Indo. J. Chem. Sci. 14 (2) (2025)

Indonesian Journal of Chemical Science

https://journal.unnes.ac.id/journals/ijcs

In Silico Analysis of Nettle Leaf (*Urtica dioica* L.) Secondary Metabolite Compounds as Anti-Premature Skin Aging Agents

Juliya Irnandia[1], Purwati Kuswarini Suprapto[2], dan Egi Nuryadin[3]✉,

[1,2,3] Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Siliwangi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Jl. Siliwangi No.24, Tasikmalaya, Indonesia, 46115.

Info Artikel

Diterima : 12-02-2025

Disetujui : 01-04-2025

Dipublikasikan : 29-08-2025

Keywords:
Urtica dioica L.
In silico
Molecular docking
Anti penuaan dini kulit

Abstrak

Daun jelatang (*Urtica dioica* L.) merupakan tanaman obat yang sering dianggap gulma, namun sebenarnya memiliki banyak manfaat karena mengandung berbagai metabolit sekunder. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui potensi metabolit sekunder ekstrak daun jelatang sebagai agen anti penuaan dini kulit. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi, dan identifikasi senyawa dilakukan dengan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Data metabolit sekunder yang diperoleh dari hasil GC-MS kemudian dianalisis secara molekuler melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking.* Jenis penelitian ini adalah penelitian kualitatif. Hasil identifikasi senyawa metabolit sekunder dari ekstrak daun jelatang menggunakan GC-MS menunjukkan terdapat delapan senyawa berpotensi sebagai agen anti penuaan dini pada kulit. Senyawa-senyawa ini kemudian digunakan sebagai ligan uji yang berinteraksi dengan reseptor *Matriks Metlloproteinase*-1 (MMP-1) dengan kode PDB ID 1HFC. Hasil *molecular dock*ing berdasarkan nilai *binding affinity* terbaik yaitu senyawa Propanoic acid, 2-(-3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- sebesar -6,8 kcal/mol. Semua senyawa uji memenuhi aturan *Lipinski's rule of five* sehingga dapat dijadikan kandidat obat topikal maupun oral. Kesimpulan penilitian *in silico* ini yaitu metabolit sekunder dari ekstrak daun jelatang memiliki potensi sebagai agen anti penuaan dini pada kulit berdasarkan senyawa terbaiknya berdasarkan nilai *binding affinity* yaitu Propanoic acid, 2-(-3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- .

Abstract

Nettle leaf (Urtica dioica L.) is a medicinal plant often considered a weed, but it actually offers numerous benefits due to its various secondary metabolites. This study aims to determine the potential of secondary metabolites from nettle leaf extract as an anti-premature skin aging agent. The extraction was carried out using the maceration method, and compound identification was conducted with Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS). The secondary metabolite data obtained from the GC-MS results were then analyzed molecularly through an in silico approach using the molecular docking method. This study is qualitative research. The identification results of the secondary metabolites from the nettle leaf extract using GC-MS revealed eight compounds with potential as anti-premature skin aging agents. These compounds were then used as test ligands interacting with the Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) receptor with the PDB ID code 1HFC. The molecular docking results showed that the best binding affinity value was from the compound Propanoic acid, 2-(-3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- with a score of -6.8 kcal/mol. All test compounds met Lipinski's rule of five, indicating their potential as candidates for topical or oral drugs. The conclusion of this in silico study is that the secondary metabolites from nettle leaf extract have potential as anti-premature skin aging agents, with the best-performing compound being Propanoic acid, 2-(-3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- based on its binding affinity value.

© 2025 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:
Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Siliwangi, Jl. Siliwangi No.24, Tasikmalaya, Indonesia, 46115.
E-mail: egi.nuryadin@unsil.ac.id

p-ISSN 2252-6951
e-ISSN 2502-6844

Pendahuluan

Pengobatan tradisional masih menjadi pilihan utama bagi banyak masyarakat untuk mengatasi berbagai jenis penyakit. Salah satu metode yang sering digunakan adalah memanfaatkan tanaman obat atau herbal, karena tanaman ini lebih mudah diterima oleh tubuh sehingga proses penyembuhan menjadi lebih cepat (Harefa, 2020). Salah satu tanaman yang berpotensi besar sebagai obat herbal adalah Jelatang (*Urtica dioica* L.). Jelatang (*Urtica dioica* L.) merupakan anggota famili *Urticaceae* yang memiliki ciri morfologi berupa daun berbentuk hati dengan tepi bergerigi, serta batang dan daun yang dilengkapi trikoma. Tanaman ini tersebar luas di berbagai belahan dunia, termasuk Indonesia (Viotti *et al*., 2022). Di Kota Tasikmalaya, Jawa Barat, Jelatang dapat ditemukan di bantaran sungai, pinggir jalan, lahan kosong, hingga kawasan hutan.

Tanaman jelatang (*Urtica dioica* L.) diketahui secara etnofarmakologi mengandung senyawa organik penting dan memiliki sifat antioksidan yang signifikan (Ramadhania, 2018). Daun jelatang mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, steroid, saponin, dan tanin (Priyono *et al*., 2022). Kehadiran senyawa-senyawa ini memberikan sifat antioksidan yang mampu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas, sekaligus berpotensi untuk mencegah penuaan dini pada kulit (Maimunah *et al*., 2020).

Penuaan dini pada kulit menjadi salah satu kekhawatiran masyarakat karena dapat memengaruhi penampilan, membuat seseorang tampak lebih tua dari usia sebenarnya. Kondisi ini terjadi akibat hilangnya elastisitas kulit. Salah satu faktor utama penyebabnya adalah gangguan persinyalan pada sel kulit yang dipicu oleh paparan sinar UV, yang secara tidak langsung menghambat pembentukan kolagen dalam kulit (Tanveer *et al*., 2023). Upaya untuk mencegah penuaan dini pada kulit dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas *Matriks Metaloproteinase-1* (MMP-1). Proses ini bertujuan untuk mencegah kerusakan jaringan ikat, seperti kolagen dan elastin, yang berperan penting dalam menjaga struktur kulit (Bosch *et al*., 2015).

