

Molecular Docking of Fiscalin b, Isoleutherin, Eleutherol, Kaempferol, and Luteolin Compounds in *Physalis angulata* Linn. as Anti-Cancer Agents on MMP-9 Protein

Nadia Nanda Riani, Anjar Hermadi Saputro*, Winni Nur Auli, Nadya Nur Azizah, Nanda Lenny Yuniaty br Simorangkir, Stefanny Herlin Natalya Hutabarat, Dela Natalia

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera Jl.
Terusan Ryacudu, Way Huwi, Lampung Selatan, 35365

Info Artikel

Diterima : 11-06-2025

Disetujui : 03-09-2025

Dipublikasikan : 24-11-2025

Keywords:

Kanker Lidah

Mmp-9

Physalis angulata linn.

Molecular docking

Abstrak

Kanker lidah adalah jenis kanker rongga mulut yang agresif dengan angka kejadian dan kematian tinggi, terutama karena diagnosis terlambat dan terbatasnya pilihan terapi efektif. *Protein Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) berperan penting dalam invasi dan metastasis sel kanker lidah dengan kemampuan mendegradasi matriks ekstraseluler, sehingga memfasilitasi penyebaran kanker. Tanaman herbal ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) mengandung senyawa aktif seperti Luteolin, Isoleutherin, yang berpotensi sebagai agen antikanker. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi afinitas senyawa Isoleutherin, Luteolin, Fiscalin b, Eleutherol, Kaempferol terhadap protein MMP-9 menggunakan metode *molecular docking*. Hasil menunjukkan Isoleutherin memiliki energi ikatan bebas terendah (-8,49 kkal/mol), lebih rendah dibandingkan senyawa lain seperti Fiscalin b (-7,74 kkal/mol), Eleutherol (-7,73 kkal/mol), Kaempferol (-7,47 kkal/mol), dan Luteolin (-8,07 kkal/mol). Isoleutherin memiliki potensi sebagai antikanker lidah walaupun kemampuannya tidak lebih baik dari ligan alaminya.

Abstract

Tongue cancer is an aggressive type of oral cavity cancer with high incidence and mortality rates, mainly due to late diagnosis and limited effective therapeutic options. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) protein plays an important role in the invasion and metastasis of tongue cancer cells by its ability to degrade the extracellular matrix, thus facilitating the spread of cancer. The herbal plant ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) contains active compounds such as Luteolin, Isoleutherin, which have potential as anticancer agents. This study aims to evaluate the affinity of Isoleutherin, Luteolin, Fiscalin b, Eleutherol, Kaempferol compounds to MMP-9 protein using the molecular docking method. The results showed that Isoleutherin has the lowest free binding energy (-8.49 kcal/mol), lower than other compounds such as Fiscalin b (-7.74 kcal/mol), Eleutherol (-7.73 kcal/mol), Kaempferol (-7.47 kcal/mol), and Luteolin (-8.07 kcal/mol). Isoleutherin has potential as an anticancer agent for the tongue, although its ability is not better than its natural ligand.

