

ARTIKEL

EFEKTIVITAS ANTI JERAWAT EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) TERHADAP *Staphylococcus epidermidis* SECARA *IN SILICO* DAN *IN VITRO*

[*Effectiveness of Anti-Acne of Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) Fruit Extract against Staphylococcus epidermidis by In Silico and In Vitro*]

Sekar Meliana¹, Hermin Pancasakti Kusumaningrum¹, Marissa Angelina^{2*}

¹Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, 50275, Indonesia

²Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Republik Indonesia, Tangerang Selatan, Banten, 15314, Indonesia

ABSTRAK

Keanekaragaman hayati di Indonesia yang melimpah menjadikan tanaman obat sebagai sumber potensial penemuan obat baru di tengah meningkatnya resistensi antibiotik. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) adalah salah satu tanaman yang kaya akan senyawa bioaktif, termasuk flavonoid, dan telah terbukti memiliki beragam aktivitas terapeutik, termasuk antibakteri. Jerawat, masalah kulit umum yang disebabkan oleh bakteri seperti *Staphylococcus epidermidis*, sering menunjukkan resistensi terhadap antibiotik konvensional. Penelitian ini bertujuan menganalisis aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa terhadap *S. epidermidis* secara *in silico* dan *in vitro* melalui identifikasi kandungan kimia. Metode yang digunakan untuk uji *in silico* yaitu penambatan molekuler terhadap reseptor *Filamenting temperature-sensitive mutant Z (FtsZ)* yang merupakan salah satu protein utama pada *Staphylococcus epidermidis*. Metode pengujian *in vitro* dilakukan melalui penentuan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM). Hasil LC-HRMS pada ekstrak dan dua fraksi menunjukkan beberapa senyawa aktif seperti quercetin dan naringenin yang berpotensi sebagai agen antijerawat. Hasil *in silico* menunjukkan bahwa semua ligan uji berpotensi sebagai inhibitor protein FtsZ *Staphylococcus epidermidis* dengan nilai energi afinitas yang lebih tinggi dari tetrasiklin sebagai ligan pembanding. Nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) menunjukkan bahwa ekstrak etanol, fraksi etil asetat, dan fraksi butanol buah mahkota dewa memiliki nilai KHM yang berkisar pada konsentrasi 0,25-1% dan KBM pada konsentrasi 0,25-1%. Berdasarkan hasil pengujian *in silico* dan *in vitro* dapat disimpulkan bahwa ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa memiliki potensi sebagai agen antijerawat.

Kata Kunci: Mahkota dewa, *Staphylococcus epidermidis*, Anti jerawat, *In silico*, *In vitro*

ABSTRACT

Indonesia's abundant biodiversity makes medicinal plants a promising source of new drug discoveries, amid the increasing threat of antibiotic resistance. Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) is rich in bioactive compounds, including flavonoids, and exhibits diverse therapeutic activities, including antibacterial properties. Acne, a common skin problem caused by bacteria such as *Staphylococcus epidermidis*, often develops resistance to conventional antibiotics. This study aims to evaluate the antibacterial activity of extracts and fractions of mahkota dewa fruit against *S. epidermidis* using both *in silico* and *in vitro* methods, as well as to identify the chemical content. The *in silico* testing involves molecular docking against the Filamenting temperature-sensitive mutant Z (FtsZ) receptor, one of the main proteins in *Staphylococcus epidermidis*. *In vitro* testing determines the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC). LC-HRMS results on the extract and both fractions revealed the presence of active compounds, including quercetin and naringenin, which have the potential to be acne agents. *In silico* results showed that all test ligands had the potential to inhibit the *Staphylococcus epidermidis* FtsZ protein with higher affinity energy values than tetracycline, serving as a reference ligand. The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) values indicated that the ethanol extract, ethyl acetate fraction, and butanol fraction of mahkota dewa fruit had MIC values ranging from 0.25% to 1% and MBC values ranging from 0.25% to 1%. Based on the results of *in silico* and *in vitro* analyses, it can be concluded that the extract and fractions of mahkota dewa fruit have the potential as an anti-acne agent.

Keywords: Mahkota dewa, *Staphylococcus epidermidis*, Anti-acne, *In silico*, *In vitro*

PENDAHULUAN

Global Burden of Disease Study 2021 menunjukkan bahwa permasalahan jerawat merupakan peringkat delapan diantara penyakit kulit dengan persentase 9.4% dari populasi global. Jerawat (*acne vulgaris*) adalah gangguan inflamasi kulit yang disebabkan oleh penumpukan keratinosit, produksi sebum yang berlebihan, dan pertumbuhan bakteri penyebab jerawat (Luthfiyana *et al.*, 2024). Ketika pilosebacea memproduksi lebih banyak sebum, diikuti oleh hiperkeratinisasi folikuler yang menyebabkan pembentukan komedo, papula, dan pustula. Penyumbatan folikel rambut menyebabkan sebum tidak dapat mencapai permukaan kulit sehingga mendorong bakteri seperti *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* untuk tumbuh di folikel yang tersumbat. Bakteri-bakteri ini menghasilkan zat yang mampu memicu respons inflamasi di kulit, yang ditandai dengan rasa panas, pembengkakan, kemerahan, dan nanah yang sering disebut jerawat (Fournière *et al.*, 2020 dan Abozeid *et al.*, 2023). Jerawat menyerang kurang lebih 85% pada kalangan remaja (Vasam *et al.*, 2023). Prevalensi jerawat di Indonesia berkisar antara 85-100%, dan memengaruhi 47-90% kalangan remaja (Aryawangsa *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al.* (2020) menggunakan 80 sampel dari pasien dengan lesi jerawat diperoleh dua bakteri utama yaitu *S. epidermidis* dengan persentase 47,5% (38 sampel) dan *C. acnes* sebesar 21,2% (17 sampel). Selain itu, penelitian yang dilakukan kepada 40 sampel dengan kondisi lesi jerawat non inflamasi diperoleh pertumbuhan *S. epidermidis* sebesar 52,5 % (21 dari 40 sampel) dan *C. acnes* sebesar 17.5% (7 dari 40 sampel). Distribusi *S. epidermidis* pada kondisi lesi jerawat inflamasi diperoleh persentase 42.5% (17 dari 40 sampel) dan *C. acnes* sebanyak 25% (10 dari 40 sampel). Hal ini menunjukkan bahwa *S. epidermidis* juga menjadi salah satu bakteri penyebab jerawat (Jusuf *et al.*, 2020).

Beberapa antibiotik seperti tetrasiklin, eritromisin, dan klindamisin digunakan untuk mengatasi jerawat (Setiyono *et al.*, 2023). Penggunaan antibiotik yang terus menerus dapat menjadikan bakteri menjadi resisten. Munculnya bakteri resisten antibiotik telah menjadi ancaman terhadap kesehatan global karena mengurangi efektivitas antibiotik; oleh karena itu perlu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik (Duraisamy *et al.*, 2024). Untuk itu, diperlukan pendekatan alternatif untuk mengurangi penggunaan antibiotik dengan memanfaatkan potensi dari bahan alami yang dianggap aman, berkelanjutan dan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. epidermidis*.

Keanekaragaman hayati di Indonesia termasuk kedua terbesar setelah Brazil berdasarkan Indeks Biodiversitas Dunia 2022 dengan lebih dari 6000 spesies tanaman telah teridentifikasi dan memiliki potensi sebagai sumber penemuan obat (Rambey *et al.*, 2024). Berbagai penelitian telah mengkonfirmasi bahwa tanaman obat memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi,

antikanker, antioksidan, antipiretik, antivirus, antijamur, dan termasuk potensi antibakterinya (Makangara *et al.*, 2024). Salah satu tanaman asli Indonesia yang banyak diteliti adalah mahkota dewa yang memiliki sifat terapeutik dengan berbagai aktivitas seperti antioksidan, antivirus, antifungal, antitumor, antihiperlipidemik, antidiabetik, anti-inflamasi, dan vasodilator (Mamatha *et al.*, 2020 dan Ahmad *et al.*, 2023). Selain itu, banyak penelitian telah dilakukan tentang aktivitas antibakteri yang bertujuan mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan resistensi bakteri (Jinoni *et al.*, 2024).

Penelitian mengenai efektivitas ekstrak dan fraksi buah *P. macrocarpa* terhadap *S. epidermidis* melalui pengujian antibakteri secara *in silico* terhadap protein FtsZ dan dengan metode mikrodilusi masih belum banyak tereksplorasi. Untuk itu, penelitian secara *in vitro* dan *in silico* dilakukan untuk menganalisis aktivitas antibakteri dari ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa. Studi *in vitro* dilakukan melalui penentuan nilai konsentrasi hambat minimum dan konsentrasi bunuh minimum terhadap *S. epidermidis*. Pengujian secara *in silico* bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa bioaktif dan reseptor sehingga membantu dalam prediksi aktivitas farmakologisnya. Selain itu, juga dapat digunakan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas dari senyawa bioaktif terhadap *filamenting temperature-sensitive mutant Z* (FtsZ) dari *S. epidermidis*. FtsZ merupakan protein yang berperan penting dalam sitokinesis sel bakteri dengan merakit protofilamen menjadi cincin Z pada tempat pembelahan sel (Vemula *et al.*, 2023).

