
**EKSPLORASI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID
ORTHOSIPHON STAMINEUS B. RESEPTOR ENZIM SIKLOOKSIGENASE
(COX) SEBAGAI ANTIINFLAMASI**

Deni Suriyeni, Zahrotul Mukarromah, M. Rosyid Ridho
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia
E-mail: 19620054@student.uin-malang.ac.id

ABSTRAK

Tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) merupakan tanaman herbal Nusantara yang berkhasiat sebagai antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi. Tanaman ini mengandung senyawa *flavonoid* khas eupatorine dan sinensetin sebagai antiinflamasi. Kandungan zat di dalamnya berperan sebagai inhibitor protease, seperti Siklooksiginase-2 (COX-2) sebagai inhibitor antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi senyawa flavonoid *Orthosiphon stamineus* sebagai antiinflamasi dengan ligan alami HEM melalui mekanisme inhibitor COX-2. Penelitian dilakukan dengan metode *in silico* melalui proses molekuler docking, menggunakan perangkat lunak SWISSADME, rscb, Discovery Studio Visualizer, Autodockvina, Pyrx, dan Pymol untuk mengeksplorasi potensi senyawa flavonoid dalam kumis kucing sebagai kandidat obat antiinflamasi dengan inhibitor COX-2. Parameternya meliputi Binding Affinity, ikatan hidrogen dan hidrofobik, residu asam amino, dan RMSD. Hasilnya menunjukkan flavonoid sama-sama memiliki potensi sebagai obat antiinflamasi terutama eupatorine dengan nilai Binding Affinity-8,3 kkal/mol. Kesimpulannya, terdapat turunan senyawa flavonoid yang terdiri dari eupatorine, sinensetin dan 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone yang memiliki aktivitas inhibitor antiinflamasi melalui mekanisme inhibitor COX-2.

Kata Kunci: *orthosiphon stamineus*, docking molekuler, *in silico*, antiinflamasi

ABSTRACT

*The cat's whisker plant (*Orthosiphon stamineus* Benth.) is an archipelago herbal plant that is efficacious as an antioxidant, antidiabetic, and anti-inflammatory. This plant contains the typical flavonoid compounds eupatorine and sinensetin as anti-inflammatory. The content of substances in it acts as protease inhibitors, such as Cycloxygenase-2 (COX-2) as an anti-inflammatory inhibitor. This study aims to explore the flavonoid compound *Orthosiphon stamineus* as an anti-inflammatory with HEM natural ligands through the COX-2 inhibitor mechanism. The study was conducted using the *in silico* method through a molecular docking process, using SWISSADME, rscb, Discovery Studio Visualizer, Autodockvina, Pyrx, and Pymol software to explore the potential of flavonoid compounds in cat whiskers as anti-inflammatory drug candidates with COX-2 inhibitors. The parameters include Binding Affinity, hydrogen and hydrophobic bonds, amino acid residues, and RMSD. The results showed that*

flavonoids both had the potential as anti-inflammatory drugs, especially eupatorine with a Binding Affinity value of -8.3 kcal/mol. In conclusion, there are derivatives of flavonoid compounds consisting of eupatorine, sinensetin and 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone which has anti-inflammatory inhibitor activity through the COX-2 inhibitor mechanism.

Keywords: orthosiphon stamineus, molecular docking, in silico, antiinflamasi



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International

PENDAHULUAN

Tanaman herbal kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) merupakan tanaman tradisional yang banyak ditemukan di nusantara dan berkhasiat sebagai obat. Secara tradisional, *Orthosiphon stamineus* bermanfaat sebagai aktivitas antioksidan, anti inflamasi, anti hipertensi, antidiabetes, antimikroba dan memiliki efek diuretic (Silalahi M, 2019). Tanaman kumis kucing mengandung senyawa-senyawa flavonoid polimetoksilasi, fenilpropanoid (turunan asam caffeic), dan terpenoid (diterpen dan triterpen). Flavonoid paling menonjol, yang diisolasi dari ekstrak daun kumis kucing adalah sinensetin, eupatorin, 3'-hydroxy5,6,7,4'- tetramethoxy flavones, 20–23 tetramethylcutellarein, 20 salvegenin, ladanein, vomifoliol, 7, 3', 4'-tri-Omethylluteolin, dan scutellarein tetramethylether (Ameer et al., 2012).