Pendahuluan

Kanker lidah merupakan salah satu bentuk keganasan yang paling umum terjadi di rongga mulut yang didominasi oleh karsinoma sel skuamosa, mencakup sekitar 95% dari seluruh kasus. Tingkat insiden dan mortalitas penyakit ini menunjukkan variasi antar wilayah geografis. Faktor risiko utama yang berkaitan dengan timbulnya karsinoma lidah adalah konsumsi tembakau dan alkohol dalam jangka panjang. Manifestasi klinis kanker lidah meliputi munculnya bercak putih atau merah yang menetap di lidah, nyeri tenggorokan berkepanjangan, ulkus atau benjolan yang tidak sembuh, rasa nyeri saat menelan, serta mati rasa di area mulut. Gejala-gejala tersebut sering tidak disadari atau diabaikan, banyak kasus baru terdiagnosis pada stadium lanjut, yang berdampak pada terbatasnya pilihan terapi, buruknya prognosis, serta rendahnya angka harapan hidup (Suharto, 2018). Salah satu faktor risiko yang berkaitan dengan munculnya karsinoma lidah adalah konsumsi rokok dalam jangka panjang. Paparan karsinogenik dari lingkungan juga mempengaruhi peningkatan risiko berkembangnya kanker lidah. Paparan asap rokok secara terus-menerus yang menimbulkan lesi persisten pada mukosa mulut. Hal ini merupakan inflamasi kronik yang mengaktifkan infiltrasi sel mononuklear seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma ke dalam jaringan, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan, terutama lidah. Kadungan rokok memiliki lebih dari 7.000 zat kimia berbahaya, termasuk banyak zat karsinogenik yang mampu merusak sel-sel dan jaringan sekitarnya. Paparan asap rokok secara langsung menyebabkan perubahan pada DNA sel dan memicu pertumbuhan sel kanker. Meningkatnya penggunaan rokok menjadi masalah kesehatan serius bagi pengguna aktif maupun pasif. Tidak hanya merugikan paru-paru, tetapi juga asap rokok mampu menyebabkan kerusakan pada organ lain, termasuk mulut dan lidah. Di Indonesia, kasus kanker rongga mulut berkisar antara 3 hingga 4% dari seluruh kasus kanker, dengan angka kematian mencapai 2 hingga 3% dari total kematian akibat keganasan (Ghallab, 2017). Rokok mengandung ribuan unsur kimia, termasuk nikotin, norikotin, dan anabasin. Interaksi antar nikotin dengan nitrit dalam saliva menghasilkan nitrosamin, seperti 4-(metil nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon dan 4-(metil nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol. Hasil interaksi tersebut meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang mampu mengaktifkan faktor nuklir *kappa beta* (NF- κ B) (Patel, 2016) dan menyebabkan mutasi DNA yang merangsang pertumbuhan kanker mulut. Proses inflamasi kronik dan infiltrasi sel mononuklear yang terjadi juga mampu memperparah kerusakan jaringan, terutama pada lidah.

Protein yang berperan penting terhadap kanker lidah adalah MMP-9. MMP adalah sekelompok enzim yang bertanggung jawab atas komponen yang membentuk ECM, yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis yang terjadi pada jaringan hidup. Matrix metalloproteinase ini merupakan keluarga dari *zinc-dependent endopeptidase* dan aktivitasnya diatur oleh inhibitor spesifik yang dikenal sebagai *tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP). MMP dapat dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kolagenase (MMP-1, 8, 13, dan 18), gelatinase (MMP-2 dan MMP-9), stromelisin (MMP-3, 10, 11, dan 12), matrilisin (MMP-7 dan MMP-26), dan tipe membran (MMP-14, 15, 16, 25). Sebagian besar MMP diproduksi oleh sel-sel stroma seperti fibroblas, sel-sel vaskular, dan sel-sel inflamatori. Disregulasi ekspresi MMP, terutama MMP-9, terkait dengan potensi invasi suatu keganasan. Pada sebagian besar kanker, MMP-9 ditemukan dalam bentuk pro-MMP-9 yang merupakan bentuk zimogen inaktif dari enzim tersebut (Reiza, 2018). Kemampuan MMP terhadap kanker lidah menunjukkan bahwa penurunan ekspresi MMP-9 secara signifikan menghambat migrasi, proliferasi, angiogenesis, dan metastasis sel karsinoma sel skuamosa oral (OSCC) ke kelenjar getah bening. Hal ini menunjukkan bahwa MMP-9 berperan penting dalam pertumbuhan dan penyebaran kanker oral. Ekspresi MMP-9 yang tinggi dalam jaringan tumor dan stroma dikaitkan dengan status positif kelenjar getah bening pada pasien kanker lidah. Hal ini menunjukkan bahwa MMP-9 dapat digunakan sebagai indikator risiko metastasis (Yin, 2021). Sehingga penanganan terhadap kanker lidah perlunya pengujian setiap senyawa yang memiliki potensi besar memberikan efek terapi yang sesuai. Pengujian ini dilakukan dengan pencocokan protein beserta ligan alaminya dengan senyawa yang berpotensi besar terhadap kanker lidah.

Tumbuhan ciplukan (*Physalis angulata* L.) mengandung flavonoid dan fenolik seperti *physalin*, *physagulin*, *quersetin*, asam oleanolat, B-karoten, dan *myricetin* (Sukmawati *et al.*, 2024). Flavonoid dapat menstabilkan radikal bebas karena adanya gugus hidroksil fenolik dan efek antioksidan dari flavonoid secara tidak langsung enzim aktivasi antioksidan dan penekanan enzim pro-oksidan. Efek antikanker flavonoid melibatkan aktivitas tersebut (Kopustinskiene, D. M *et al.*, 2020). Senyawa flavonoid memiliki potensi terhadap penanganan kanker oral, terutama pada lidah. Oleh karena ini, pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan senyawa flavonoid dan turunannya yang terdapat pada tumbuhan ciplukan (*Physalis angulata* L.) dengan pengujian secara *in silico*.