Retinol merupakan salah satu senyawa yang sering digunakan sebagai bahan utama dalam produk perawatan kulit, seperti serum, pembersih wajah, dan toner, untuk mencegah penuaan dini pada kulit. Cara kerjanya adalah dengan menembus lapisan kulit terdalam untuk merangsang regenerasi sel baru serta meningkatkan produksi kolagen melalui penghambatan aktivitas MMP-1 (Zasada & Budzisz, 2019). Meski demikian, retinol dapat menimbulkan efek samping, seperti kulit mengelupas, kemerahan, dan peradangan (Birru *et al*., 2023). Oleh sebab itu, pemanfaatan tanaman obat yang mengandung antioksidan alami menjadi pilihan yang lebih aman dengan efek samping yang lebih minimal untuk perawatan kulit dari penuaan dini.

Urgensi penelitian ini terletak pada upaya untuk memahami aktivitas senyawa metabolit sekunder dalam daun jelatang terhadap MMP-1. Hal ini didasarkan pada kandungan daun jelatang yang kaya akan antioksidan dan memiliki beragam manfaat bagi kesehatan. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menggali mekanisme kerja senyawa bioaktif dalam daun jelatang dan menyediakan bukti ilmiah yang mendukung pemanfaatannya sebagai obat tradisional, sekaligus mengembangkan potensi senyawanya lebih lanjut (Devkota *et al*., 2022). Selain itu, mengubah pandangan masyarakat yang masih menganggap jelatang sebagai tanaman beracun dan cenderung membasminya (Maimunah *et al*., 2020). Padahal, daun jelatang memiliki manfaat yang signifikan, terutama dalam mencegah penuaan dini pada kulit. Penelitian sebelumnya oleh Chasanah *et al*. (2023) menunjukkan bahwa daun jelatang mampu mempercepat penyembuhan luka bakar tipe 1 pada mencit, membuktikan keunggulan metabolit sekunder yang dikandungnya.

Pendekatan *in silico* digunakan untuk memodelkan struktur molekuler dan memprediksi interaksi antara senyawa dengan enzim melalui simulasi komputer, yang menirukan interaksi biokimia dalam organisme. Kualitas hasil *molecular docking* biasanya diukur berdasarkan parameter seperti nilai *binding affinity* (Krisnayana, 2022). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun jelatang dalam formulasi sediaan krim tidak menyebabkan iritasi, dengan konsentrasi terbaik pada 0,5%. Konsentrasi ini mampu meningkatkan kelembapan kulit hingga 12,1%, mengecilkan pori-pori sebesar 16,1%, dan mengurangi kerutan hingga 17,7% (Maimunah *et al*., 2020). Namun, hingga saat ini belum ada penelitian yang membahas jenis senyawa metabolit sekunder dalam daun jelatang yang memiliki interaksi dengan MMP-1 sebagai inhibitor untuk mencegah penuaan dini kulit secara *in silico*. Salah satu keunggulan metode *molecular docking* adalah pelaksanaannya yang tidak memerlukan bahan kimia, sehingga lebih aman, hemat waktu, dan mampu memprediksi lokasi, konformasi, orientasi, serta interaksi molekul dengan *binding site* protein. Mengingat daun jelatang kaya akan antioksidan dan memiliki banyak manfaat kesehatan, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme kerja senyawa bioaktifnya serta menyediakan bukti ilmiah untuk mendukung penggunaannya sebagai obat tradisional, termasuk pengembangan lebih lanjut senyawanya melalui pendekatan *in silico* (Devkota *et al*., 2022).

Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil analisis metabolit sekunder daun jelatang (*Urtica dioica* L.) sebagai anti penuaan dini kulit secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking.*

Metode

Ligan uji yang digunakan merupaka senyawa metabolit sekunder ekstrak daun jelatang (*Urtica dioica* L.) Hasil uji GC-MS yang memilki potensi sebagai agen anti penuaan dini kulit. Ligan kontrol yaitu senyawa

retinol berdasarkan hasil kajian literatur. Reseptor yang digunakan merupakan MMP-1 (*Matrix Metalloproteinase-1*) dengan kode PDB 1HFC.

Pengujian GC-MS

Sampel yang digunakan untuk pengujian GC-MS adalah daun jelatang (*Urtica dioica* L.). Sampel tersebut dikeringkan menjadi simplisia dan diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% dalam perbandingan 1:10. Proses maserasi dilakukan selama 42 jam. Hasil analisis GC-MS kemudian diseleksi berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, kajian literatur, serta nilai *binding affinity* terbaik atau terkecil untuk mengidentifikasi senyawa yang berpotensi sebagai agen anti-penuaan dini kulit. Senyawa-senyawa terpilih tersebut kemudian digunakan sebagai ligan uji dalam penelitian ini. Sedangkan reseptor yang digunakan merupakan MMP-1 (*Matrix Metalloproteinase*-1) dengan kode PDB 1HFC.

Preparasi Ligan

Struktur 3D ligan uji dari senyawa hasil GC-MS yang memiliki potensi sebagai anti penuaan dini pada kulit diunduh dari webserver PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/), format yang diunduh yaitu berbentuk SDF. Lalu ubah file format tersebut menjadi pdb dan dipreparasi menggunakan Pyrx dan Biovia discovery visualizer 2019. Struktur 3D tersebut juga diminimasi energi sebanyak 3 kali menggunakan open babel pada Pyrx (Puspita *et al.*, 2022), lalu menambahkan *hydrogen* menggunakan Biovia discovery visualizer 2019.

Preparasi dan Validasi Reseptor

Struktur 3D dari reseptor MMP-1 diunduh di webserver RCSB PDB (https://www.rcsb.org/) dengan kode PDB 1HFC degan format .pdb. Sturtur 3D tersebut dipreparasi menggunakan Biovia visualizer 2019 dengan menghilangkan molekul air, native ligan, dan menambahkan *hydrogen*. Simpan struktur 3D yang telah dipreparasi dengan format .pdb. Reseptor yang telah dipreparasi kemudian divalidasi menggunakan webserver SAVESv6.1 (https://saves.mbi.ucla.edu/) dengan memasukan file reseptor dengan format file .pdb yang telah dipreparasi. Reseptor divalidasi menggunakan parameter ERRAT.

Validasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

Validasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dilakukan untuk membandingkan posisi native ligan sebelum dan sesudah di-*docking* serta memastikan metode *docking* yang digunakan menghasilkan posisi yang benar. Metode *docking* dinyatakan valid jika menghasilkan nilai ≤ 2,5 Å (Rollando, 2018). Semakin kecil nilai RMSD, tingkat kesalahannya pun akan sedikit (Frimayanti *et al.*, 2021). Validasi RMSD dilakukan menggunakan aplikasi PyMol.

Molecular Docking

Proses *molecular docking* menggunakan aplikasi Pyrx. Langkah-langkah untuk melakukan *docking* yaitu buka aplikasi Pyrx lalu pilih vina wizzard>klik *start*> *add* ligan dan *add macromolecule* (masukan ligan dan reseptor yang telah dipreparasi)> klik *forward* > atur *grid box* dengan klik *maximaze* > atur *Exhaustiveness* yaitu 10 > klik *forward*. Hasil *docking* akan tampil lalu simpan ligan yang sudah di-*docking* dengan reseptor, simpan dengan format .pdb. Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan aplikasi Biovia studio visualizer 2019 dengan langkah yaitu buka file reseptor MMP-1 yang telah dipreparasi dan buka file ligan yang sudah di-*docking* sebelumnya dengan menarik file tersebut ke halaman yang sama dengan reseptor MMP-1. Klik interaksi ligand dan klik show 2D diagram.

Prediksi Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas

Prediksi fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan menggunakan webserver SwissADME (http://www.swissadme.ch/) dengan cara memasukan SMILES dari ligan uji yang didapat dari webserver PubChem sehingga akan muncul parameter fisikokimia yaitu *Mol Wight* (g/mol), *Hidrogen Bond Acceptor* (HBA), *Hidrogen Bond Donor* (HBD), *Topological Polar Surface Area* (TPSA), dan *Lipinski's rule of five*. Farmakokinetik yaitu *Lipophilicity, Water solubility*, dan Log Kp (cm/s). sedangkan Analisis toksisitas umum dilakukan menggunakan webserver Protox II (https://tox.charite.de/protox3/) dengan parameter LD_{50}, toksisitas khusus dengan parameter *Hepatotoxicity, Carcinogenicity,* dan *Mutagenicity*. Serta webserver pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction) dengan parameter *Skin sensititation.*

Hasil dan Pembahasan

Hasil Pengujian GC-MS

Hasil analisis GC-MS terhadap ekstrak daun jelatang (*Urtica dioica*) mengidentifikasi 8 senyawa yang memenuhi *Lipinski's rule of five* dan memiliki nilai *binding affinity* terbaik diduga memiliki potensi sebagai agen

anti penuaan dini pada kulit (Tabel 1). Senyawa-senyawa tersebut meliputi alkohol alifatik, glukosinolat (Youssef *et al.*, 2023), asam lemak dan ester, heterosiklik nitrogen (Abdelli *et al.*, 2021), turunan steroid, terpenoid (Midi Candra *et al.*, 2023), serta senyawa asam karboksilat yang terikat pada steroid (Goldberg & Stefan Rokem, 2019). Beberapa senyawa volatil yang teridentifikasi dalam daun jelatang melalui GC-MS antara lain 3-Ethyl-2-heptanol, 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, dan Desulphosinigrin. Selain itu, penelitian oleh Gül *et al* (2012) yang juga menggunakan metode GC-MS menunjukkan hasil yang serupa, yakni daun jelatang mengandung senyawa volatil.

Hasil identifikasi GC-MS terhadap ekstrak daun jelatang tidak menunjukkan adanya senyawa histamin, asam format, asetilkolin, dan serotonin, yang biasanya terkait dengan rasa gatal. Temuan ini sejalan dengan penelitian Maimunah *et al.* (2020), yang memformulasikan ekstrak daun jelatang dalam bentuk krim anti penuaan dini pada kulit dan terbukti aman tanpa menyebabkan iritasi. Kregiel *et al.* (2018) juga menyatakan bahwa untuk menghilangkan racun atau penyebab gatal pada kulit, daun jelatang dapat diolah dengan cara direbus, dikeringkan, atau dimaserasi, sehingga dapat digunakan dengan aman.

Ligan dan Reseptor

Senyawa hasil identifikasi GC-MS daun jelatang yang memiliki potensi sebagi anti penuaan dini kulit yaitu 3-Ethyl-2-heptanol; Desulphosinigrin; Ethyl iso-allocholate; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol; 1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-; Dodecanoic acid, 3-hydroxy; Propanoic acid,2-(3-acetoxy-4,4,14 trimethylandrost-8-en-17-yl)-; dan 1,2,4-Trioxolane-2 octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester dalam penelitian ini disebut ligan uji yang selanjutnya dicari dan diunduh struktur 3D-nya di database PubChem. Sedangkan untuk menentukan ligan kontrol dilakukan secara literatur yang sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shao *et al.* (2017) melakukan penelitian secara *in vivo* terkait retinol sebagai anti penuaan dini pada kulit dengan menghambat aktivitas MMP (*Matrix Metalloproteinase*) dan memodulasi ekpresi gen. Enzim MMP-1 (*Matrix Metalloproteinase-1*) berperan sebagai reseptor karena memiliki aktivitas metabolisme dalam kulit sebagai degradator kolagen tipe 1 yang menyebabkan kulit kehilangan elastisitasnya (Fligiel *et al.*, 2003; Pittayapruek *et al.*, 2016; Murlistyarini & Dani, 2022). Reseptor MMP-1 diunduh di RCSB PDB (ID 1HFC).