Sinensetin merupakan senyawa golongan flavonoid paling penting dan menjadi senyawa marker dari tanaman kumis kucing (Sari *et al.*, 2020). Diketahui terdapat beberapa zat yang berfungsi sebagai inhibitor protease, satu diantaranya yaitu Enzim Siklooksigenase (COX). COX adalah enzim homodimer yang mengkatalis dua langkah pertama dalam biosintesis prostaglandin. Enzim COX memiliki dua isoform, yakni isoenzim COX-1 dan COX-2 (Rouzer dan Marnett, 2009). Peran fisiologis COX-1 meliputi agregasi platelet. Platelet merupakan vesikel sel tak berinti yang akan beragregasi membentuk bekuan darah ketika terjadi kerusakan pembuluh darah. TXA2 akan keluar dari platelet dan berikatan dengan reseptor TXA2 platelet untuk menginduksi perubahan bentuk dan agregasi platelet (Flood et al., 2021).

Proses yang melibatkan COX-1 dan COX-2 yaitu Inflamasi. Dalam proses inflamasi, COX-2 berperan pada proses inisiasi dan resolusi, terutama akan diproduksi ketika ada rangsangan berupa lipopolisakarida, interleukin-1, tumor necrosis factor, serum, epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, interferon gamma, platelet activating factor, dan endotelin. COX-1 tetap ada tetapi relatif sedikit dibanding COX-2. Saat terjadi inflamasi, terjadi peningkatan TXA2 sebanyak dua kali lipat (Adiansyah et al., 2021). Di saat yang sama, COX-2, prostaglandin I (PGI) sintase, dan prostaglandin E (PGE) sintase akan terstimulasi yang menyebabkan peningkatan jumlah PGI2 sebanyak 54 kali lipat dan PGE2 sebanyak 84 kali lipat. Di fase yang lebih lanjut, COX-2 terekspresi lebih banyak dan memicu pembentukan prostaglandin anti inflamasi seperti PGD2 dan PGJ2. Induksi COX-2 bersifat sementara. Jumlah COX-2 akan menurun dalam 24-48 jam setelah pengobatan (Caughey et al., 2001).

COX berperan aktif dalam proses inflamasi, NSAID penghambat COX bermunculan. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID) termasuk dalam kelompok obat yang paling sering diresepkan di dunia (Wulandari, 2011). Kelompok obat terdiri dari aspirin, penghambat cyclooxygenase (COX) nonselektif, dan penghambat COX-2 selektif. Obat tersebut memiliki kemampuan umum sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Untuk memahami mekanisme kerja dan efek NSAID terhadap tubuh, kita perlu memiliki pemahaman mengenai proses apa yang dihambat obat tersebut yakni enzim COX dan jalur arakidonat tempat enzim tersebut bekerja (Amin et al., 2022).

METODE DAN PENELITIAN

Jenis penelitian merupakan pre experimental design berbasis *in silico*. kode PDBid : 6COX menggunakan perangkat lunak rscb, Discovery Studio Visualizer, AutodockVina, pyrx, PLIP dan pymol. Penelitian ini menggunakan metode *docking* dengan menggunakan reseptor cyclooxygenase (COX). Senyawa uji yang digunakan yaitu senyawa flavonoid dari tanaman kumis kucing serta HEM sebagai ligan alami pembanding (Madyastuti et al., 2020).