Alat dan Bahan

Perangkat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari sistem operasi Windows® 11 64-bit digunakan sebagai perangkat keras serta perangkat lunak yang digunakan untuk studi komputasi kimia meliputi AutoDockTools®, Avogadro®, BIOVIA Discovery Studio 2025 Client®, situs RCSB PDB,

MolView, dan PubChem. Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein *Matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) diunduh dari website Protein Data Bank RCSB dengan nomor ID PDB 8K5Y di <https://www.rcsb.org/structure/8K5Y>

Senyawa uji yang digunakan dalam penelitian ini, terdiri dari Isoleutherin, Luteolin, *Fiscalin b*, Eleutherol, Kaempferol diunduh dari website MolView (www.molview.org).

Penyiapan Protein

Protein yang digunakan pada kanker lidah adalah protein MMP-9 (PDB ID: 8K5Y). Dalam preparasi protein MMP-9 dilakukan penghilangan molekul air, penambahan hidrogen, dan pemisahan ligan alami dari protein.

Validasi Metode (*redocking*)

Pada validasi metode ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.7)®. Validasi ini dilakukan untuk mencari ketetapan nilai konformasi antar ligan alami dengan hasil docking yang telah disejajarkan dan dinyatakan dalam nilai RMSD. Secara teoritis, apabila metode *molecular docking* valid akan menghasilkan RMS < 2 Å, yang menunjukkan kecilnya kesalahan dari hasil perhitungan yang diperoleh (perhitungan lebih akurat) (Manalu, 2021).

Penyiapan Ligan

Ligan yang digunakan adalah Isoleutherin, Luteolin, *Fiscalin b*, Eleutherol, Kaempferol dapat diunduh dari website MolView (www.molview.org). Struktur senyawa tersebut dilakukan optimasi menggunakan perangkat Avogadro®.

Molecular Docking

Molecular docking antara ligan Isoleutherin, Luteolin, *Fiscalin b*, Eleutherol, Kaempferol dengan protein MMP-9 dilakukan dengan perangkat lunak AutoDockTools® (versi 1.5.7). Proses ini dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi terhadap protein target MMP-9 dengan mencari 100 konformasi acak. Kemudian konformasi terbaik divisualisasikan dan dianalisis menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2025 Client®.

Visualisasi Interaksi

Interaksi antara ligan dengan protein dapat dilihat menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2025®. Adapun beberapa hasil *molecular docking* yang dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2025® meliputi residu asam amino, jenis ikatan, panjang ikatan dan lain-lain

Hasil dan Pembahasan

Dalam penelitian ini *molecular docking* digunakan untuk mengetahui potensi aktivitas antikanker dari senyawa Isoleutherin, Luteolin, *Fiscalin b*, Eleutherol, Kaempferol. Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein *Matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Proses *molecular docking* divalidasi dengan melakukan *redocking* ligan alami kedalam protein 8K5Y, yang menghasilkan nilai energi ikatan bebas dengan nilai -12.02 kkal/mol dan RMSD 1,52 Å dengan kalkulasi sumbu x, y, z pada masing-masing koordinat: 18,722, 8,668, -14,919 dan resolusi grid 0,375 Å pada kondisi *ligand flexibel* dapat dilihat pada **Tabel 1**. Nilai ini mengkonfirmasi validitas proses *molecular docking*. Apabila metode *molecular docking* valid akan menghasilkan RMS < 2 Å (Manalu, 2021).