BAHAN DAN METODE

Identifikasi senyawa yang terkandung dalam ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa dilakukan menggunakan analisis LC-HRMS. Pengujian *in silico* menggunakan alat diantaranya laptop *HP* spesifikasi *Intel Pentium Gold, Autodesk Vina Tools 1.5.7, 7 (developer: Molecular Graphics Laboratory, The Scripps Research), Discovery Studios Visualizer 2021 (developer: Dassault Systemes), website PROCHECK, admetSAR, dan NCBI*. Alat-alat yang digunakan pada uji *in vitro* antara lain *separating funnel, microtube, neraca analitik, microplate 96-well, cawan petri, mikropipet, tip, tabung reaksi, erlenmeyer, gelas beker, gelas ukur, vortex, inkubator, autoklaf, microplate reader, rotary evaporator*. Pengujian *in silico* menggunakan bahan diantaranya protein FtsZ *Staphylococcus epidermidis* kode PDB 4M8I yang diperoleh dari laman <https://www.rcsb.org/>, ligan aktif dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang diperoleh hasil LC-HRMS dicocokkan dengan senyawa bioaktif yang terdapat pada laman <https://pubchem.ncbi.gov/>. Bahan yang diperlukan dalam pengujian *in vitro* diantaranya simplisia kering buah mahkota dewa (*P. macrocarpa*) yang diperoleh dari KL Tuha Lampung, pelarut etil asetat, pelarut butanol, Muller Hinton Broth (MHB) (Himedia), Muller Hinton Agar (MHA) (Himedia), akuades, NaCl fisiologis 0,9%, pemantik api, isolat *S. epidermidis*, alkohol 96%, tetrasiklin, parafilm, dimetil sulfoksida (DMSO), etanol 70%, butanol, etil asetat, reagen Dragendorf, reagen Mayer, reagen asam sulfat, HCl, FeCl, FeCl₃, H₂SO₄, dan Mg.

Ekstraksi dan Fraksinasi

Ekstraksi buah *P. macrocarpa* dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Sebanyak 176 g simplisia buah mahkota dewa dimaserasi menggunakan etanol 70% dengan perbandingan 1:15 (b/v). Durasi maserasi dilakukan selama 1x24 jam dan re-maserasi dilakukan sebanyak 3 kali. Selanjutnya filtrat hasil maserasi yang telah disaring dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dan tekanan 175-40 mbar. Ekstrak kental dipanaskan pada oven dengan suhu 50°C. Rendemen ekstrak adalah berat kering ekstrak dibagi dengan berat simplisia x 100% (Syafriana *et al.*, 2021) Proses fraksinasi dilakukan dengan melarutkan 50 g ekstrak etanol buah mahkota dewa dalam 25 mL air distilasi dan 75 mL metanol dengan perbandingan (1:3). Fraksinasi dilakukan secara bertingkat dimulai dari pelarut nonpolar (heksan), semipolar (etil asetat), dan polar (butanol) sehingga diperoleh fraksi heksan, etil asetat dan fraksi butanol Fraksi yang diperoleh kemudian dikonsentrasikan lebih lanjut menggunakan *rotary evaporator* kemudian di oven pada suhu 50°C dan disimpan di dalam botol vial (Sambi *et al.*, 2024).

Analisis Fitokimia

Identifikasi metabolit sekunder dilakukan menggunakan *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS). Sebanyak 1 mg/ml ekstrak dan fraksi *P. macrocarpa* dilarutkan dalam methanol sebelum identifikasi. Identifikasi fitokimia dilakukan di Badan Riset Inovasi Nasional. Spektrum yang diperoleh dianalisis menggunakan perangkat lunak MassLynx v4.1 untuk menentukan molekul yang terdeteksi pada rasio m/z tertentu. Rumus molekul kemudian dimasukkan pada <http://www.chemspider.com> untuk analisis lebih lanjut (Tafroji *et al.*, 2022).

Uji *In Silico*

Preparasi Reseptor

Protein yang digunakan sebagai reseptor adalah *filamenting temperature-sensitive mutant Z* (FtsZ) kode 4M8I. FtsZ berperan penting dalam proses pembelahan bakteri melalui pembentukan cincin Z. Inaktivasi FtsZ akan menghambat pembentukan septum dan cincin-Z yang mengakibatkan terhambatnya proses pembelahan sel dan menyebabkan kematian sel bakteri (Tripathy, 2019). Prediksi struktur protein dilakukan dengan menganalisis basis data struktur 3D protein, yaitu PROCHECK. Proses prediksi ini menggunakan plot Ramachandran untuk menganalisis dan memvalidasi geometri protein. Selanjutnya, reseptor protein diunduh dari situs web RCSB PDB dalam format .pdb. Setelah itu, reseptor ini dipreparasi menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* (Mir *et al.*, 2022).

Preparasi Ligan

Ligan uji yang digunakan diperoleh dari hasil LC-HRMS dan struktur 3D diunduh dari situs <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dalam format *.sdf lalu dikonversi dalam format .pdb menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. Selanjutnya preparasi ligan menggunakan Autodock Vina Tools 1.5.7 untuk menambahkan atom hidrogen, perhitungan muatan parsial Gasteiger, dan perputaran torsi ligan. (Mir *et al.*, 2022 dan Maharani *et al.*, 2025).

Stabilitas dan Toksisitas Ligan

Stabilitas ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji buah *P. macrocarpa* diprediksi dengan mengacu pada aturan Lipinski atau *Lipinski's Rule of Five*. Aturan Lipinski dilakukan untuk memprediksi bioavailabilitas oral suatu senyawa sebagai kandidat obat. Aturan Lipinski menyatakan bahwa donor ikatan hidrogen kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500 Da, log P tidak kurang dari 5 dan nilai luas permukaan polar tidak lebih dari 140 Å² (Duraisamy *et al.*, 2024). Aturan Lipinski dilakukan untuk mengetahui tingkat toksisitas dan karsinogenitas ligan uji, alami dan pembanding. Analisis stabilitas ligan dapat melalui laman <http://www.scfbio-litd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>. Selanjutnya semua ligan yang sesuai dengan aturan Lipinski diuji tingkat toksisitasnya menggunakan *admetSAR* yang dapat diakses melalui laman <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/> (Maharani *et al.*, 2025).

Validasi Penambatan Molekuler

Grid box yang digunakan dalam proses validasi berukuran 40x40x40, *center grid box* x, y, dan z. File reseptor yang sudah dipreparasi selanjutnya divalidasi dengan menambatkan kembali ligan alami ke protein reseptor. Proses ini diulang sebanyak 100 kali (Mir *et al.*, 2022). Validasi bertujuan menentukan keakuratan metode yang digunakan dengan cara melakukan penambatan ligan alami terhadap reseptor. Proses validasi penambatan molekuler dilakukan menggunakan *grid box* dengan dimensi x, y, z masing-masing 40,40,40 dengan koordinat x = -18.7, y = -9.425 dan z = 18.745, serta spasi 0.375 Å. Hasil validasi penambatan molekuler dianggap valid jika nilai *Root Mean Standard Deviation* (RMSD) kurang dari 2 Å (Tripathy, 2019).

Penambatan Molekuler

Aplikasi *Autodock Vina Tools 1.5.7* digunakan untuk melakukan penambatan molekuler. Penentuan *gridbox* dan parameter minimisasi energi dilakukan berdasarkan hasil validasi. Reseptor dan ligan yang telah dipreparasi disimpan dalam satu folder yang sama. Hasilnya berupa dokumen *output* dengan file *dock.dlg* yang berisi data nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan nilai RMSD (Mir *et al.*, 2022).

Visualisasi Interaksi Reseptor-Ligan

Hasil penambatan molekuler yang optimal dilakukan analisis untuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik melalui *Discovery Studio Visualizer 2021*. Visualisasi hasil penambatan molekuler dapat dilakukan dengan menggunakan *Discovery Studio Visualizer 2021* (Mir *et al.*, 2022).

Analisis Hasil Penambatan Molekuler

Hasil analisis yang diperoleh dari penambatan molekuler mencakup beberapa hal. Pertama, dilihat dari energi afinitas dan konstanta inhibisi dari setiap ligan uji. Konstanta inhibisi diperoleh melalui perhitungan energi pengikatan dan *output* dari perangkat lunak *docking*. Selain itu, juga dilihat bagaimana ikatan hidrogen serta interaksi asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor. Selanjutnya hasil tersebut dibandingkan dengan hasil analisis pada pembanding.

Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus epidermidis*

Metode yang digunakan untuk mengetahui aktivitas antibakteri buah *P. macrocarpa* yaitu mikrodilusi cair. Mikrodilusi cair dapat dilakukan untuk menentukan konsentrasi hambat minimum (KHM) dari suatu zat antimikroba terhadap mikroorganisme (Salam *et al.*, 2023). Ekstrak etanol, fraksi etil asetat dan butanol yang diperoleh dari buah mahkota dewa (*P. Macrocarpa*) ditentukan nilai KHM nya terhadap *S. epidermidis* secara duplo dengan metode mikrodilusi. 100 μL media MHB ditambahkan dalam tiap sumuran pada *96-well microplate* lalu ditambahkan 100 μL sampel dengan variasi konsentrasi 8%, 4%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625%. Suspensi bakteri yang telah setara 0.5 Mc Farland, kontrol positif (tetrakislin), dan kontrol media masing-masing sebanyak 100 μL ditambahkan dalam *microplate*. Selanjutnya *microplate* diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, lalu diukur absorbansinya pada 600 nm dengan menggunakan spektrofotometer ELISA. Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan cara menghitung persentase penghambatan. Nilai ini didapatkan dari hasil pengukuran absorbansi (Hendiani *et al.*, 2020).

$$\% \text{ Penghambatan bakteri} = \frac{OD \text{ Kontrol bakteri} - OD \text{ Sampel}}{OD \text{ Kontrol bakteri}} \times 100\%$$

Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) untuk antimikroba ditentukan menggunakan metode dilusi *broth*. Setelah 24 jam inkubasi pada suhu 37°C, volume 0,1 ml diambil dari *microplate* yang tidak terlihat adanya pertumbuhan bakteri, dan diinokulasi dalam media MHA. KBM ditentukan sebagai konsentrasi terendah dari sampel dimana tidak ada koloni yang tumbuh (Assefa *et al.*, 2024).

HASIL

Rendemen Ekstrak dan Fraksi

Rendemen ekstrak etanol 70%, fraksi etil asetat, dan fraksi butanol buah mahkota dewa berturut-turut adalah 32%, 18% dan 11% (Tabel 1.)

Tabel 1. Rendemen ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa (*P. Macrocarpa*) (Rendemen of extract and fraction of *P. macrocarpa* fruits).

Sampel (Sample)	Berat awal (Initial weight) (g)	Berat ekstrak (Extract weight) (g)	Rendemen (Yield) (%)
Buah mahkota dewa (The fruit mahkota dewa)	176	56,9	32
Fraksi etil asetat (Ethyl acetate fraction)	-	50	18
Fraksi butanol (Butanol fraction)	-	50	11

Identifikasi metabolit sekunder: analisis LC-HRMS

Identifikasi metabolit sekunder ekstrak etanol, fraksi etil asetat, dan fraksi butanol buah *P. macrocarpa* dilakukan dengan analisis LC-HRMS (Tabel 2.)

Tabel 2. Metabolit sekunder ekstrak dan fraksi buah *P. macrocarpa* berdasarkan analisis LC-HRMS (Secondary metabolites of extract and fractions of *P. macrocarpa* fruit using LC-HRMS analysis).

Sampel (Sample)	Senyawa (Compound)	Rumus molekul (Molecular formula)	Waktu retensi (Retention time) (menit) (minute)	Berat Molekul (Molecular Weight) (m/z)	Percentase Area Puncak (Percentage of peak area) (%)	Bioaktivitas dan referensi (Bioactivity and Reference)
Ekstrak kasar (Crude extract)	Stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	16,53	412,37	3,9%	Antibakteri kuat terhadap <i>S. aureus</i> (Strong antibacterial against <i>S. aureus</i>) (Khan et al., 2024)
	Naringenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	5,55	272,06	0,22%	Antibakteri kuat terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> (Strong antibacterial against <i>S. aureus</i> and <i>E. coli</i>) (Duda-Madej et al., 2022)
	Glycitin	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	6,74	446,12	0,46%	Antibakteri lemah terhadap <i>S. aureus</i> (Weak antibacterial against <i>S. aureus</i>) (Güzel et al., 2020)
	Corymboside	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	5,09	564,14	0,46%	Antibakteri kuat terhadap <i>S. aureus</i> (Strong antibacterial against <i>S. aureus</i>) (Dallagnol et al., 2022)
	Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	6,27	302,04	0,39%	Antibakteri kuat terhadap <i>P. acnes</i> , <i>S. epidermidis</i> dan <i>S. aureus</i> (Strong antibacterial against <i>P. acnes</i> , <i>S. epidermidis</i> and <i>S. aureus</i>) (Abozeid et al., 2023)

Sampel (<i>Sample</i>)	Senyawa (<i>Compound</i>)	Rumus molekul (<i>Molecular formula</i>)	Waktu retensi (<i>Retention time</i>) (menit) (<i>minute</i>)	Berat Molekul (<i>Molecular Weight</i>) (m/z)	Percentase Area Puncak (<i>Percentage of peak area</i>) (%)	Bioaktivitas dan referensi (<i>Bioactivity and Reference</i>)
Fraksi Etil Asetat (EA) (<i>Ethyl acetate fraction</i>)	Naringenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	5,55	272,06	0,38%	Antibakteri kuat terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> (<i>Strong antibacterial against S. aureus and E. coli</i>) (Duda-Madej <i>et al.</i> , 2022)
	Mahkosida A	C ₂₀ H ₂₂ O ₁₀	4,94	422,12	7,40%	Antibakteri sedang terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> (<i>Moderate antibacterial against S. aureus and E. coli</i>) (Easmin <i>et al.</i> , 2015)
	Mahkosida B	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₁	6,23	464,13	12,52%	Antibakteri sedang terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> (<i>Moderate antibacterial against S. aureus and E. coli</i>) (Susilawati <i>et al.</i> , 2015)
	Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	8,35	270,05	0,36%	Antibakteri sedang terhadap <i>S. aureus</i> (<i>Moderate antibacterial against S. aureus</i>) (Iskakova <i>et al.</i> , 2025)
Fraksi Butanol (<i>butanol fraction</i>)	Mahkosida A	C ₂₀ H ₂₂ O ₁₀	4,94	422,12	3,92%	Antibakteri sedang terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> (<i>Moderate antibacterial against S. aureus and E. coli</i>) (Easmin <i>et al.</i> , 2015)
	Glycitin	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	6,74	446,12	0,26%	Antibakteri lemah terhadap <i>S. aureus</i> (<i>Low antibacterial against S. aureus</i>) (Güzel <i>et al.</i> , 2020)
	Corymboside	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	5,09	564,14	0,44%	Antibakteri kuat terhadap <i>S. aureus</i> (<i>Strong antibacterial against S. aureus</i>) (Dallagnol <i>et al.</i> , 2022)

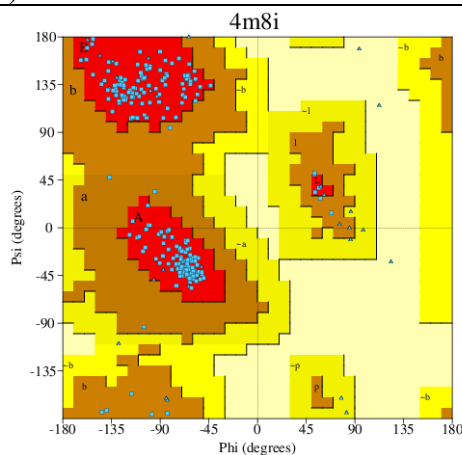
Uji In Silico

Analisis Struktur dan Stabilitas Reseptor

Stabilitas reseptor FtsZ ditentukan melalui Ramachandran plot yang diperoleh dari laman <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/>. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3. dan Gambar 1.

Tabel 3. Hasil analisis Ramachandran plot pada reseptor 4M8I (*Results of Ramachandran plot analysis on the 4M8I receptor*).

Parameter (Parameter)	Jumlah Residu (Residual amount)	Persentase (Percentage) (%)
Area residu paling aktif (<i>Most active residue areas</i>)	250	94.7%
Area residu tambahan yang diizinkan (<i>Additional residue areas allowed</i>)	14	5.3%
Area residu yang dipertimbangkan (<i>Considered residue areas</i>)	0	0%
Area residu yang tidak diperbolehkan (<i>Residue areas not allowed</i>)	0	0%
Jumlah residu non-glycine dan non-proline (<i>Amount of non-glycine and non-proline residues</i>)	264	0%
Total jumlah residu (<i>Total amount of residue</i>)	311	100%



Gambar 1. Plot Ramachandran reseptor 4M8I (*Ramachandran plot 4M8I receptor*).

Analisis Stabilitas dan Toksisitas Ligan

Stabilitas ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji buah *P. macrocarpa* diprediksi dengan mengacu pada aturan Lipinski atau *Lipinski's Rule of Five*. Hasilnya disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil analisis stabilitas ligan buah *Phaleria macrocarpa* dengan aturan Lipinski (*Stability analysis of Phaleria macrocarpa fruit ligands using Lipinski's rule*).