Molecular docking berperan dalam memprediksi kompleks ligan dengan reseptor. Kemudian hasil skor *docking* senyawa turunan flavonoid dibandingkan dengan skor *docking* HEM yang merupakan inhibitor cyclooxygenase. Jika hasil skor *docking* senyawa turunan flavonoid lebih rendah dibanding HEM maka dapat diprediksi senyawa tersebut memiliki aktivitas penghambatan yang baik dibanding dengan HEM (Sari et al., 2020).

Pencarian protein reseptor di PDB pada web rscb. Dilakukan pencarian ligan alami pada reseptor yang terdiri dari tiga ligan alami yakni HEM, S56, dan NAG. Proses *load molecule* dan preparasi dengan memisahkan air beserta residu-residu lain. Proses Docking dibutuhkan file PDBQT dimana memuat muatan dan informasi konfigurasi struktur koordinat. Kemudian dilakukan penyimpanan file dalam format yang sama. selanjutnya membandingkan RMSD antara native ligan dengan ligan simulasi *Docking* dan menghitung secara kuantitatif. Proses selanjutnya ialah mencari nilai afinitas hingga didapatkan nilai RMSD. Prosedur *dock* dapat dinyatakan valid, apabila nilai RMSD lebih kecil dari threshold RMSD.

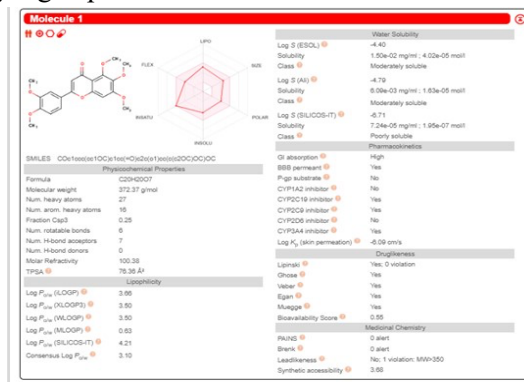
Alat terdiri dari *hardware* yakni Laptop ASUS spesifikasi *processor* Intel ® core™ i3-6006U, RAM 4 GB, dan *hard disk* 500 GB, serta *software*. Bahan senyawa uji yang digunakan yaitu senyawa aktif flavonoid (Eupatorin, 5-Hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone dan Sinensetin) dari herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian sifat fisikokimia adalah langkah untuk mengetahui sifat suatu kimia dapat berkaitan dengan absorpsi obat sehingga dapat diterima dan diketahui permeabilitasnya. Uji fisikokimia pada penelitian ini adalah menggunakan aplikasi SwissADME dengan menggunakan hukum lima Lipinski. Parameter hukum lima Lipinski meliputi LogP, Berat Molekul, jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsin*), Ikatan Hidrogen Aseptor dan Ikatan Hidrogen Donor.

Analisis Uji Fisikokimia SwissADME

Hasil SwissADME (Gambar 1) pada senyawa flavonoid sinensetin dihasilkan sifat fisikokimia dengan berat molekul sebesar 372.37 g/mol artinya dibawah 500 g/mol sehingga dinilai memiliki bioavabilitas yang kuat, penyerapan fraksi tinggi, fraksi terikat rendah. Senyawa bioaktif memiliki nilai $TPSA \leq 140 \text{ \AA}$ senyawa tersebut akan mudah masuk ke dalam sel (Aristyani et al. 2018). Senyawa Sinensetin memiliki nilai $TPSA \leq 140 \text{ \AA}$ yaitu sebesar 76.36 Å sehingga dinilai sebagai senyawa yang dapat mudah masuk ke dalam sel.

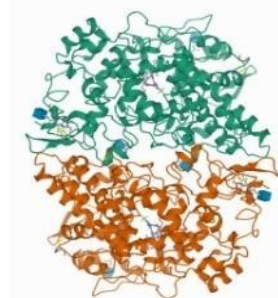


Gambar 1. Uji sifat fisikokimia senyawa sinensetin dengan SwisADMEE

Senyawa Sinensetin memiliki peluang sebagai kandidat obat oral berdasarkan lima filter yang menyatakan Yes untuk kemiripan obat. Kemiripan obat dibentuk dari struktur atau fisikokimia senyawa untuk dianggap sebagai kandidat obat oral. Bagian SwissADME ini memberikan akses ke lima filter (Lipinski, 21 Ghose, Veber, Egan, dan Muegge) yang berbeda berbasis aturan, dengan beragam rentang properti di mana molekul didefinisikan sebagai seperti obat.

