat x, y, dan z yang bertujuan untuk menentukan daerah pada reseptor yang akan di-*docking* dengan ligan uji dan untuk mengetahui konformasi terbaik ligan uji yang memiliki energi bebas gibbs atau *binding affinity* terendah (Bitencourt-Ferreira et al., 2019).



**Gambar 1. Struktur Kristal Xanthine Oxidase (3BDJ)
dengan Inhibitor Oxipurinol**
(Sumber: (Okamoto *et al.*, 2008))

Analisa dan Visualisasi Hasil Docking

Konformasi semua ligan uji yang dihasilkan dibandingkan dengan ligan pembanding alupurinol untuk mengetahui hasil yang terbaik pada tahap analisa dan visualisasi. Nilai parameter *docking molecular* yang akan dianalisa yaitu energi bebas gibbs atau *binding affinity*, konstanta inhibisi, dan residu asam amino. Semakin negatif nilai energi bebas gibbs atau *binding affinity* dan semakin rendah nilai konstanta inhibisi maka semakin potensial ligan tersebut menghambat reseptor. Untuk residu asam amino dilihat terbentuknya ikatan hidrogen, ikatan dipol dan ikatan van der Waals ligan dengan reseptor, serta kemiripan residu asam amino dari masing-masing ligan uji dengan ligan pembanding. Visualisasi hasil *docking* diamati dengan *Discovery Studio* dan *PyMOL* untuk melihat pose ikatan ligan pada *active site*-nya (Syarif & Muflihunna, 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses *redocking* dilakukan dengan menentukan besaran *gridbox* yang berfungsi untuk menentukan daerah reseptor yang akan di-*docking* pada pusat native ligan (*center on ligand*). Besaran volume *gridbox* yang digunakan pada *redocking* enzim *xanthine oxidase* adalah 40 x 40 x 40 yang mencakup seluruh bagian ligan dengan *center x* =

95.226, *y* = 47.251, *z* = 112.78 dan *spacing* = 0.400 Å.

Hasil validasi *redocking* native ligan oxipurinol pada makromolekul didapatkan nilai nilai RMSD sebesar 1.753 Å, nilai RMSD yang diperoleh dibawah 2 Å yang artinya protokol *docking* telah valid. Selanjutnya dilakukan *docking molecular* senyawa herbal sebagai ligan uji.

Hasil dari *docking molecular* yang akan dianalisis yaitu *binding affinity*, nilai konstanta inhibisi, ikatan hidrogen, dan kemiripan residu asam amino dari ligan uji. Semakin kecil nilai konstanta inhibisi dan semakin negatif nilai *binding affinity* (ΔG) menunjukkan potensi ligan yang semakin tinggi. Kemiripan residu asam amino dan ikatan hidrogen antara ligan uji dan pembanding menunjukkan adanya kemiripan jenis interaksi dimana menggambarkan kemiripan aktivitas yang dapat dilihat pada saat visualisasi (Pratama, 2016). Ligan allupurinol dan seluruh ligan uji dilakukan *docking molecular* dengan pengoptimasian menggunakan aplikasi *Autodock* pada sisi aktif yang sama dengan proses *redocking* oxipurinol.

Berdasarkan hasil *docking molecular* ligan pembanding alupurinol pada makromolekul *xanthine oxidase* (3BDJ), didapatkan nilai *binding affinity* (ΔG) alupurinol sebesar -5,45 dengan residu asam amino yang mirip dengan ikatan pada *native* ligan oxipurinol, dapat dilihat pada Tabel 1.

Ligan alupurinol mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino 880-Arg, 1010-Thr, dan 802-Glu Serta berinteraksi di dengan ikatan dipol pada asama amino 1078-Ala, 914-Phe, 1009-Phe, dan 1079-Ala. Residu asam amino pada *native* ligan

oxipurinol sama persis dengan ligan alupurinol. Residu asam amino yang mirip ini menunjukkan situs pengikatan yang sudah pas untuk posisi *docking* karena alupurinol merupakan ligan aktif yang menghambat enzim *xanthine oxidase*.