No	Ligan (Ligand)	BM ≤ 500 Da)	HBD (≤ 5)	HBA (≤ 10)	logP (-0.4 - 5)	Refraktivitas molar (Molar refractivity) (<140 Å ²)
1	Apigenin	302	5	7	2.01	74.05
2	Corymboside	564	10	14	-1.9	130
3	Glycitin	446	5	10	0.19	108.43
4	Mahkosida A	422	6	10	-0.48	100.59
5	Mahkosida B	464	5	11	0.08	110.14
6	Naringenin	272	3	5	2.5	70.19
7	Quarcetin	302	5	7	2	74.05
8	Stigmasterol	412	1	1	7.8	128.12
9	Tetrasiklin*	444	7	10	-0.6	109.17
10	Guanosine-5'- diphosphate**	428	0	15	0	0

Keterangan : * = ligan alami, ** = ligan pembanding, berwarna kuning = tidak sesuai aturan Lipinski, berat molekul (BM), *hydrogen bond donor* (HBD), *hydrogen bond acceptor* (HBA), *polar surface area* (PSA), logP (koefisien partisi) (Remarks : * = natural ligand, ** = comparator ligand, yellow = not according to Lipinski's rules, molecular weight (BM), hydrogen bond donor (HBD), hydrogen bond acceptor (HBA), polar surface area (PSA), logP (partition coefficient))

Prediksi karsinogenitas menunjukkan bahwa ligan alami, ligan pembanding maupun ligan uji tidak bersifat karsinogen yang disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Toksisitas dan karsinogenitas ligan buah *P. macrocarpa* (*Toxicity and carcinogenicity of P. macrocarpa fruit ligands*).

No	Ligan (Ligand)	Parameter Toksisitas (Toxicity Parameters)			
		Toksisitas Oral Akut (Acute Oral Toxicity)		Karsinogenitas (Carcinogenicity)	
		Skor (Score)	Kategori (Category)	Skor (Score)	Kategori (Category)
1	Apigenin	0.7012	III	0.6044	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
2	Corymboside	0.4064	III	0.9447	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
3	Glycitin	0.6624	III	0.9645	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
4	Mahkosida A	0.7844	III	0.9666	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
5	Mahkosida B	0.7647	III	0.9651	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
6	Naringenin	0.3682	II	0.9364	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
7	Quarcetin	0.7348	II	0.9450	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
8	Stigmasterol	0.4287	I	0.9182	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
9	Tetrasiklin	0.7834	III	0.9314	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)
10	Guanosine-5'- Diphosphate	0.5337	III	0.9059	non karsinogen (<i>non-carcinogenic</i>)

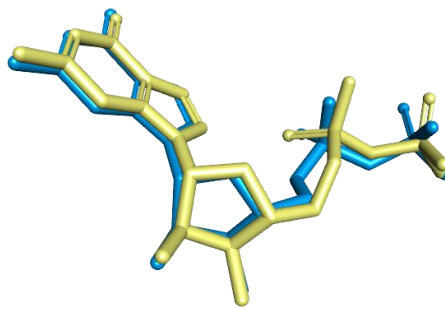
Keterangan: I = sangat toksik, II = toksik sedang, III = toksik ringan (*Description: I = highly toxic, II = moderately toxic, III = mildly toxic*).

Validasi Penambatan Molekuler

Hasil validasi penambatan molekuler disajikan pada Tabel 6. dan Gambar 2.

Tabel 6. Penambatan molekuler ligan alami terhadap reseptor FtsZ (*Natural ligand molecular docking to the FtsZ receptor*).

Ligan (<i>ligand</i>)	Energi Afinitas (<i>Affinity Energy</i>) (ΔG) (kcal/mol) (<i>Kcal/mol</i>)	RMSD	Konstanta Inhibisi (Ki) (<i>Constant Inhibitions</i>)
Guanosine-5'-diphosphate (ligan alami)	-9.93±00	0.82±00	52.61 ±00



Gambar 2. Penambatan molekuler ligan alami sebelum (biru) dan setelah *redocking* (kuning) (*Natural ligand before (blue) and after redocking (yellow)*).

Penambatan Molekuler

Hasil penambatan molekuler antara reseptor FtsZ dengan ligan alami, ligan pembanding dan ligan uji disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Penambatan molekuler ligan terhadap reseptor FtsZ (*Molecular docking of ligands to the FtsZ receptor*).

No	Ligan (<i>ligand</i>)	Energi Afinitas (<i>Affinity Energy</i>) (ΔG) (kcal/mol) (<i>Kcal/mol</i>)	Konstanta Inhibisi (Ki) (<i>Constant Inhibitions</i>)
1	Guanosine-5' Diphosphate (ligan alami)	-9.93	52.61 nM
2	Apigenin	-8.78	369.64 nM
3	Corymboside	-9.73	73.97 nM
4	Glycitin	-9.60	91.99 nM
5	Mahkosida A	-8.40	695.71 nM
6	Mahkosida B	-9.47	114.66 nM
7	Naringenin	-8.44	649.35 nM
8	Quarcetin	-8.73	396.23 nM
9	Stigmasterol	-9.08	221.37 nM
10	Tetrasiklin (ligan pembanding/ <i>comparative ligand</i>)	-7.20	5.27 μ M

Analisis Interaksi Reseptor-Ligan

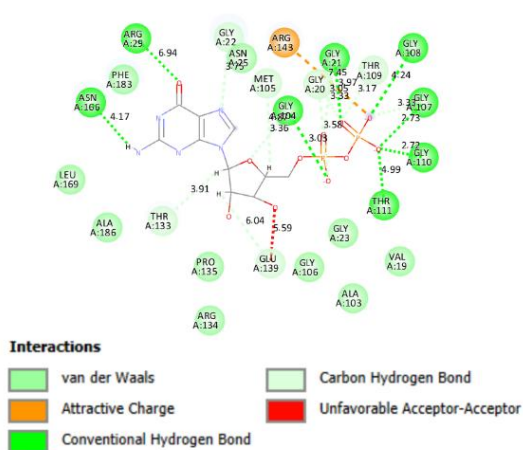
Hasil ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Interaksi ligan buah *P. macrocarpa* terhadap reseptor FtsZ (*Interaction between P. macrocarpa fruit ligands and the FtsZ receptor*).

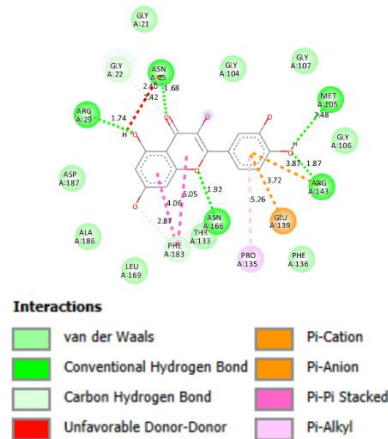
No	Ligan (Ligand)	Kategori (Category)	Tipe Ikatan (Bonding type)	Residu Asam Amino yang Berikatan (Bonded Amino Acid Residues)
1	Guanosine-5' -Diphosphate (ligan alami)	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	ASN166, ARG29, GLY104, GLY21, GLY108, GLY107, GLY110, THR111
			Karbon (Carbon)	GLY22, MET105, GLY104, GLY20, THR109, GLY107, GLU139, THR133, ARG143
2	Apigenin	Elektrostatik (Electrostatic) Hidrogen (hydrogen)	Atraktif (Attractive) Kovensional (Covensional)	ASN25, ARG29, MET105, ARG143, ASN166
			Karbon (Carbon)	GLY22, PHE183
		Hidrofobik (Hydrophobic) Elektrostatik (Electrostatic)	Pi-Alkyl Pi-Pi Stacked Pi-Anion	PRO135 PHE183 GLU139
3	Corymboside	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	GLY22, GLY104, GLY108, ASN25, THR109
			Karbon (Carbon)	GLY22, ALA103, VAL19, GLY104, GLY20, GLY107, GLY21
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Amide	
4	Glycitin	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	PHE183, ASN166, ARG143, GLY107, ALA73
			Karbon (Carbon)	MET105, GLU139, GLY20, THR109
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Alkyl Pi-Pi Stacked	ALA186, PRO135 PHE183
5	Mahkosida A	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	GLY21, ARG29
			Karbon (Carbon)	GLY104, ASN166, THR133
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Alkyl	PHE138, PHE136
		Elektrostatik (Electrostatic)	Pi-Anion	GLU139
6	Mahkosida B	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	ASN166, ARG143, GLU139, GLY22, GLY23, MET105
			Karbon (Carbon)	GLY22, GLY20, MET105, GLY106

No	Ligan (Ligand)	Kategori (Category)	Tipe Ikatan (Bonding type)	Residu Asam Amino yang Berikatan (Bonded Amino Acid Residues)
7	Naringenin	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	ASN166, GLU139, ASN25, ARG29
			Karbon (Carbon)	GLY106
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Alkyl	PRO135
		Elektrostatik (Electrostatic)	Pi-Pi Stacked Pi-Anion	PHE183 GLU139
8	Quarcetin	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	ARG143, MET105, GLY104, ASN166, ARG29, ASN25
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Alkyl	PRO135
9	Stigmasterol	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	PHE183 ALA71, THR109
		Hidrofobik (Hydrophobic)	Pi-Alkyl	PHE183
10	Tetrasiklin (ligan pembanding/ comparative ligand)	Hidrogen (hydrogen)	Kovensional (Covensional)	ALA73, ARG143, GLY107, GLU139
			Karbon (Carbon)	THR133, GLY106, GLY20, GLY104