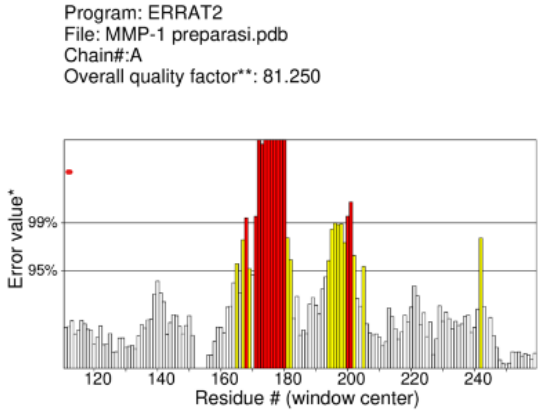
Senyawa-senyawa ligan uji dan kontrol disajikan dalam bentuk Tabel 1 yang memuat informasi lengkap, termasuk hasil pencarian dari PubChem. Informasi dalam tabel mencakup nama senyawa, PubChem ID, SMILES *notation*, dan rumus kimia dari masing-masing senyawa. Selain itu, retinol digunakan sebagai ligan kontrol untuk membandingkan efektivitas senyawa-senyawa hasil identifikasi.

Tabel 1. Senyawa ligan uji dan kontrol hasil pencarian Pubchem

	Senyawa	Rumus kimia	PubChem ID	SMILES
1.	3-Ethyl-2-heptanol	$C_9H_{20}O$	542286	CCCCC(CC)C(C)O
2.	Desulphosinigrin	$C_{10}H_{17}NO_6S$	9601716	C=CCC(=NO)SC1C(C(C(C(O1)CO)O)O)O
3.	Ethyl iso-allocholate	$C_{26}H_{44}O_5$	6452096	CCOC(=O)CCC(C)C1CCC2C1(C(CC3C2C(CC4C3(CCC(C4)O)C)O)O)C
4.	1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-	$C_4H_7N_5O_3$	534394	C1=NN=CN1N(CCO)[N+](=O)[O-]
5.	Dodecanoic acid, 3-hydroxy-	$C_{12}H_{24}O_3$	94216	CCCCCCCCCC(CC(=O)O)O
6.	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	$C_{20}H_{40}O$	5366244	CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(=CCO)C
7.	Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)-	$C_{27}H_{42}O_4$	631957	CC(C1CCC2(C1(CCC3=C2CCC4C3(CCC(C4(C)C)OC(=O)C)C)C)C)C(=O)O
8.	1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester	$C_{19}H_{36}O_5$	171442	CCCCCCCCC1OC(OO1)CCCCCCCC(=O)OC
9.	Reinol (konrol)	$C_{20}H_{30}O$	445354	CC1=C(C(CCC1)(C)C)/C=C/C(=C/C=C/C(=C/CO)/C)/C

Validasi Reseptor

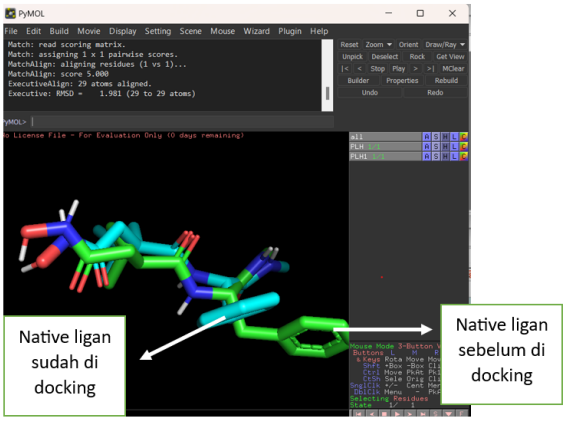
Reseptor MMP-1 yang telah dibersihkan divalidasi menggunakan webserver SAVESv.6.1, dengan hasil yaitu ERRAT *Overall Quality Factor* sebesar 81,25%. Berdasarkan hasil validasi tersebut, reseptor MMP-1 yang digunakan memiliki kualitas yang baik, karena skor ERRAT untuk struktur 3D yang baik adalah >50%. Hasil ERRAT disajikan dengan grafik berdasarkan *value error* dan residu, berdasarkan Gambar 1, area merah menunjukkan kesalahan tinggi (*error value* >99%) sekitaran residu angka 160-180. Area kuning menunjukkan kesalahan sedang (*error value* 95-99%) sekitaran residu angka 160-180, namun tidak seburuk area merah. Area abu-abu menandakan bahwa residu berada dalam tingkat kesalahan yang rendah, menunjukkan struktur protein pada bagian ini lebih sesuai atau valid (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil grafik validasi reseptor menggunakan ERRAT

Validasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

Validasi RMSD untuk metode molecular docking yang digunakan dikatakan baik jika nilai RMSD lebih kecil atau sama dengan 2,5 Å (≤ 2,5 Å) (Rollando, 2018). Hasil validasi RMSD dari ligan MMP-1 yaitu native ligan yaitu Methylamino-Phenylalanyl-Leucyl-Hydroxamic Acid (PLH) yang sebelum dan sesudah di-*docking* menggunakan Pymol sebesar 1,981 Å (Gambar 2) yang artinya *metode docking* dilakukan sudah *reliable*/valid sehingga dapat digunakan untuk docking reseptor MMP-1 dan ligan uji.



Gambar 2. Hasil validasi RMSD native ligan MMP-1 (PLH) sebelum dan sesudah dilakukan *docking*

Hasil *Molecular Docking*

Hasil *molecular docking* mencakup nilai *binding affinity* dan visualisasi interaksi molekuler, termasuk jenis-jenis ikatan yang terbentuk dengan residu pada reseptor. Hasil *docking* ini diinterpretasikan melalui Tabel 2, yang menyajikan data interaksi antara ligan dan reseptor MMP-1. Nilai yang ditampilkan pada tabel merupakan hasil dari konformasi terbaik, dengan RMSD *lower* dan *upper bound* stabil pada nilai 0. Ikatan paling kuat antara ligan dan reseptor ditentukan berdasarkan nilai *binding affinity* terendah.