Tabel 1. Data *gridbox* ligan alami VP6

Ligan alami	Gridbox	RMSD
VP6	x: 18,722 y: 8,668 z: -14,919 spacing: 0,375 Å	1,52 Å

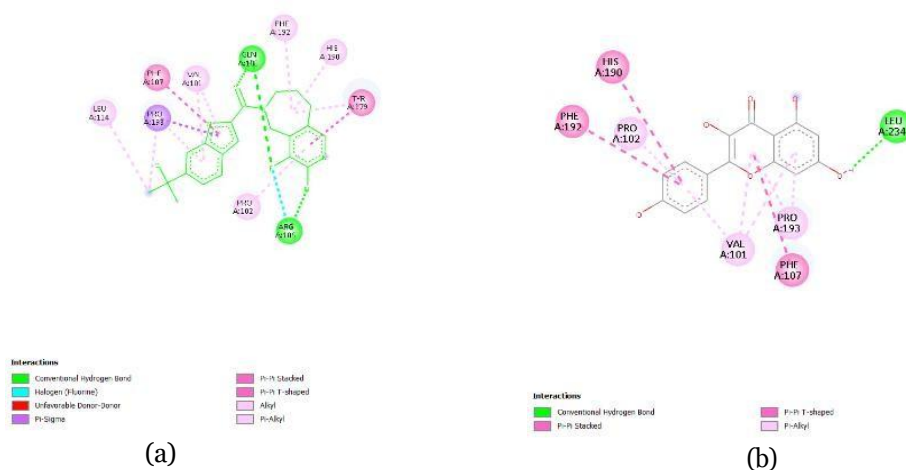
Proses *molecular docking* antara senyawa Isoleutherin, Luteolin, *Fiscalin b*, Eleutherol, Kaempferol dengan protein MMP-9 menghasilkan nilai energi ikatan bebas dapat dilihat pada **Tabel 2**.

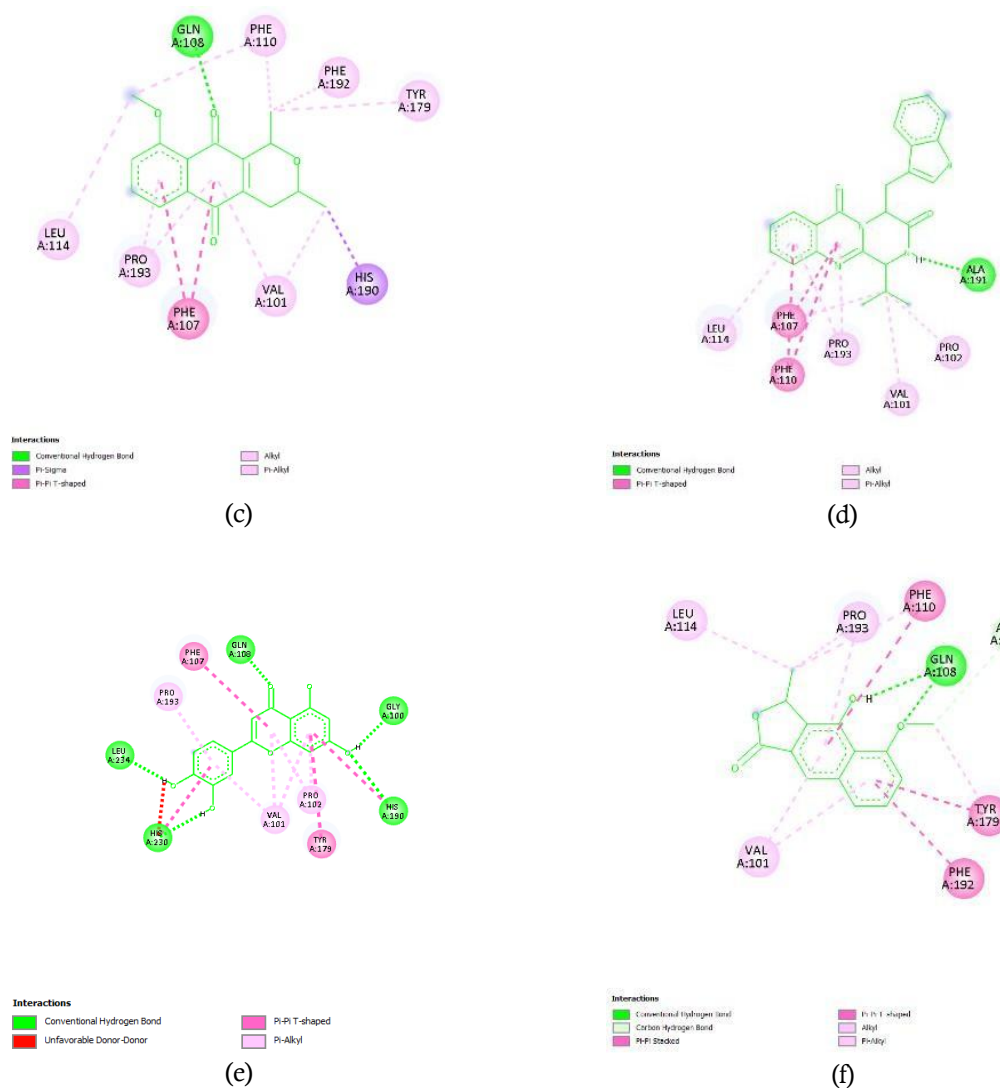
Tabel 2. Nilai *free binding energy* antara ligan uji dengan protein