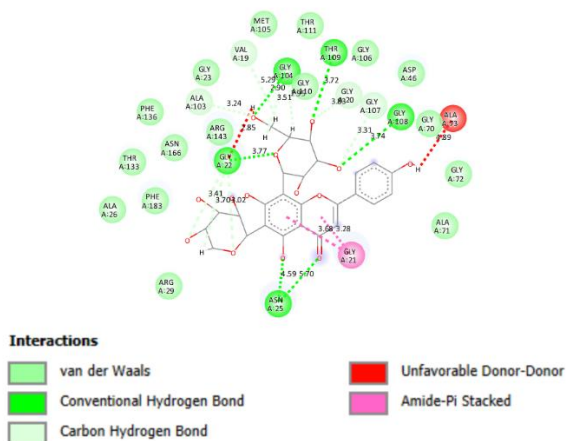
Keterangan: warna kuning = sisi aktif (*Description: yellow color = active side*).



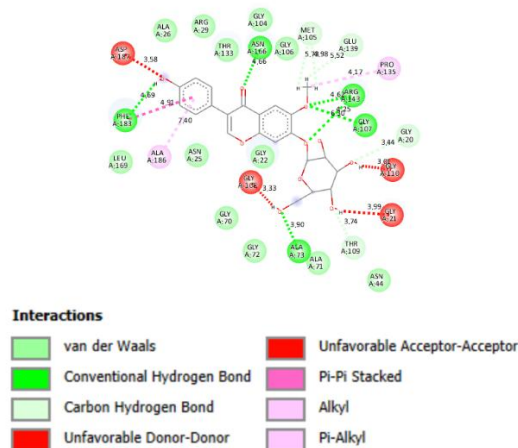
Guanosine-5'-Diphosphate (ligan alami)



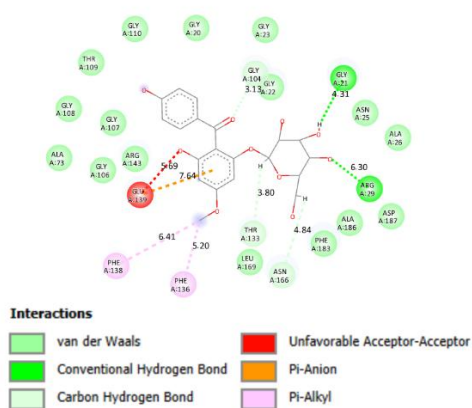
Apigenin



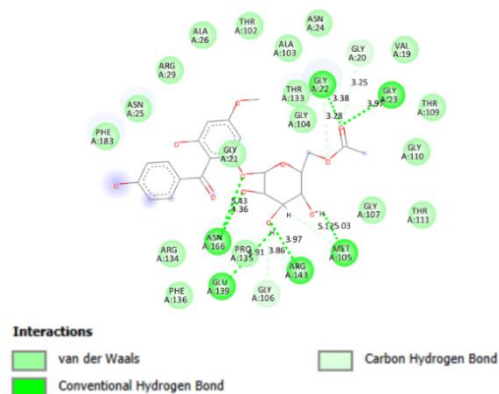
Corymboside



Glycitin

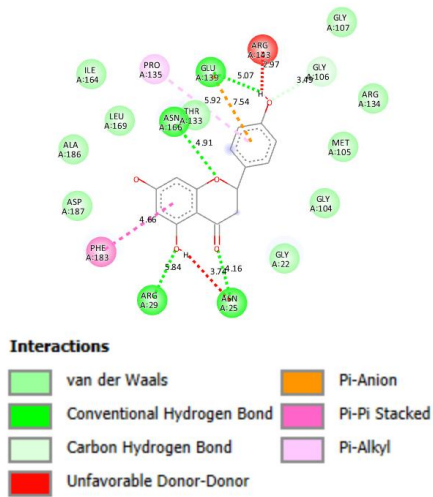


Mahkosida A

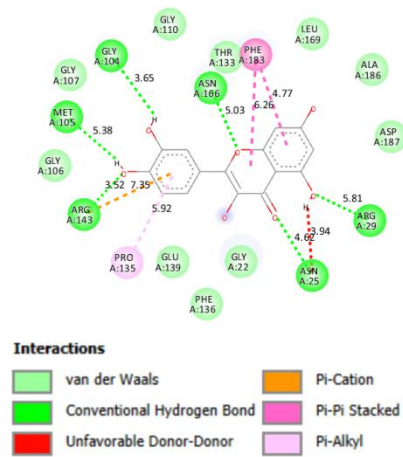


Mahkosida B

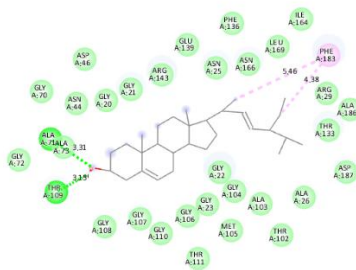
Gambar 3. Visualisasi interaksi asam amino antara ligan alami, ligan uji dan ligan pembanding dengan reseptor (*Visualization of amino acid interactions between natural ligands, test ligands, and comparative ligands with receptors*).



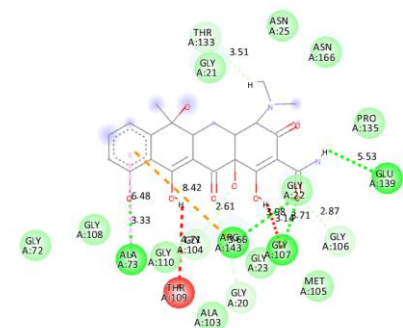
Naringenin



Quercetin



Stigmasterol



Tetrasiklin (ligan pembeding)

Gambar 3. Lanjutan (continued).

Aktivitas Antibakteri

Persentase penghambatan ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa terhadap *Staphylococcus epidermidis* dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Persentase penghambatan ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Inhibitory percentage of extracts and fractions of *Phaleria macrocarpa* fruit).

Sampel (Sample)	Persentase penghambatan antibakteri <i>S. epidermidis</i> pada konsentrasi sampel (Percentage of antibacterial inhibition of <i>S. epidermidis</i> at sample concentrations) (%)							
	8%	4%	2%	1%	0,50%	0,25%	0,125%	0,0625%
	EK	102,93±0,36	103,94±0,57	98,67±0,48	99,4±0,42	96,88±0,13	96,04±0,93	82,25±0,50
F.EA	72,1±1,14	140,71±1,75	118,7±2,8	95,73±0,92	81,58±0,78	66,76±0,28	49,28±0,34	20,03±1,00
F.BuOH	89,69±0,95	95,62±0,72	118,56±1,27	131,27±1,57	100±1,4	80,16±1,54	61,1±3,93	68,92±0,11
KP	92,42±0,57	93,48±0,22	94,92±0,08	93,23±0,40	90,52±0,39	92,68±0,62	92,57±1,17	92,53±0,86

Keterangan : EK = Ekstrak kasar, F.EA = Fraksi etil asetat, F.BuOH = Fraksi butanol, KP = Kontrol positif (tetrasiklin)
(Description : EK = Coarse extract, F.EA = ethyl acetate fraction, F.BuOH = butanol fraction, KP = Positive control (tetracycline)).

Hasil penentuan nilai konsentrasi bunuh minimum (KBM) dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Konsentrasi bunuh minimum (KBM) ekstrak dan fraksi buah mahkota dewa (*P. macrocarpa*) terhadap *S. epidermidis* (Minimum bactericidal concentration (MBC) results of *P. macrocarpa* fruit extracts and fractions against *S. epidermidis*).

Sampel (Sample)	Konsentrasi (Concentration)	Pertumbuhan Koloni (Colony growth)	Keterangan (Remark)
Ekstrak kasar (crude extract)	8%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	4%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	2%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	1%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	0,50%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	0,25%	1 koloni (colony)	Tumbuh koloni (colony growing)
Fraksi etil asetat (Ethyl acetate fraction)	8%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	4%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	2%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	1%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	0,50%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
Fraksi butanol (Butanol fraction)	8%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	4%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	2%	0	Tidak tumbuh (Not growing)
	1%	0	Tidak tumbuh (Not growing)

PEMBAHASAN

Rendemen Ekstrak dan Fraksi Buah Mahkota Dewa

Proses ekstraksi mampu melunakkan sel tanaman dan melepaskan senyawa bioaktif dari sel (Idris & Nadzir, 2021). Hasil ekstraksi buah mahkota dewa menghasilkan nilai rendemen sebesar 32%. Rendemen ekstrak adalah banyaknya senyawa aktif yang berhasil diekstraksi dari suatu sampel. Penelitian yang dilakukan Eff *et al.* (2022) melaporkan bahwa ekstrak buah mahkota dewa menghasilkan nilai rendemen 29.58% yang dimaserasi menggunakan etanol 70%. Rendemen yang dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% menghasilkan nilai rendemen 10,74% (Hasim *et al.*, 2020) dan 11.71% (Agung *et al.*, 2019). Etanol 70% sebagai pelarut polar mampu mengekstraksi senyawa yang bersifat polar maupun non polar. Perbedaan nilai rendemen dipengaruhi oleh metode ekstraksi, jenis pelarut, dan waktu ekstraksi. Beberapa senyawa yang terekstraksi seperti flavonoid, tanin, fenolik (Kumar *et al.*, 2023).