Tabel 2. Hasil *molecular docking* ligan uji dan kontrol

	Ligan	RMSD	*Binnding affinity* (kcal/mol)	*Hydorgen bond*	*Hydrophobic bond*	*Unfavorable bond*	*Electrostatic*
1.	3-Ethyl-2-heptanol	0	-5,5	ALA A:182, GLU A: 219	**HIS A: 218**	ALA A:182	-
2.	Desulphosinigrin	0	-6,5	TYR A:240, SER A:239, PRO A:238	-	ALA A:182	-
3.	Ethyl iso-allocholate	0	-6,1	ASN A: 180, LEU A:181,	HIS A: 138, **HIS A:218**, HIS A:222, HIS A: 228, HIS A: 228	-	-
4.	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	0	-5,5	HIS A:218	**LEUA:181, LEU A:181** VAL A: 215 **HIS A:218** HIS A:222	ARG A: 214	-
5.	1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-	0	-6,4	LEU A:181, ALA A:182, GLU A:219, GLU A:219, PRO A:238,	**HIS A:218**, VAL A: 215	-	GLU A:219
6.	Dodecanoic acid, 3-hydroxy-	0	-5,5	GLU A:219, LEUA:235	TYR A:210	ARG A:214, ARG A:214	-
7.	Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)-	0	-6,8	GLU A: 119	VAL A:164 VAL A:164, VAL A:164, VAL A:164, HIS A:168 HIS A:196	-	-
8.	1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester	0	-5,5	ASN A:180, HIS A:222, SER A: 227.	VAL A:215, **HIS A:218, TYR A:240**	-	-
9.	Retinol (kontrol)	0	-6,2	-	**LEU A:181, HIS A:218, HIS A:218, TYR A:240**	-	-

Berdasarkan hasil *binding affinity*, semua ligan terikat pada reseptor MMP-1. Namun, senyawa yang menunjukkan nilai *binding affinity* terbaik adalah Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- sebesar -6,8 kkal/mol, yang lebih rendah dibandingkan dengan ligan kontrol, yaitu retinol sebesar -6,2 kkal/mol. Nilai *binding affinity* yang lebih rendah menunjukkan bahwa energi yang diperlukan untuk melepaskan ligan dari kompleksnya lebih tinggi, yang mengindikasikan ikatan yang lebih kuat antara ligan dan reseptor (Roy *et al.*, 2015). Dengan demikian, meskipun semua senyawa ligan yang terkandung dalam daun jelatang berpotensi sebagai inhibitor penuaan dini kulit, senyawa Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- menunjukkan potensi terbesar dalam menghambat aktivitas MMP-1.

Residu asam amino yang terlibat dalam interaksi dengan ligan uji dan kontrol, yang membentuk ikatan melalui proses *molecular docking* dengan MMP-1, dapat dilihat pada Tabel 2. Tujuan dari analisis ini adalah untuk menilai kesamaan interaksi dengan residu kunci pada *binding site*, yang menunjukkan adanya mekanisme kerja yang serupa. Residu kunci adalah residu yang berperan dalam ikatan ligan kontrol pada *binding site* reseptor (Utami *et al.*, 2022). Dalam interaksi antara ligan kontrol retinol dan MMP-1, residu kunci yang terlibat termasuk ikatan hidrofobik dengan residu LEU A:181, HIS A:218, dan TYR A:240. Ligan uji yang memiliki kesamaan residu dalam ikatan hidrofobik dengan ligan kontrol retinol antara lain senyawa 3-Ethyl-2-heptanol, yang terikat hidrofobik dengan residu HIS A:218; senyawa Ethyl iso-

allocholate, yang terikat hidrofobik dengan residu HIS A:138, HIS A:218, HIS A:222, HIS A:228, dan HIS A:228; senyawa 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, yang terikat hidrofobik dengan residu LEU A:181, VAL A:215, HIS A:218, dan HIS A:222; senyawa 1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-, yang terikat hidrofobik dengan residu HIS A:218 dan VAL A:215; serta senyawa 1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester, yang terikat hidrofobik dengan residu VAL A:215, HIS A:218, dan TYR A:240.

Hasil Prediksi Fisikokimia dan Farmakokinetik

Hasil fisikokimia semua senyawa ligan uji memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five,* yang berarti senyawa-senyawa tersebut layak untuk dievaluasi sebagai kandidat obat oral dan topikal. Kosmetik topikal seperti krim, salep, atau gel bekerja secara lokal di permukaan kulit tanpa perlu diserap ke seluruh tubuh (Eriksson *et al.*, 2023). Agar efektif, parameter fisikokimia dan farmakokinetik seperti berat molekul harus dipenuhi. Senyawa dengan berat molekul di bawah 500 dalton dan bersifat hidrofobik cenderung lebih mudah menembus kulit (Bos & Meinardi, 2000; Petrilli & Lopez, 2018). Berdasarkan Tabel 3, semua ligan uji memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol. Selain itu, jumlah *Hydrogen Bond Donor* (HBD) dan *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA) mempengaruhi penetrasi kulit. Senyawa dengan lebih dari 5 HBD atau 10 HBA cenderung lebih sulit menembus membran kulit (Tasman *et al.*, 2023). Semua senyawa dalam penelitian ini memiliki HBD tidak lebih dari 5 dan HBA tidak lebih dari 10, sesuai prinsip penetrasi membran menurut Lipinski *et al.* (2001). Meskipun aturan ini lebih sering digunakan untuk bioavailabilitas oral, prinsip ini relevan untuk penetrasi kulit.

Topological Polar Surface Area (TPSA) digunakan untuk memperkirakan kemampuan senyawa menembus membran biologis, termasuk kulit. Senyawa dengan TPSA rendah cenderung lebih mudah menembus lapisan kulit (Prasanna S. & Doerksen R. J., 2009). Berdasarkan Tabel 3, senyawa dengan TPSA terkecil adalah 3-Ethyl-2-heptanol dan 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol dengan nilai 20,23 Å², sedangkan senyawa dengan TPSA terbesar adalah Desulphosinigrin dengan 148,04 Å². Senyawa Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- memiliki *binding affinity* -6,8 kkal/mol dan TPSA 63,60 Å². Secara umum, senyawa dengan TPSA di bawah 100 Å² dianggap memiliki penetrasi kulit yang baik (Tabosa *et al.*, 2021). Dengan demikian, senyawa-senyawa ini memiliki potensi sebagai kandidat obat topikal dan oral dengan profil penetrasi yang optimal berdasarkan karakteristik fisikokimia dan parameter ADMET.