Tabel 1. Perbandingan hasil *docking* ligan oxipurinol, allupurinol dan apigenin

Parameter	Oxipurinol	Allupurinol	Apigenin
ΔG (Kkal/mol)	-5.45	-5.14	-10.28
Ki (μM)	100.78	171.8	0.02931
Residu asam amino	802-Glu, 880-Arg, 914-Phe, 1009-Phe, 1010-Thr, 1078-Ala, 1079-Ala	802-Glu, 880-Arg, 914-Phe, 1009-Phe, 1010-Thr, 1078-Ala, 1079-Ala	802-Glu, 880-Arg, 910-Ala, 912-Arg, 914-Phe 1009-Phe, 1010-Thr, 1078-Ala, 1079-Ala, 1261-Glu
Jumlah ikatan hidrogen	4	3	2

Tabel 2. Hasil *docking* ligan uji yang merupakan senyawa aktif famili apiaceae

No	Asal Tanaman	Ligan (Senyawa Aktif)	ΔG (Kkal/mol)	ki (μM)	Residu
1	Adas Manis	<i>Anethole</i>	-6.72	11.95	910-Ala, 914-Phe, 1078-Ala 1079-Ala, 1009-Phe, 1010-Thr
2	Adas Pedas	<i>Transanetol</i>	-6.69	12.56	910-Ala, 914-Phe, 1079-Ala 1078-Ala, 1009-Phe, 110-Thr 880-Arg, 1009-Phe, 1011-Val
3	Jinten Hitam	<i>Thymoquinone</i>	-6.86	9.35	1014-Leu, 914-Phe, 1078-Ala, 1079-Ala
4	Jinten Putih	<i>Kuminaldehyde</i>	-6.66	13.14	914-Phe, 1079-Ala, 1078-Ala 1014-Leu, 1261-Glu, 1009-Phe 799-Gly, 802-Glu, 1009-Phe
5	Ketumbar	<i>Linalool</i>	-6.33	22.85	1079-Ala, 914-Phe, 1078-Ala 910-Ala, 802-Gly 1010-Thr, 1079-Ala, 914-Phe,
6	Terang Bulan	<i>Falcarindiol</i>	0.10591	-9.15	1078-Ala, 1009-Phe 1014-Leu, 912-Arg, 910-Ala 802-Glu, 799-Gly, 1038-Met 873-Leu, 914-Phe, 910-Ala
7	Peterseli	<i>Apiole</i>	-6.89	8.88	1078-Ala, 1009-Phe, 880-Arg, 1079-Ala, 1005-Phe 880-Arg, 1010-Thr, 910-Ala
8	Seledri	<i>Apigenin</i>	-10.28	0,02931	1078-Ala, 912-Arg, 1261-Glu, 802-Glu, 1079-Ala, 914-Phe, 1009-Phe
9	Pegagan	<i>Asiatikoside</i>	> 0	-	-
10	Wortel	<i>betacarotene</i>	> 0	-	-

Selanjutnya dilakukan *docking molecular* ke 10 ligan uji yang merupakan senyawa aktif pada tumbuhan famili apiaceae

hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2. Hampir semua senyawa yang diuji memiliki aktifitas penghambatan terhadap *xanthine oxidase*