Proses fraksinasi dengan pelarut etil asetat dan butanol menghasilkan nilai rendemen berturut turut 18% dan 11%. Metode fraksinasi yang digunakan yaitu fraksinasi cair-cair. Prinsipnya memanfaatkan perbedaan kelarutan senyawa dalam pelarut yang berbeda, berdasarkan "*like dissolves like*" yaitu pelarut cenderung melarutkan zat dengan tingkat kepolaran yang serupa. Pelarut etil asetat mampu menarik flavonoid, tanin, dan saponin (semi polar), sementara butanol menarik senyawa yang lebih polar seperti glikosida atau polifenol (Sogandi *et al.*, 2019). Hasil fraksinasi etil asetat memiliki nilai rendemen yang lebih tinggi dari fraksi butanol, sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa yang terkandung dalam buah mahkota dewa dominan semipolar.

Analisis Fitokimia

Senyawa kimia yang teridentifikasi dari ekstrak etanol buah *P. macrocarpa* diantaranya stigmasterol, naringenin, corymboside, glycitin, dan quercetin. Senyawa kimia yang teridentifikasi dari fraksi etil asetat buah *P. macrocarpa* diantaranya naringenin, mahkosida A, mahkosida B, dan apigenin. Senyawa kimia yang teridentifikasi dari fraksi butanol buah *Phaleria macrocarpa* diantaranya mahkosida A, glycitin, dan corymboside. Beberapa penelitian telah melaporkan keberadaan senyawa-senyawa tersebut pada buah *P. Macrocarpa*. Kadar senyawa yang sangat rendah menyebabkan molekul tersebut tidak terdeteksi karena berada di bawah Limit of Detection (LOD) instrumen analisis fitokimia yang digunakan (Hendra *et al.*, 2011; Nur *et al.*, 2014; Alara *et al.*, 2016; Mamatha *et al.*, 2020; Ahmad *et al.*, 2023; Agustina *et al.*, 2024; Kalusalingam *et al.*, 2024)

Uji *In Silico*

Analisis Struktur dan Stabilitas Reseptor

Stabilitas reseptor FtsZ diketahui melalui Ramachandran plot yang diperoleh dari website <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/>. Jumlah residu yang berada pada area paling aktif yaitu 250 (94,7%), area tambahan yang diizinkan yaitu 14 (5,3%), tidak terdapat residu pada area yang dipertimbangkan dan area yang tidak diperbolehkan. Banyaknya residu non glisin yang berada di wilayah yang paling disukai (*most favoured region*) lebih dari 50%, sementara di wilayah yang tidak diperbolehkan (*disallowed region*) kurang dari 15% menunjukkan kualitas struktur protein yang baik. Semakin banyak residu pada area yang disukai dan semakin kecil yang berada di area tidak diperbolehkan, maka struktur protein dinyatakan valid dan akurat (Puspita *et al.*, 2022). Struktur protein FtsZ termasuk memiliki kualitas yang baik karena memiliki residu asam amino pada area yang aktif sebanyak 250 residu atau 94.7% dan residu asam amino pada area terlarang 0%.

Analisis Stabilitas dan Toksisitas Ligan

Berdasarkan Tabel 6. guanosine-5'-diphosphate (ligan alami), tetrasiklin (ligan pembanding), apigenin, glycitin, mahkosida A, mahkosida B, naringenin, quercetin, dan stigmasterol memenuhi aturan lipinski. Namun, ligan uji corymboside tidak memenuhi aturan lipinski.

Analisis toksisitas ligan adalah langkah penting dalam pengembangan obat yang bertujuan menilai potensi efek berbahaya dari suatu senyawa obat (Banerjee *et al.*, 2024). Parameter yang

digunakan yaitu toksisitas oral akut dan tingkat karsinogen. Uji toksisitas oral akut digunakan untuk mengukur sifat toksik suatu senyawa setelah dosis tunggal atau berulang (dalam 24 jam) dari senyawa tersebut. Penilaian hasil pengujian ini dilakukan dengan mengacu pada pedoman GHS (*Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures*), yang telah ditetapkan dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Klasifikasi toksisitas ini ditentukan oleh nilai LD50, yang merepresentasikan dosis mematikan bagi 50% subjek uji. Kategori toksisitas berdasarkan LD50 yaitu kategori 1 ($LD50 < 5 \text{ mg/kg}$) sangat toksik dan menyebabkan kematian jika tertelan, kategori 2 ($5 \text{ mg/kg} < LD50 < 50 \text{ mg/kg}$) cukup toksik dan menyebabkan kematian jika tertelan, kategori 3 ($50 \text{ mg/kg} < LD50 < 300 \text{ mg/kg}$) beracun jika tertelan, kategori 4 ($300 \text{ mg.kg} < LD50 \leq 2000 \text{ mg/kg}$) berbahaya jika tertelan, kategori 5 ($2000 \text{ mg} < LD50 \leq 5000 \text{ mg}$) toksisitas rendah, kategori 6 ($LD50 > 5000 \text{ mg/kg}$) tidak beracun. (Vemula *et al.*, 2023). Karsinogenitas adalah sifat suatu zat yang dapat menyebabkan kanker (Baihaqi *et al.*, 2022). Klasifikasi senyawa ini ditetapkan oleh *International Agency of Research on Cancer (IARC)* dalam empat kelompok, golongan I untuk senyawa yang telah terbukti karsinogenik pada manusia, golongan II untuk senyawa yang kemungkinan bersifat karsinogenik, golongan III bagi senyawa yang belum dapat diklasifikasikan atau sulit ditentukan tingkat karsinogennya, dan golongan IV untuk senyawa yang bersifat tidak karsinogen (Fakhruri *et al.*, 2021). Berdasarkan pengujian *in silico* dapat diprediksi bahwa ligan uji apigenin, corymboside, glycitin, mahkosida A, mahkosida B termasuk dalam toksisitas oral kategori III, naringenin dan quercetin termasuk dalam kategori II, stigmasterol termasuk dalam kategori I, serta semua ligan uji bersifat non karsinogen. Tingkat toksisitas oral tersebut tidak aman dikonsumsi pada konsentrasi tertentu.

Validasi Metode dan Penambatan Molekuler

Hasil validasi menunjukkan posisi terbaik untuk ligan alami terhadap FtsZ tidak jauh berbeda dari sebelum dilakukan penambatan molekuler. Nilai RMSD yang diperoleh dari hasil validasi penambatan molekuler disajikan pada tabel 8. Hasilnya berada pada rentang 0,82 – 1,02 yang menandakan kurang dari 2 Å sehingga metode yang digunakan dinyatakan valid.

Penambatan molekuler secara *site-specific docking* dilakukan antara reseptor FtsZ dengan ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji. Penelitian ini menerapkan *blind docking* yang mengacu pada penambatan ligan ke seluruh permukaan reseptor tanpa mengetahui sisi aktif dari reseptor yang dapat berikatan dengan asam amino (Ugurlu *et al.*, 2024). Parameter yang perlu diperhatikan untuk mengetahui kekuatan energi pengikatan dapat dilihat melalui energi pengikatan dan konstanta inhibisi. Semua ligan uji memiliki energi pengikatan berada pada rentang -8,40 sampai -9,73 yang menunjukkan bahwa nilainya lebih rendah dari tetrasiklin (-7,2) sebagai kontrol positif. Corymboside menghasilkan nilai energi pengikatan yang paling tinggi (-9,72) diantara ligan uji lainnya. Meskipun demikian, ligan uji lainnya yang menghasilkan energi pengikatan lebih tinggi dibandingkan dengan antibiotik tetrasiklin juga berpotensi sebagai agen antijerawat. Energi pengikatan merepresentasikan interaksi antara ligan dan reseptor yang nilainya semakin negatif menunjukkan ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil. Indikator penghambatan ligan terhadap reseptor atau perannya sebagai inhibitor juga dapat ditentukan melalui konstanta inhibisi. Nilai konstanta inhibisi yang semakin rendah menandakan bahwa ligan tersebut memiliki potensi sebagai inhibitor (Spasov, 2024). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa seluruh ligan uji memiliki kesamaan residu asam amino dengan ligan alami (Guanosine-5'-Diphosphate), yang mengindikasikan potensi mereka dalam menempati sisi aktif reseptor FtsZ. Berdasarkan kemiripan interaksi, corymboside menunjukkan kesamaan tertinggi (7 residu), disusul oleh glycitin, mahkosida A, mahkosida B, dan kontrol pembanding tetrasiklin (masing-masing 6 residu). Interaksi yang terbentuk antara ligan alami, pembanding dan uji terhadap reseptor FtsZ diantaranya ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik. Hasil interaksi antara ligan uji dan reseptor pada Tabel 8. menunjukkan bahwa corymboside sebagai ligan uji menghasilkan ikatan hidrogen terbanyak memiliki kesamaan interaksi dengan Guanosine-5' Diphosphate (ligan alami) pada 7 residu asam amino yang sama. Tujuh residu tersebut adalah GLY22, GLY104, GLY108, THR109, GLY20, GLY107 yang membentuk ikatan hidrogen, dan GLY21 membentuk ikatan hidrofobik Penelitian yang dilakukan Darusman&Fakih (2020)