Senyawa	Free Binding Energy (kkal/mol)
Ligan alami	-12.02
Isoleutherin	-8.49
Luteolin	-8.07
Fiscalin b	-7.74
Eleutherol	-7.73
Kaempferol	-7.47

Hasil *molecular docking* senyawa uji pada tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.), yaitu *Fiscalin b*, Eleutherol, Isoleutherin, Kaempferol, Luteolin menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan terendah diperoleh dari senyawa Isoleutherin dapat dilihat pada **Tabel 2**. Isoleutherin memiliki nilai energi ikatan bebas yang paling rendah sebesar -8,49 kkal/mol dibandingkan dengan senyawa Luteolin dan Eleutherol yang masing-masing memiliki ikatan bebas sebesar -8.07 kkal/mol dan -7.73 kkal/mol pada **Tabel 2**. Dalam menganalisa hasil *molecular docking* digunakan data energi bebas Gibbs (ΔG) yang mampu menunjukkan kekuatan ikatan antara ligan uji dan protein. Ketika nilai ΔG rendah maka semakin kuat kemampuan ligan uji dalam aktivitasnya sebagai penghambat terbesar (MMP-9), ditunjukkan dengan nilai yang semakin negatif. Energi ikatan bebas yang memiliki nilai rendah mengindikasikan bahwa ikatan antara ligan uji dan protein semakin kuat (Hakiki, 2024). Nilai energi ikatan bebas berkorelasi dengan stabilitas ikatan dan mengindikasikan tingkat aktivitas yang baik (Fiona, 2024).

Interaksi ligan uji dengan protein target telah terbentuk setelah dilakukan proses *molecular docking* yang telah divisualisasikan dengan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio® 2025. Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan dapat dilihat pada **Gambar 1**.





Gambar 1. Visualisasi 2D interaksi antar senyawa uji dengan protein (a)ligan alami; (b)Kaempferol; (c)Isoeuletherin; (d)Fiscalin b; (e)luteolin; (f) Eleutherol

Tabel 3. Hasil visualisasi antara residu asam amino reseptor MMP-9 dengan ligan uji

Ligan	Ikatan Hidrogen		Residu As. Amino	Jumlah	% kemiripan asam amino
	Residu As. Amino	Distance			
Ligan Alami	Gln108	2,65057 Å	Arg106; Pro102; Leu114; Pro193; Phe107; Val101; Gln108; Phe192; His190; Tyr179.	10	100%
	Gln108	2,20929 Å			
	Arg106	3,08913 Å			
Isoeuletherin	Gln108	2,55813 Å	Leu114; Pro193; Phe107; Val101; Has190; Tyr179; Phe192; Phe110	8	70%
Kaempferol	Leu234	1,83403 Å	Pro102; His190; Leu234; Pro193; Phe107; Val101; Phe192	7	60%

Luteolin	Gly100; His190; His230; Leu234; Gln108;	1.68771 Å 3.01313 Å 1.85965 Å 1.77839 Å 1.95312 Å	Pro193; Val101; Pro102; Phe107; Tyr179; Gln108; Gly100; His190; His230; Leu234	10	70%
<i>Fiscalin B</i>	Ala191	1,66083 Å	Pro102; Val101; Pro193; Phe110; Leu114; Ala191	6	40%
Eleutherol	Gln108 Arg106	1,7114 Å 3,19845 Å	Phe192; Val101; Leu114; Pro193; Phe110; Gln108; Arg106; Tyr179	8	70%

Interaksi antara ligan uji dengan residu asam amino yang sama seperti ligan alami, khususnya melalui ikatan hidrogen, merupakan indikasi penting dari kesamaan mekanisme pengikatan dan aktivitas biologi (Nursamsiar *et al.*, 2020; Wang *et al.* 2025). Stabilitas kompleks yang terbentuk antara ligan dan protein MMP-9 sangat bergantung pada sifat dan posisi interaksi molekul tersebut. Interaksi utama yang mendasari kestabilan kompleks *host-guest* (senyawa uji) ini adalah interaksi ikatan hidrogen (Hydrogen Bonding / HB). Menariknya, pada beberapa konformer, keberadaan interaksi hidrofobik (seperti pi-pi, pi-alkil, pi-kation/pi-anion, pi-sigma, dan pi-amida) dapat bersaing dengan interaksi HB dan menyebabkan penurunan energi pengikatan (BE) (Vaidyanathan *et al.*, 2023).