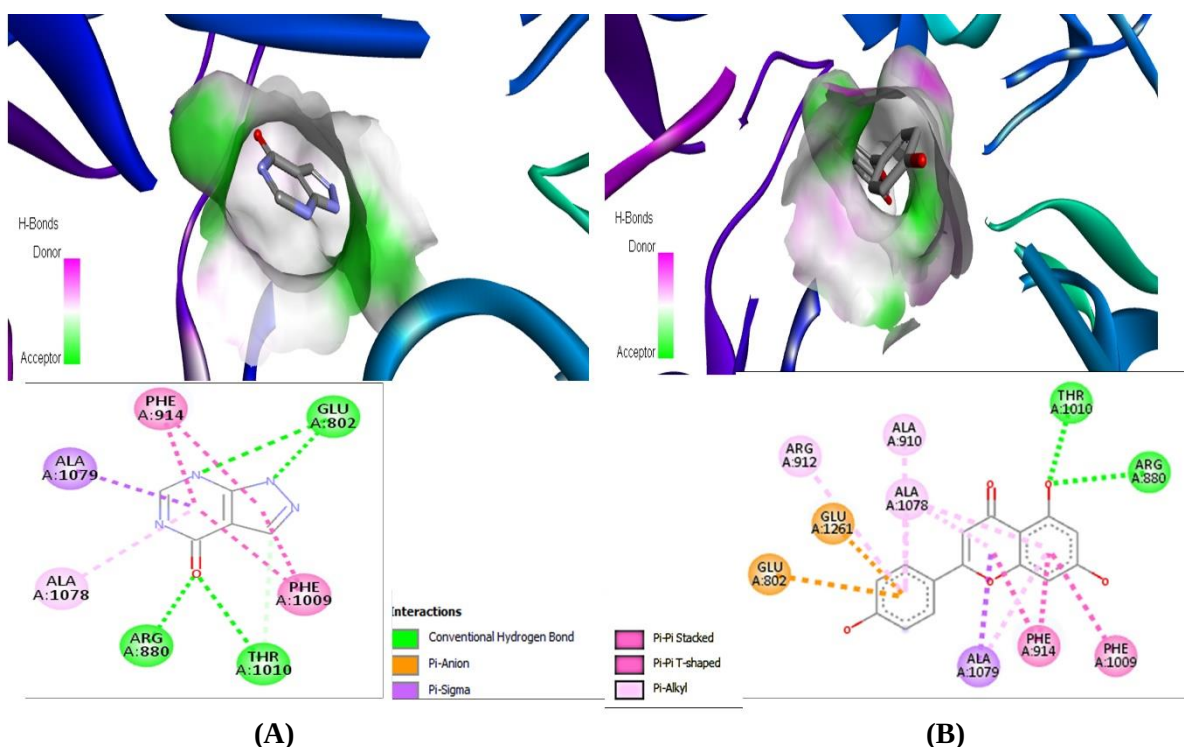
kecuali senyawa *asiatikoside* pada pegagan dan *betacarotene* pada wortel jika dibandingkan dengan ligan pembanding alupurinol karena *binding affinity* (ΔG) ≤ -9 kkal/mol dan nilai k_i -nya $\leq 250 \mu M$ (Putri, 2022). Namun senyawa yang paling potensial dalam menghambat aktivitas *xanthine oksidase* adalah ligan *apigenin* pada tanaman seledri dengan *binding affinity* sebesar -10,28 dan konstanta inhibisi (k_i) 29,31 nM.

Selanjutnya dilakukan perbandingan hasil visualisasi antara hasil *docking* ligan uji *apigenin* dengan ligan pembanding alupurinol menggunakan *Discovery Studio* pada Gambar 2. Visualisasi dan analisis interaksi hasil *docking* dilakukan untuk mengetahui kontak antara ligan dengan reseptor *xanthine oxidase* sehingga memiliki aktivitas penghambatan. Area ikatan (*Binding site*) memperlihatkan residu asam amino yang memiliki peran penting dalam interaksi antara reseptor dan ligan seperti ikatan hidrogen (Sari *et al.*, 2020). Pada Tabel 1. terdapat 7 kesamaan residu asam amino pada ligan *apigenin* dengan ligan pembanding alupurinol. Persamaan residu asam amino tersebut menunjukkan bahwa ligan uji memiliki posisi penambatan yang hampir serupa dengan alupurinol walaupun hanya

terdapat beberapa yang dapat berinteraksi pada *binding site*.