menunjukkan bahwa sisi aktif dari reseptor FtsZ diantaranya Gly21, Gly22, Arg29, Met105, Gly108, Thr109, Gly110, Thr133, Asn166, Phe183. Berdasarkan hal tersebut terdapat kesamaan asam amino yang terlibat dalam *binding site* penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya. Ikatan hidrogen berperan penting dalam stabilitas kompleks ligan dan reseptor. Ikatan hidrogen yang semakin kuat berkorelasi dengan peningkatan afinitas pengikatan (Malik & Guo, 2022). Ikatan hidrofobik terjadi antara ligan dan reseptor pada daerah non polar yang berkontribusi pada stabilitas ligan dengan menghindari interaksi residu non polar dengan molekul air (Azmi *et al.*, 2025). Interaksi elektrostatik berperan menjaga stabilitas ligan saat berikatan dengan reseptor. (Naufa *et al.*, 2022). Ikatan-ikatan ini dapat menstabilkan corymboside di sisi aktif protein, sehingga mampu menghambat aktivitas protein FtsZ (Vaidyanathan *et al.*, 2023). Terganggunya aktivitas protein FtsZ yang berperan dalam proses pembelahan sel dapat menurunkan kelangsungan hidup *S. epidermidis*, yang pada akhirnya berkontribusi pada efek antijerawat. Hal ini didukung oleh penelitian Kusuma *et al.* (2019) bahwa FtsZ merupakan protein yang berperan penting pada proses pembelahan sel bakteri. Protein ini berpolimerisasi membentuk cincin Z yang muncul di lokasi calon pembelahan sel sehingga penurunan aktivitas FtsZ dapat mengganggu pembelahan sel bakteri.

Aktivitas Antibakteri

Ekstrak kasar dan fraksi buah *P. macrocarpa* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. epidermidis* pada berbagai variasi konsentrasi. Berdasarkan Tabel 11 konsentrasi hambat minimum ekstrak kasar buah *P. macrocarpa* yaitu 0,25% dengan nilai penghambatan sebesar 96%. Konsentrasi hambat minimum fraksi etil asetat buah *P. macrocarpa* yaitu 1% dengan nilai penghambatan sebesar 95%. Konsentrasi hambat minimum fraksi butanol buah *P. macrocarpa* yaitu 0,5% dengan nilai penghambatan sebesar 100%. Nilai persentase penghambatan dapat ditentukan berdasarkan nilai konsentrasi terkecil yang mampu menghambat lebih dari 90% (Cosentino *et al.*, 1999)(Hudaya *et al.*, 2014)(Akinduti *et al.*, 2019)(Hendiani *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh (Farhamzah&Khofifah, 2022), konsentrasi 8,25% dari ekstrak etanol buah mahkota dewa mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. epidermidis* dengan nilai penghambatan sebesar 13,72 mm. Kusuma *et al.* (2019) juga melaporkan bahwa pada konsentrasi 0.781% ekstrak buah mahkota dewa mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus*.

Nilai KBM (Tabel 12) ekstrak kasar, fraksi etil asetat, dan fraksi butanol adalah 0,25%, 1%, dan 0,5% karena pada konsentrasi tersebut tidak terdapat pertumbuhan bakteri. Konsentrasi bunuh minimum (KBM) adalah konsentrasi terendah suatu agen antimikroba yang dapat membunuh 99,9% bakteri yang diuji (Duraisamy *et al.*, 2024). Konsentrasi terkecil sampel yang menghasilkan <10 koloni dianggap sebagai nilai KBM (Mogana *et al.*, 2020) Nilai KBM dari ekstrak maupun fraksi buah mahkota dewa lebih tinggi dibandingkan nilai KHM. Oleh karena itu, konsentrasi yang lebih tinggi dibutuhkan untuk membunuh seluruh bakteri. Pernyataan ini didukung oleh studi-studi lain yang menunjukkan bahwa nilai KBM dapat sama atau lebih tinggi dari KHM(Maiti *et al.*, 2020).

Aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab jerawat pada ekstrak dan fraksi buah *P. macrocarpa* berasal dari kandungan senyawa aktif di dalamnya. Komponen aktif berupa flavonoid bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri pada *P. macrocarpa* (Kalusalingam *et al.*, 2024). Aktivitas yang ditunjukkan oleh senyawa bioaktif *Phaleria macrocarpa* terhadap berbagai bakteri Gram positif mengindikasikan potensi dalam melawan bakteri sejenis, seperti *S. epidermidis*, yang merupakan salah satu penyebab utama jerawat. Ekstrak etanol buah *P. macrocarpa* mengandung stigmasterol, naringenin, corymboside, glycitin, dan quercetin yang pernah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri, baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, MRSA (Bakrim *et al.*, 2022) (Duda-Madej *et al.*, 2022). Keberadaan naringenin dan quercetin dalam buah *P. macrocarpa* berkontribusi pada aktivitas antimikroba melalui penurunan fungsi membran sitoplasma, penghambatan sintesis asam nukleat, terganggunya proses metabolisme energi (Hendra *et al.*, 2011) dan mencegah pembentukan septum selama proses pembelahan sel (Damsud *et al.*, 2025). Naringenin mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dengan mengganggu replikasi DNA, membran sel, fungsi enzim, mengurangi pembentukan biofilm, dan produksi toksin

(Duda-Madej *et al.*, 2022) (Mandal & Domb, 2024). Ekstrak buah *P. macrocarpa* menunjukkan kemampuan kuat dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. epidermidis*, dengan daya hambat sebesar 13,72 mm (Farhamzah & Khofifah, 2022). Penelitian Mu *et al.* (2021) mengonfirmasi bahwa quercetin berperan sebagai agen antibakteri terhadap *S. epidermidis* dengan menghambat pembentukan biofilm pada konsentrasi 500 ppm, menurunkan hidrofobisitas permukaan sel. Fraksi etil asetat buah *P. macrocarpa* mengandung naringenin, mahkosida A, mahkosida B, dan apigenin juga memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* (Morimoto *et al.*, 2023). Keberadaan senyawa-senyawa bioaktif pada ekstrak dan fraksi buah *P. macrocarpa* diprediksi sebagai agen antibakteri yang berperan dalam memerangi bakteri penyebab jerawat.

KESIMPULAN

Identifikasi fitokimia ekstrak kasar, fraksi etil asetat dan butanol *P. macrocarpa* mengonfirmasi keberadaan flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan fenol. Berdasarkan analisis LC-HRMS diperoleh 8 senyawa bioaktif diantaranya apigenin, corymboside, glycitin, mahkosida A, mahkosida B, naringenin, quercetin, stigmasterol yang berpotensi sebagai agen antibakteri terhadap bakteri *S. epidermidis* sebagai salah satu bakteri penyebab jerawat. Hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa ligan uji corymboside pada ekstrak kasar *P. macrocarpa* berpotensi menjadi kandidat obat anti jerawat karena menghasilkan energi pengikatan paling baik yaitu -9.73 dan lebih tinggi dari ligan pembanding tetrasiklin dengan nilai -7.20 sebagai obat anti jerawat. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak etanol, fraksi etil asetat, dan butanol buah *P. macrocarpa* mampu menghambat *S. epidermidis* sebagai salah satu bakteri penyebab jerawat pada konsentrasi hambat minimum 0,25%, 1%, 0,5% dan konsentrasi bunuh minimum 0,25%, 1%, dan 0,5%. Ekstrak kasar menghasilkan konsentrasi paling efektif dalam menghambat *S. epidermidis* yaitu 0,25%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) yang telah memfasilitasi penelitian ini. Selain itu, terima kasih kepada dosen pembimbing yang senantiasa memberikan dukungan, motivasi, dan bimbingan selama pelaksanaan penelitian.

KONTRIBUSI PENULIS

SM: mengumpulkan data penelitian, membuat draf artikel, merevisi naskah akhir; HPK: merevisi naskah akhir; MA: penyusunan proposal, akuisisi data penelitian, metodologi dan merevisi naskah akhir.