Tabel 3. Hasil prediksi fisikokimia ligan uji

	Nama Senyawa	Mol Wight (g/mol)	HB Acceptor	HB Donor	TPSA (Å²)	Lipinski RO Five
1.	3-Ethyl-2-heptanol	144.25	1	1	20.23	Yes; 0 violation
2.	Desulphosinigrin	279.31	7	5	148.04	Yes; 0 violation
3.	Ethyl iso-allocholate	436.62	5	3	86.99	Yes; 0 violation
4.	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	296.53	1	1	20.23	Yes; 1 violation
5.	1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-	173.13	5	2	100.00	Yes; 0 violation
6.	Dodecanoic acid, 3-hydroxy-	216.32	3	1	57.53	Yes; 0 violation
7.	Propanoic acid,2-(3-acetoxy-4,4,14 trimethylandrost-8-en-17-yl)-	430.62	4	0	63.60	Yes; 1 violation
8.	1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester	344.49	5	1	53.99	Yes; 0 violation

Berdasarkan hasil farmakokinetik pada Tabel 4 yang memuat parameter fisikokimia seperti *lipophilicity, water solubility,* dan Log Kp yang berperan penting dalam menentukan kemampuan senyawa untuk menembus lapisan kulit sebagai bagian dari proses farmakokinetik. Sebagian besar senyawa metabolit sekunder dari ekstrak daun jelatang (*Urtica dioica* L.) menunjukkan potensi sebagai agen anti-penuaan dini untuk formulasi topikal dengan nilai *lipophilicity* positif pada senyawa seperti 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol (6.22); Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- (5.38); 1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester (4,05); Ethyl iso-allocholate (3.52); Dodecanoic acid, 3-

hydroxy- (2.86); 3-Ethyl-2-heptanol (2.61); dan 1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino- (1.28) menunjukkan kemampuan baik untuk menembus lapisan kulit. Sebaliknya, Desulphosinigrin dengan *lipophilicity* negatif (-0.92) cenderung lebih sulit menembus kulit. Dalam hal Log Kp, senyawa seperti 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol memiliki nilai -2.29, menunjukkan permeabilitas kulit yang baik. Sementara itu, Desulphosinigrin memiliki Log Kp terendah (-8.91), yang mengindikasikan sulit menembus kulit. Untuk *water solubility*, senyawa dengan kelarutan rendah seperti 1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester (-5,05) mendukung penetrasi kulit yang optimal.

Secara keseluruhan, senyawa dengan *lipophilicity* tinggi dapat lebih efektif dalam membentuk lapisan pelindung di permukaan kulit, membantu dalam menjaga kelembapan dan memberikan efek hidrasi. Sedangkan Log P 1-3 lebih optimal menembus kulit untuk efek terapeutik yang lebih dalam seperti perawatan jerawat atau anti penuaan dini kulit (Christinne & Amalia, 2023). *Water solubility* rendah sekitar -4 hingga -6, umumnya dianggap optimal karena bersifat *moderat soluble* yang dirancang untuk penetrasi kulit yang baik. Ini memungkinkan senyawa larut dengan baik dalam air dan mencapai target di lapisan epidermis (Zeki & Mustafa, 2024), serta Log Kp mendekati nol berpotensi efektif sebagai agen anti-penuaan untuk sediaan topikal.

Tabel 4. Hasil prediksi farmakokinetik berdasarkan sifat fisikokimia ligan uji

	Nama senyawa	*Lipophilicity* (Log P)	*Water solubility* (Log S)	Log Kp (cm/s)
1.	3-Ethyl-2-heptanol	2.61	-2.36	-4.98
2.	Desulphosinigrin	-0.92	-0.44	-8.91
3.	Ethyl iso-allocholate	3.52	-3.86	-7.04
4.	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	6.22	-5.98	-2.29
5.	1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-	1.28	-0.62	-7.74
6.	Dodecanoic acid, 3-hydroxy-	2.86	-2.80	-5.06
7.	Propanoic acid,2-(3-acetoxy-4,4,14 trimethylandrost-8-en-17-yl)-	5.38	-6.19	-4.48
8.	1,2,4-Trioxolane-2-octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester	4.05	-5.05	-3.74

Hasil Prediksi Toksisitas

Hasil prediksi toksisitas menggunakan webserver protox dan pkCSM (Tabel 5) yang memiliki kelas *Lethal Dose 50* (LD_{50}) yang paling tinggi yaitu Desulphosinigrin termasuk kelas 2, yang berarti termasuk kelas *fatal if swallowed* dengan LD_{50} 15 mg/kg. Senyawa ini berpotensi fatal tetapi dengan dosis yang sedikit lebih tinggi. Sedangkan yang paling rendah yaitu senyawa 1,2,4-Trioxolane-2 octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester dengan LD_{50} 10.000 mg/kg dan 1,2,4-Triazole,4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino- dengan LD_{50} 7500 mg/kg yang berada di kelas 6 atau *non toxic* (LD_{50} > 5.000 mg/kg), senyawa ini dianggap relatif aman dan tidak berbahaya. Namun, senyawa 1,2,4-Triazole,4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino- tidak terlalu toksik berdasarkan toksisitas umum, tetapi memiliki potensi efek biologis berbahaya jika dipakai jangka panjang berdasarkan toksisitas khusus yaitu *carcinogenicity* dan *mutagenicity*. Senyawa Ligan uji dengan LD_{50} kelas 4 yaitu 3-Ethyl-2-heptanol (1.000 mg/kg) tidak memiliki potensi efek biologi yang berbahaya dan senyawa Dodecanoic acid, 3-hydroxy (1.190 mg/kg) memiliki potensi efek biologis yaitu *carcinogenicity*. Senyawa ligan uji dengan LD_{50} kelas 5 yaitu senyawa Ethyl iso-allocholate (5.000 mg/kg) tidak memiliki potensi efek biologis yang berbahaya, senyawa 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol (5.000mg/kg) dan tidak memiliki potensi efek biologis yang berbahaya, dan senyawa Propanoic acid,2-(3-acetoxy-4,4,14 trimethylandrost-8-en-17-yl)- (3.300 mg/kg) memiliki potensi efek biologis yang berbahaya yaitu *carcinogenicity*.