Pada ligan *apigenin* yang berperan sebagai ligan uji memiliki 2 ikatan hidrogen yang sama dengan pembanding diantaranya 880-Arg dan 1010-Thr. Selain itu, residu asam amino lainnya yang berinteraksi dengan ligan *apigenin* adalah 912-Arg, 910-Ala, 1078-Ala, 802-Glu, 1261-Glu, 1009-Phe, 914-Phe, dan 1079-Ala.

Dari hasil *docking* semua ligan uji terhadap makromolekul *xanthine oxidase* dengan kode 3BDJ, senyawa yang memiliki potensi untuk menghambat aktivitas enzim tersebut karena memiliki aktivitas penghambatan lebih besar atau sama dengan ligan asli, alupurinol adalah *anethole*, *transanethole*, *thymoquinone*, *kuminaldehyde*, *linalool*, *apirole*, *apigenin*, dan *falcarindiol*. Sedangkan, ligan *apigenin* merupakan senyawa *hit* karena memiliki aktivitas penghambatan pada enzim *xanthine oxidase* yang lebih baik dibandingkan dengan ligan famili *apiaceae* lainnya. Ligan uji dapat dikatakan senyawa *hit* apabila memiliki aktivitas penghambatan tertinggi yang ditentukan dari hasil *virtual screening* melalui *docking molecular* (Hermansyah *et al.*, 2021).



Gambar 3. Interaksi ligan dengan makromolekul pada sisi aktif
(A) ligan allupurinol dan (B) ligan apigenin

Senyawa tanaman herbal pada famili apiaceae yang memiliki ligan *apigenin* terdapat pada tanaman seledri (*Apium graveolens*). Tanaman seledri telah terbukti juga secara *in vivo* menurunkan kadar asam urat, banyak penelitian yang telah mengungkapkan penurunan kadar asam urat dengan mengkonsumsi ekstrak dari daun seledri secara *invivo* pada hewan coba (Rakanita *et al.*, 2017, Dolati *et al.*, 2018, Soliman *et al.*, 2020, Karim *et al.*, 2021), maupun penelitian langsung pada manusia seperti penelitian yang telah dilakukan Putri (2023) dengan judul “Pengaruh Rebusan Seledri Terhadap Penurunan Asam Urat Pada Lansia (Studi di Posyandu Lansia Desa Kedombangkle Pencol 2 Randusongo Kabupaten Ngawi)” hasilnya didapatkan adanya pengaruh pemberian rebusan daun seledri terhadap penurunan kadar asam urat pada lansia di Desa Kedombangkle Pencol 2 Randusongo Kabupaten Ngawi (Putri, 2023).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan, bahwa senyawa uji yaitu *Anethole*, *Transanethole*, *Thymoquinone*, *Kuminaldehyde*, *Linalool*, *Apiole*, *Apigenin*, dan *Falcarindiol* memiliki potensi untuk menghambat enzim *xanthine oxidase*. Namun, ligan *apigenin* pada tanaman seledri (*Apium graveolens*) famili apiaceae merupakan senyawa paling potensial yang dapat menghambat enzim *xanthine oxidase*.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada ligan *apigenin* baik secara *in silico* melalui optimasi *lead compound* untuk meningkatkan potensi penghambatannya terhadap enzim *xanthine oxidase* atau uji *in vivo* untuk melihat dosis efektif dan toksisitasnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dosen Prodi D3 Farmasi, UNIB yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