Isoleutherin menunjukkan potensi yang cukup menjanjikan dengan nilai energi ikatan bebas yang baik, meskipun belum mengungguli ligan alami. Dari sisi interaksi, Isoleutherin hanya membentuk satu ikatan hidrogen dengan residu Gln108 pada protein MMP-9 dibandingkan dengan Luteolin yang membentuk lima ikatan hidrogen, yakni dengan residu Gly100, His190, His230, Leu234, dan Gln108. Eleutherol membentuk dua ikatan hidrogen dengan Gln108 dan Arg106, yang keduanya juga merupakan residu penting pada ligan alami.

Meskipun Eleutherol memiliki kesamaan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan alami, senyawa ini dianggap kurang potensial karena adanya ikatan karbon-hidrogen yang membuatnya lebih reaktif dan kurang stabil. Ikatan karbon-hidrogen ini relatif lemah dan mudah terputus, sehingga dapat mempengaruhi kemampuan senyawa untuk mengaktifkan secara efektif dalam reaksi kimia (Nenohai *et al.*, 2023)

Tabel 4. Jenis ikatan kimia pada residu asam amino senyawa uji dan protein target

Senyawa	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Lone	Pi-Pi	Pi sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Other
Eleutherol	3	0	3	0	7	3	0
Isoleutherin	1	0	2	1	7	2	0
Kaempferol	2	0	3	0	9	0	0
Luteolin	5	0	2	0	3	0	0
<i>Fiscalin B</i>	1	1	5	0	7	3	1

Ikatan hidrogen sebagai interaksi non-kovalen memainkan peran penting dalam menstabilkan struktur protein, mengatur interaksi antar molekul, dan mempengaruhi fungsi biologis. Untuk mengetahui interaksi antara ligan uji dan protein MMP-9, dilakukan analisis terhadap perubahan dinamis jumlah ikatan hidrogen dalam berbagai kompleks terdapat pada **Tabel 4**. Jumlah ikatan hidrogen berfluktuasi selama periode simulasi, sehingga sistem kompleks tidak dapat mempertahankan jumlah ikatan hidrogen yang relatif stabil secara rata-rata. Distribusi ikatan hidrogen bervariasi antar kompleks yang berbeda. Kompleks Isoleutherin-MMP-9, Kaempferol-MMP-9, Eleutherol-MMP-9 dan *Fiscalin b*-MMP-9 menunjukkan jumlah ikatan hidrogen yang relatif rendah. Sebaliknya, kompleks Luteolin-MMP-9 memiliki sekitar lima ikatan hidrogen, yang

mengindikasikan tingkat stabilitas yang tinggi. Jumlah ikatan hidrogen yang relatif rendah menunjukkan rendahnya tingkat kestabilan. Namun, jumlah ikatan hidrogen bukan menjadi parameter utama menentukan ligan uji berpotensi sebagai antikanker sehingga jumlah ikatan dan panjang rantai hidrogen (**Tabel 3**) tidak berpengaruh besar terhadap aktivitas ligan uji (parameter pendukung).

Berdasarkan hasil *molecular docking*, Isoleutherin memiliki potensi sebagai antikanker lidah dibandingkan senyawa Luteolin, Kaempferol, Eleutherol, dan *Fiscalin b*, namun tidak lebih baik dari ligan alaminya.

Simpulan

Hasil dari penelitian ini menunjukkan kompleks senyawa Isoleutherin dengan protein MMP-9 menghasilkan energi ikatan bebas terendah dibandingkan senyawa Luteolin, Kaempferol, Eleutherol, dan *Fiscalin b*, yaitu dengan nilai -8.49 kkal/mol meskipun tidak lebih baik dari ligan alaminya yang nilai energi ikatan bebas dengan nilai -12.02 kkal/mol. Interaksi isoleutherin dengan protein MMP-9 juga menampilkan persentase kemiripan residu asam amino secara signifikan, sebesar 70%, yang menandakan adanya potensi sebagai kandidat antikanker lidah.