Tabel 5. Hasil prediksi toksisitas senyawa ligan uji

	Nama senyawa	Kelas LD_{50}*	*Carcinogenicity* *	*Mutagenicity**	*Hepatotoxicity**	*Skin sensitisation* **
1.	3-Ethyl-2-heptanol	4 (1.000 mg/kg)	Inactive	Inactive	Inactive	Yes
2.	Desulphosinigrin	2 (15 mg/kg)	Inactive	Inactive	Inactive	No

	Nama senyawa	Kelas LD_{50}*	*Carcinogenicity* *	*Mutagenicity**	*Hepatotoxicity**	*Skin sensitisation* **
3.	Ethyl iso-allocholate	5 (5.000 mg/kg)	Inactive	Inactive	Inactive	No
4.	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	5 (5.000 mg/kg)	Inactive	Inactive	Inactive	Yes
5.	1,2,4-Triazole, 4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-nitro]amino-	6 (7.500 mg/kg)	Active	Active	Inactive	No
6.	Dodecanoic acid, 3-hydroxy	4 (1.190 mg/kg)	Active	Inactive	Inactive	Yes
7.	Propanoic acid,2-(3-acetoxy-4,4,14 trimethylandrost-8-en-17-yl)-	5 (3.300 mg/kg)	Active	Inactive	Inactive	No
8.	1,2,4-Trioxolane-2 octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester	6 (10.000 mg/kg)	Inactive	Inactive	Inactive	Yes

Keterangan
*) Prediksi toksisitas menggunakan webserver Protox
**) Prediksi toksisitas menggunakan webserver pkCSM

Berdasarkan Tabel 5 terdapat hasil efek biologis *skin sensitisation* dari *webserver* pkCSM. *Skin sensitisation* adalah reaksi alergi yang terjadi ketika kulit terpapar zat tertentu dan sistem kekebalan tubuh mengembangkan respon imun terhadap zat tertentu. Respon tersebut tidak langsung muncul pada kontak pertama, tapi setelah beberapa kali paparan (fase induksi dan *elicitation*) (Bialas *et al.*, 2023), dengan demikian, potensi *skin sensitisation* merupakan imun respon tubuh jika terpapar oleh suatu zat secara berulang dan dalam jangka panjang. Berdasarkan Tabel 5 senyawa yang memiliki efek *skin sensitisation* yaitu 3-Ethyl-2-heptanol, 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, Dodecanoic acid, 3-hydroxy, dan 1,2,4-Trioxolane-2 octanoic acid, 5-octyl-, methyl ester. Senyawa retinol sebagai senyawa kontrol juga berpotensi menyebabkan *skin sensitisation*, oleh karena itu senyawa yang berpotensi menyebabkan *skin sensitisation* bukan berarti senyawa tersebut tidak bisa digunakan sama sekali, tapi perlu dilakukan pertimbangan dosis, formulasi, dan cara penggunaan agar aman (Milosheska & Roškar, 2022).

Simpulan

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa metabolit sekunder dari ekstrak daun jelatang memiliki potensi sebagai kandidat bahan aktif untuk agen antipenuaan dini kulit. Senyawa-senyawa yang diuji dengan metode *molecular docking* menunjukkan interaksi signifikan dengan reseptor MMP-1. Senyawa Propanoic acid, 2-(3-acetoxy-4,4,14-trimethylandrost-8-en-17-yl)- memiliki nilai *binding affinity* sebesar -6,8 kcal/mol, yang lebih kecil dibandingkan dengan ligan kontrol retinol (-6,2 kcal/mol). Interaksi utama terjadi pada residu HIS A:218 melalui ikatan hidrofobik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada dosen pembimbing Ibu Dr. Purwati Kuswarini Suprapto, M.Si. dan Bapak Egi Nuryadin, M.Si. atas bimbingan dan arahan yang diberikan selama pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, baik secara materi maupun non-materi, kepada penulis.

Daftar Referensi

Bialas, I., Zelent-Kraciuk, S., & Jurowski, K. (2023). The Skin Sensitisation of Cosmetic Ingredients: Review of Actual Regulatory Status. *Toxics*, *11*(4), 1–20. https://doi.org/10.3390/toxics11040392

Birru, P. W., Hilmi, I. L., & Salman. (2023). Article Review : Retinol In Cosmetics. *Journal of Pharmaceutical and Science*, *6*(1), 256–260.

Bosch, R., Philips, N., Suárez-Pérez, J. A., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and

photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants*, *4*(2), 248–268. https://doi.org/10.3390/antiox4020248

Chasanah, N., Albari, A., & Februyani, N. (2023). Potensi Ekstrak Daun Jelatang (Urtica Dioica L) Sebagai Krim Terapi Luka Bakar Derajat I Terhadap Kulit Mencit (Mus musculus). *Indonesian Journal of Health Science*, *3*(2a), 333–339. https://doi.org/10.54957/ijhs.v3i2a.520

Christinne, N., & Amalia, E. (2023). Senyawa Peningkat Penetrasi pada Sistem Penghantaran Obat Topikal Berdasarkan Lipofilisitas Senyawa Obat. *Majalah Farmasetika*, *8*(5), 386. https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v8i5.47418

Devkota, H. P., Paudel, K. R., Khanal, S., Baral, A., Panth, N., Adhikari-Devkota, A., Jha, N. K., Das, N., Singh, S. K., Chellappan, D. K., Dua, K., & Hansbro, P. M. (2022). Stinging Nettle (Urtica dioica L.): Nutritional Composition, Bioactive Compounds, and Food Functional Properties. *Molecules*, *27*(16). https://doi.org/10.3390/molecules27165219