- Abdelhamid, M. S., Sherif, M. H., Abaza, H. R., El-Maghraby, L. M., Watad, S. H. & Awad, A. E. (2023). Zingiber officinale extract maximizes the efficacy of simvastatin as a hypolipidemic drug in obese male rats. *Food Science & Nutrition*.
- Afnuhazi, R. (2019). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Asam Urat Pada Lansia (45–70 Tahun). *Human Care Journal*, 4, 34-41.
- Amiruddin, M., Nuddin, A. & Hengky, H. K. (2019). Pola Konsumsi Sebagai Faktor Risiko Kejadian Penyakit Asam Urat Pada Masyarakat Pesisir Teluk Parepare. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 2, 240-249.
- Bitencourt-Ferreira, G., Pinto, V. O. & De Azevedo, W. F. (2019). Docking with autodock4. *Docking Screens for Drug Discovery*, 125-148.
- Coumar, M. S. (2021). *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design: Fundamentals, Techniques, Resources and Applications*, Academic Press.
- De Azevedo, W. F. (2019). *Docking screens for drug discovery*, Springer.
- Dolati, K., Rakhshandeh, H., Golestani, M., Forouzanfar, F., Sadeghnia, R. & Sadeghnia, H. R. (2018). Inhibitory effects of *Apium graveolens* on xanthine oxidase activity and serum uric acid levels in hyperuricemic mice. *Preventive Nutrition and Food Science*, 23, 127.
- Hermansyah, O., Bustamam, A. & Yanuar, A. (2021). Virtual screening of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors using quantitative structure–activity relationship-based artificial intelligence and molecular docking of hit compounds. *Computational Biology and Chemistry*, 95, 107597.
- Karim, A., Johnson, N., Akhtar, M., Mona, S. & Safdar, Z. (2021). Effect of *Apium Graveolens* (Celery) Seed Extract on Serum Uric Acid Level of Hyperuricemic Rats and its Comparison with Allopurinol. *Journal of Shalamar Medical & Dental College-JSHMDC*, 2, 85-91.
- Kemenkes, R. I. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia (II)*. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes, R. I. (2018). Laporan Riskesdas 2018. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*, 177-178.
- Okamoto, K., Eger, B. T., Nishino, T., Pai, E. F. & Nishino, T. (2008). Mechanism of inhibition of xanthine oxidoreductase by allopurinol: crystal structure of reduced bovine milk xanthine oxidoreductase bound with oxipurinol. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids*, 27, 888-893.
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen-A: Study of Molecular Docking of Quinoline Derivative Compounds against Estrogen-A Receptors. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 2, 1-7.
- Putri, H. H. (2022). *Analisis In Silico Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Seledri (Apium graveolens) Terhadap Enzim Inhibitor Xantine Oxidase sebagai Antihiperurisemia*. Universitas Sumatera Utara.
- Putri, S. M. (2023). *Pengaruh Rebusan Seledri Terhadap Penurunan Asam Urat Pada Lansia (Studi di Posyandu Lansia Desa Kedombangkle Pencol 2 Randusongo Kabupaten Ngawi)*. ITS Kes Insan Cendekia Medika Jombang.
- Rakanita, Y., Hastuti, L., Tandil, J. & Mulyani, S. (2017). Efektivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun seledri (eeds) pada tikus induksi kalium oksonat. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 4, 1-6.
- Rinayanti, A., Rahayu, S. T. & Syachfitri, R. D. (2016). Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Isolat 6, 4'-Dihidroksi-4-Metoksibenzofenon-2-O-B-D-Glukopiranosida (C₂₀H₂₂O₁₀) Dari Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl). *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3, 1-11.
- Sari, I. W., Junaidin, J. & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7, 54-60.
- Soliman, M. M., Nassan, M. A., Aldhahrani, A., Althobaiti, F. & Mohamed, W. A. (2020). Molecular and histopathological study on



the ameliorative impacts of petroselinum crispum and apium graveolens against experimental hyperuricemia. *Scientific reports*, 10, 9512.

Syarif, S. & Muflihunna, A. (2023). Kajian In Silico Senyawa Aktif Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) Sebagai Antiinflamasi Melalui Penghambatan Mediator TNF-alpha Dan COX-2. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 42-50.