REFERENSI

- Abdelmula, W. I. Y., Gorish, B. M. T., Sethupathy, S., Zijing, Z., Altayeb, H. N., & Zhu, D. 2025. Green Synthesis of Polyphenol-Grafted Lignin Nanoparticles and Their Application as Sustainable Anti-Acne, Antioxidant, and UV-Blocking Agents. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 245, p.114309. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114309>.
- Abozeid, D., Fawzy, G., Issa, M., Abdeltawab, N., & Soliman, F. 2023. Medicinal Plants and their Constituents in the Treatment of Acne vulgaris. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(2), pp.1–24. <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.189>.
- Agustina, I., Lay, C. S., Hertiani, T., Astuti, P., Farmasi, M. I., Farmasi, F., Mada, U. G., Farmasi, D. B., Farmasi, F., & Mada, U. G. 2024. Review: Potensi Metabolit Sekunder dari *Phaleria macrocarpa* dan Fungi Endofitnya sebagai Antikanker. *Majalah Farmaseutik*, 20(1), pp.79–86.
- Asnawi, A., Febrina, E., Aligita, W., Aman, L. O., & Razi, F. 2024. Molecular Docking and Molecular Dynamics Study of 3-Hydroxybutyrate with Polymers for Diabetic Ketoacidosis-Targeted Molecularly Imprinted Polymers. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 12(5), pp.822–836.
- Assefa, T., Tesse, H., Ramachandran, V. P., Guta, L., Demissie, T. B., Ombito, J. O., Eswaramoorthy, R., & Melaku, Y. 2024. In Silico Molecular Docking Analysis, Cytotoxicity,

- and Antibacterial Activities of Constituents of Fruits of *Cucumis dipsaceus*. *ACS Omega*, 9(1), pp.1945–1955. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08866>.
- Azmi, M. B., Kumari, S., Aquil, S., & Nizami, U. 2025. KIFC1 Inhibition: Exploring the Potential of Propolis-Derived Small Molecules for Targeting Cancer Progression Through In Silico Analysis. *PLoS One*, 20(6), p.e0324678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324678>.
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. 2024. ProTox 3.0: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52, pp.513–520.
- Damsud, T., Sujarit, C., & Phuwapraisirisan, P. 2025. Photoprotective Effect, Antiacne-Causing Bacterial Activity and Inhibitory Effect Against Tyrosinase, Elastase and Hyaluronidase in Extracts of Trang peppercorn (*Piper nigrum*). *Natural Resources for Human Health*, 5(1), pp.90–98.
- Duda-Madej, A., Stecko, J., Sobieraj, J., Szymańska, N., & Kozłowska, J. 2022. Naringenin and Its Derivatives—Health-Promoting Phytobiotic against Resistant Bacteria and Fungi in Humans. *Antibiotics*, 11(11), p.1628. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111628>.
- Duraisamy, S., Doss, A., Backiam, S., Raju, A., Ranjith, S., Kumarasamy, A., & Balakrishnan, S. 2024. In Silico and In Vitro Analysis of Bioactive Compounds Extracted from *Ocimum basilicum* Against Vancomycin-Resistant Enterococci. *Chemical Physics Impact*, 8, p.100499. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100499>.
- Farhamzah., & Khofifah. 2022. Formulasi Deodoran Roll on Ekstrak Metanol Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) dan Uji Efektivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Pharmacopolium*, 5(3), pp.241-250.
- Fournière, M., Latire, T., Souak, D., Feuilloley, M. G. J., & Bedoux, G. 2020. *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and The Influence of Cosmetics. *Microorganisms*, 8(11), pp.1–31. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752>.
- Hendiani, I., Susanto, A., Carolina, D. N., Ibrahim, R., & Balatif, F. F. 2020. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) of Mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) Rind Extract Against Aggregatibacter Actinomycetemcomitans. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 32(2), pp.131–135. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol32no2.27366>.
- Hendra, R., Ahmad, S., Sukari, A., & Shukor, M. Y. 2011. Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruit. *International Journal of Molecular*, 12, pp.3422–3431. <https://doi.org/10.3390/ijms12063422>.
- Kalusalingam, A., Kamal, K., Khan, A., Menon, B., Tan, C. S., Narayanan, V., Kumar, S., Goh, K. W., Lee, K. S., Chew, J., & Ming, L. C. 2024. *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. in Ethnopharmacology: Pharmacognosy, Safety, and Drug Development Perspectives. *Progress in Microbes and Molecular Biology*, 7(1), pp.1–30. <https://doi.org/10.36877/pmmb.a0000452>.
- Kumar, A., Nirmal, P., Kumar, M., Jose, A., Tomer, V., Oz, E., Proestos, C., Zeng, M., Elobeid, T., Sneha, V., & Oz, F. 2023. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules*, 28(2), pp.1–41. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>.
- Luthfiyana, N., Ratrinia, P. W., Rhoinahda, I., Hidayat, T., & Wati, D. M. (2024). The Antibacterial Effects of Chitosan Nanoparticles from *Scylla* Sp. on Acne-Related Bacteria: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *BIO Web of Conferences*, 136, pp.1–12. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202413602003>.
- Maharani, Maharani; Sutrisno, Sutrisno; Wiyasa 1 Wayan Arsana; Winarsih, Sri; Soeharto, S. 2025. Molecular Docking of Flavonoids from *Phaleria macrocarpa* on the NF- κ B p65, VEGFR2, Ki67, COX-2, and CXCR4 Pathways in Endometriosis. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 13(2), pp.527–537.
- Makangara, J. J., Mshandete, A. M., Mbega, E. R., Nyika, J. R., Mbago, F., Ndilanha, E. G., Nyika, R. J., & Nyika, J. J. 2024. Review on the Secondary Metabolites, Biological Properties, and Ethnomedicinal Uses of The Component Species of the Buheri Wa Afya Formula Used To

- Treat COVID-19 in Tanzania. *Phytomedicine Plus*, 4(1), p.100508. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100508>.
- Mir, W. R., Bhat, B. A., Rather, M. A., Muzamil, S., Almilaibary, A., Alkhanani, M., & Mir, M. A. 2022. Molecular Docking Analysis and Evaluation of the Antimicrobial Properties of the Constituents of *Geranium wallichianum* D. Don ex Sweet from Kashmir Himalaya. *Scientific Reports*, 12(1), pp.1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16102-9>.
- Mu, Y., Zeng, H., & Chen, W. 2021. Quercetin Inhibits Biofilm Formation by Decreasing the Production of EPS and Altering the Composition of EPS in *Staphylococcus epidermidis* Bacterial Strains and Growth Conditions. *Front. Microbiol.*, 12(March), pp.1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631058>.
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. 2022. Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 10(1), pp.584–596.
- Rambey, R., Nelasufa, F., Athoriez, A. P. M., Solihin, Rahmawaty, Susilowati, A., & Afifuddin, Y. 2024. Ethnobotanical Study of Medicinal Plants by Indigenous Community of Aek Guo Village, Mandailing Natal District, Indonesia. *Biodiversitas*, 25(3), pp.1046–1056. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d250318>.
- Sambi, A. I., Saputra, B. W., & Setiawati, A. 2024. Exploring the Anti-Acne Potential of *Muntingia calabura* L Leaves Against *Staphylococcus epidermidis*: In Vitro and In Silico Perspective. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 13(2), pp.240–248. <https://doi.org/10.34172/jhp.2024.48170>.
- Setiyono, D., Mulya Prayoga, D., Budi Kusuma, H., & Febrina, D. 2023. Evaluation Anti-Acne Gel Combination of Ethanol Extract of Cayenne Pepper (*Capsicum frutescens* L.) and Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 21(1), pp.107–114.
- Spasov, D. S. 2024. Binding Affinity Determination in Drug Design: Insights from Lock and Key, Induced Fit, Conformational Selection, and Inhibitor Trapping Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), p.7124. <https://doi.org/10.3390/ijms25137124>.
- Syafriana, V., Purba, R. N., & Djuhariah, Y. S. 2021. Antibacterial Activity of Kecombrang Flower (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Sm) Extract against *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 6(1), pp.1–11. <https://doi.org/10.22146/jtbb.58528>.
- Ugurlu, S. Y., Mcdonald, D., Lei, H., Jones, A. M., Li, S., Tong, H. Y., Butler, M. S., & He, S.(2024. Cobdock: An Accurate and Practical Machine Learning - Based Consensus Blind Docking Method. *Journal of Cheminformatics*, 16(5), pp.1–19. <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00793-x>.
- Vasam, M., Korutla, S., & Bohara, R. A. 2023. Acne Vulgaris: A Review of The Pathophysiology, Treatment, and Recent Nanotechnology Based Advances. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 36, p.101578. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101578>.
- Vemula, D., Maddi, D. R., & Bhandari, V. 2023. Homology Modeling, Virtual Screening, Molecular Docking, and Dynamics Studies for Discovering *Staphylococcus epidermidis* FtsZ Inhibitors. *Front. Mol. Biosci.* 10, p.1087676. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1087676>.