Fligiel, S. E. G., Varani, J., Datta, S. C., Kang, S., Fisher, G. J., & Voorhees, J. J. (2003). Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, *120*(5), 842–848. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12148.x

Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, *6*(1), 54–62. https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980

Goldberg, I., & Stefan Rokem, J. (2019). Organic and fatty acid production, microbial. *Encyclopedia of Microbiology*, 358–382. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.13083-3

Gül, S., Emirci, B., Başer, K. H., Akpulat, H. A., & Aksu, P. (2012). Chemical composition and in vitro cytotoxic, genotoxic effects of essential oil from urtica dioica L. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, *88*(5), 666–671. https://doi.org/10.1007/s00128-012-0535-9

Kregiel, D., Pawlikowska, E., & Antolak, H. (2018). Urtica spp.: Ordinary plants with extraordinary properties. *Molecules*, *23*(7). https://doi.org/10.3390/molecules23071664

Krisnayana, I. G. B. (2022). Studi In Silico Theaflavin sebagai Agen Anti- Photoaging. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, *4*(1), 6–12.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *46*(1–3), 4–17. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019

Tabosa, M. A. M, Hoppel, M., Bunge, A. L., Guy, R. H., & Delgado-Charro, M. B. (2021). Predicting topical drug clearance from the skin. *Drug Delivery and Translational Research*, *11*(2), 729–740. https://doi.org/10.1007/s13346-020-00864-8

Maimunah, S., Nasution, Z., & Amila, A. (2020). Pemanfaatan Ekstrak Daun *Urtica dioica* L. sebagai Anti-Aging Alami dalam Sediaan Krim. *Jurnal Penelitian Saintek*, *25*(2), 124–134. https://doi.org/10.21831/jps.v25i2.34296

Midi Candra, R., Isnindar, I., & Luliana, S. (2023). Isolasi dan Identifikasi Terpenoid Fraksi Heksan Daun Premna serratifolia L. Menggunakan GC-MS. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, *5*(2), 363–371. https://doi.org/10.37311/jsscr.v5i2.15311

Milosheska, D., & Roškar, R. (2022). Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Advances in Therapy*, *39*(12), 5351–5375. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02319-7

Murlistyarini, S., & Dani, A. A. (2022). Peran Matriks Metaloproteinase (MMP) pada Proses Photoaging. *Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic*, *3*(1), 13–22.

Pittayapruek, P., Meephansan, J., Prapapan, O., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2016). Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(6). https://doi.org/10.3390/ijms17060868

Prasanna S., & Doerksen R. J. (2009). Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Current Medicinal Chemistry*, *16*(1), 21–41. https://doi.org/10.2174/092986709787002817.Topological

Priyono, T., Solichulhuda, L., & ... (2022). Suspensi Kombinasi Ekstrak Daun Jelatang (Urtica dioica L.) dan Daun Salam (Syzygium polyanthum) Terhadap Hiperuresemia Pada Mencit. *Journal Of Health …*, *3*(3), 1–9.

Puspita, P., Liliyani, N., & Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (Persea americanaMill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, *9*(2), 73–87.

Ramadhania, Z. M. (2018). Edukasi dan Pemanfaatan Herbal sebagai Bahan Kosmetika Alami Di Kecamatan Ciwaringin Kabupaten Cirebon. *Dharmakarya*, *7*(3), 189–192. https://doi.org/10.24198/dharmakarya.v7i3.19497

Rollando, R. (2018). Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1- hydroxypentan-2-yl) phenyl)acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus Fusarium sp pada Enzim β-ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, *3*(2), 45–51. https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.003.02.2

Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Other Related Techniques. In *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801505-6.00010-7

Shao, Y., He, T., Fisher, G. J., Voorhees, J. J., & Quan, T. (2017). Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo. *HSS Public Access*, *1*(39), 56–65. https://doi.org/10.1111/ics.12348.Molecular

Tanveer, M. A., Rashid, H., & Tasduq, S. A. (2023). Molecular basis of skin photoaging and therapeutic interventions by plant-derived natural product ingredients: A comprehensive review. *Heliyon*, *9*(3), e13580. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13580

Tasman, R. S., Arisanty, A., & Stevani, H. (2023). Pengaruh Penggunaan Peningkat Penetrasi Propilen Glikol terhadap Laju Difusi Polifenol dalam Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, *9*(2), 96–105. https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.7061

Utami, D., Syahputra, R., & Widyaningsih, W. (2022). Studi Docking Molekular Aktivitas Panghambatan Enzim Tirosinase Ubi Jalar (Ipomoea batatas L. Lam). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, *19*(1), 21–34. https://doi.org/10.23917/pharmacon.v19i1.18295

Viotti, C., Albrecht, K., Amaducci, S., Bardos, P., Bertheau, C., Blaudez, D., Bothe, L., Cazaux, D., Ferrarini, A., Govilas, J., Gusovius, H. J., Jeannin, T., Lühr, C., Müssig, J., Pilla, M., Placet, V., Puschenreiter, M., Tognacchini, A., Yung, L., & Chalot, M. (2022). Nettle, a Long-Known Fiber Plant with New Perspectives. *Materials*, *15*(12). https://doi.org/10.3390/ma15124288

Youssef, A. M. M., Maaty, D. A. M., & Al-Saraireh, Y. M. (2023). Phytochemistry and Anticancer Effects of Mangrove (Rhizophora mucronata Lam.) Leaves and Stems Extract against Different Cancer Cell Lines. *Pharmaceuticals*, *16*(1). https://doi.org/10.3390/ph16010004

Zasada, M., & Budzisz, E. (2019). Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, *36*(4), 392–397. https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443

Zeki, N. M., & Mustafa, Y. F. (2024). Digital alchemy: Exploring the pharmacokinetic and toxicity profiles of selected coumarin-heterocycle hybrids. *Results in Chemistry*, *10*(August), 101754. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101754