Proses penambatan molekul diawali dengan menyiapkan reseptor yang akan digunakan. Pada tahap penyiapan reseptor struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari PDB Protein Data Bank dengan alamat situs <http://www.rcsb.org/>. Pada penelitian ini menggunakan reseptor COX-2 (cyclooxygenase). Identitas makromolekul tersebut yaitu 6COX.

Struktur pada PDB mengandung molekul pelarut berupa air dan residu lainnya, sehingga diperlukan penghilangan molekul air agar tidak mengganggu pada



Gambar 2. Reseptor COX-2 (cyclooxygenase) (Kode PDB 6COX)

saat simulasi docking dilakukan dan untuk memastikan bahwa yang benar-benar berinteraksi adalah ligan dan reseptor (Muttaqin et al., 2019). Selain itu juga perlu ditambahkan hidrogen. Penambahan atom hidrogen juga dilakukan untuk menyesuaikan suasana docking agar mendekati pada pH 7. Reseptor yang selesai dipreparasi disimpan dengan format pdbqt. Selanjutnya persiapan ligan alami HEM dilakukan dengan menambahkan muatan gasteiger menggunakan Autodock Tools (Silalahi, 2019).

Analisis Study Docking

Metode docking dilakukan dengan cara melakukan docking ulang antara ligan alami HEM dengan reseptor COX-2 (kode: 6COX) yang sudah dipreparasi. Pada proses validasi docking, yang dilihat adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah di docking untuk mengetahui nilai penyimpangannya (Siagian & Roza, 2021). Metode docking dikatakan valid apabila nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$, yang artinya parameter docking yang digunakan telah valid sehingga metode docking dapat digunakan untuk docking senyawa uji.



Gambar 3. Gambar Tumpang Tindih Ligan (HEM) Sebelum dan Sesudah Redocking

Validasi metode *docking* dianalisis menggunakan program *PyMOL* kemudian hasilnya divisualisasikan menggunakan program *Discovery Studio* 2016. Hasil validasi pada reseptor COX-2 yaitu menunjukkan nilai RMSD 0,689 Å. Menurut Amin *et al* (2022) hal ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan telah valid dan pengaturan parameter yang digunakan memenuhi kriteria validasi, sehingga parameter tersebut dapat digunakan selanjutnya untuk *docking* senyawa uji. Ligan-ligan pembanding dengan struktur 3D menggunakan program *Pyrx* dengan format file .pdb. Ligan uji yang sudah disiapkan dilakukan optimasi geometri dilakukan menggunakan metode Semi Empirik PM3 pada program *Arguslab*. Proses optimasi geometri dilakukan agar diperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial terendah (Lestari, 2015).