Namun, hasil permodelan ini hanya menunjukkan prediksi tingkat efektifitas senyawa sebagai antikanker lidah secara *in silico* dan tidak adanya gambaran efektivitas secara klinis dan tingkat keamanan senyawa. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan uji secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk menguji aktivitas antikanker pada lidah dan mekanisme aksi sebenarnya. Tingkat keamanan dan efektivitas senyawa isoleutherin dapat diuji bioavailabilitas dan potensi toksisitasnya sehingga dapat dikembangkan sebagai agen terapeutik.

Daftar Referensi

- Chen, Yongsheng, et al. 2014. Phytochemical Profiles and Antioxidant Activities in Six Species of Ramie Leaves. *Plos One*. Vol. 9. Issue 9.
- Dewi, T. K., Dandy, dan Wahyu Akbar. 2010. Pengaruh Konsentrasi NaOH, Temperatur Pemasakan, dan Lama Pemasakan Pada Pembuatan Pulp dari Batang Rami dengan Proses Soda. *Jurnal Teknik Kimia*. No.2, Vol.17.
- Fiona, J. Pebralla, T. Restianingsih, F. Y. Sirait, dan I. Regita. 2024. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia citriodora*). *Newton-Maxwell Journal of Physics*. 5(1).
- Fitzpatrick, J. J. and Ahm  , L. 2005. Food powder handling and processing: Industry problems, knowledge barriers and research opportunities. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 44(2), pp. 209–214. doi: 10.1016/j.cep.2004.03.014.
- Geldart, D., Abdullah, E.C., Hasan, A.P., Nwoke L.C., dan Wouters I. 2006. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuol*. 4: 104-107.
- Ghallab N. A., O. G. Shaker. 2017. Kadar Serum dan Saliva Chimerin dan MMP-9 pada Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut dan Lesi Premaligna Rongga Mulut. *Clin Oral Investig*. 21(3);937-947.
- Hakiki, A., Andika, dan Rahmawati. 2024. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-  . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 5(2).
- Jinapong N., Suphantharika M., Jamnong P. 2008. Production of instant soymilk powders by ultrafiltration, spray drying and fluidized bed agglomeration. *Journal of Food Engineering*. 84: 194–205.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2).
- Nenohai, Jacky A., Zelen S. Minata, Burhanuddin Ronggopuro, Eli Hendrik Sanjaya, dan Yudhi Utomo. 2023. Penggunaan Karbon Aktif Dari Biji Kelor Dan Berbagai Biomassa Lainnya Dalam Mengatasi Pencemaran Air : Analisis Review. *Jurnal Ilmu Lingkungan*. 21(1); 29-35
- Nurhayani, Fitriah. 2008. *Karakterisasi Selulosa Mikrokristal dari Daun Nanas sebagai Eksiipien Tablet Metode Kempa Langsung* [Skripsi]. Universitas Padjadjaran. Jatinangor.
- Nursamsiar, et al. 2020. In silico study of aglycon curculigoside A and its derivatives as   -amilase inhibitors.

Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 7(1); 29-37

- Reiza, Y. Peran Ngal, Mmp-9, dan Ngal/mmp-9 pada Tumor Otak. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(5), 398263.
- Sukmawati, Rahmawati, & Aviah, A. A. 2024. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Batang Ciplukan (*Physalis angulata* L.) menggunakan DPPH. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 1(4).
- Vaidyanathan. R., et al. 2023. Molecular docking approach on the binding stability of derivatives of phenolic acids (DPAs) with Human Serum Albumin (HSA): Hydrogen-bonding versus hydrophobic interactions or combined influences?. *Journal of Contemporary Islamic Studies*. 12
- Wang, Y., Shao X., dan Wang P. 2025. Discovery of Novel Potential Small-Molecule Inhibitors of MMP-9 based on A Pharmacophore Virtual Screening Strategy. *Result in Chemistry*, 15
- Yin, P., Su, Y., Chen, S., Wen, J., Gao, F., Wu, Y., & Zhang, X. (2021). MMP-9 knockdown inhibits oral squamous cell carcinoma lymph node metastasis in the nude mouse tongue-xenografted model through the RhoC/Src pathway. *Analytical Cellular Pathology*, 2021(1), 6683391.