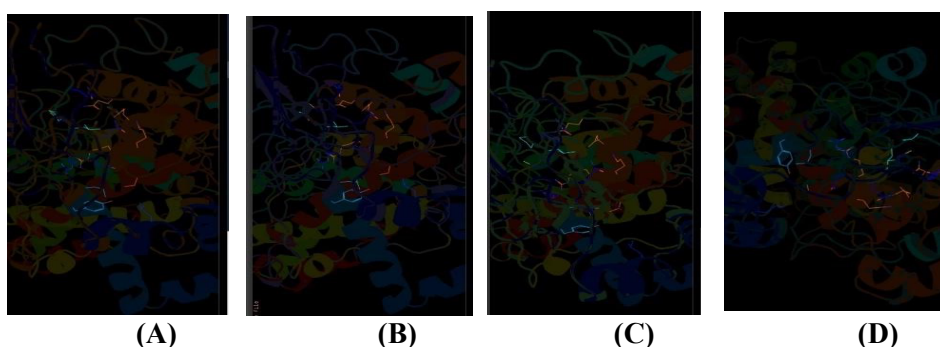
Gridbox berfungsi untuk menentukan daerah reseptor yang akan ditambahkan berdasarkan koordinat x, y dan z dari senyawa pembanding (Nadeak & Roza, 2021). HEM dengan tujuan utama untuk mengetahui konformasi energi ligan terendah. Hasil dari penambatan molekul pada penelitian ini yang akan dianalisis meliputi energi *Binding affinity*, jenis ikatan, kemiripan residu asam amino, nilai RMSD/lb dan RMSD/ub dari masing-masing ligan uji yang dapat dilihat pada Tabel 1. Konformasi yang dihasilkan dibandingkan dengan struktur cokristal eksperimental HEM untuk kemudian hasil terbaik yang didapatkan dilanjutkan pada tahap Analisa dan Penelitian ini menggunakan 4 ligan uji senyawa flavonoid yang ditambahkan pada reseptor COX2, masing-masingnya diperingkatkan berdasarkan nilai ΔG terbaik (terendah). Selanjutnya dari hasil penelitian ini diketahui ligan uji sinensetin dan memiliki nilai ΔG yaitu -7.9 kkal/mol sehingga memungkinkan untuk dipilih sebagai kandidat antiinflamasi. Visualisasi interaksi ini dilakukan menggunakan program *Discovery Studio* 2016.

Tabel 1. Hasil *Docking* HEM dan Senyawa Uji Dari Flavonoid Tanaman Kumis Kucing Pada Reseptor COX

Ligan	Binding affinity (kkal/mol)	Jenis Ikatan	Residu Asam Amino	RMSD/lb	RMSD/ub
HEM	-10,3	5 ikatan hydrogen dan 5 ikatan hidrofobik	ALA199, PHE210, LEU391, LEU408, VAL447, TYR148, THR212, THR212, ASN382, GLN454	0,817	5,861
Sinensetin	-7,9	2 Ikatan hydrogen dan Ikatan Hidrofobik	PRO153, ASN34, ASP157	1,4	2,049
Eupatorin	-8,3	4 Ikatan Hydrogen dan 2 Ikatan Hidrofobik	ARG44, LYS468, GLN42, TYR122, GLU465, LYS468,	1,603	7,996

5-Hydroxy- 3',4',6,7-tetramethoxyflavone	-6,9	Ikatan Hydrogen dan 2 Ikatan Hidrofobik	GLN203, 1,523 VAL447, THR 212	8,02
---	------	---	-------------------------------------	------

Hasil analisis dan visualisasi (tabel 1) diketahui bahwa ikatan hidrogen pada ligan uji terbaik yaitu Sinensetin memiliki nilai residu yang hampir sama dengan ligan pembanding, yaitu pada residu asam amino ASN34, adanya ikatan hidrogen memberikan kestabilan konformasi pada interaksi antara ligan dengan reseptor HEM. Selain adanya hubungan antara ikatan hidrogen dengan nilai energi bebas Gibbs, masih banyak faktor yang mempengaruhi seperti interaksi hidrofobik maupun elektrostatis yang juga berkontribusi pada nilai energi bebas Gibbs antara ligan-reseptor (Gambar 4).



Gambar 4. Interaksi senyawa (A) HEM (B) Sinensetin (C) Eupatorin (D) 5-Hydroxy-3', 4', 6, 7-tetramethoxyflavone.

Visualisasi dan analisis interaksi hasil *docking* dilakukan untuk melihat hasil penambatan antara ligan pembanding dan ligan uji yang digunakan (Kustiani et al., 2022). Hasil visualisasi ini berupa interaksi residu asam amino dengan ligan. Menurut Rachmania (2018) adanya interaksi asam amino yang terlibat memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor COX-2 sehingga memiliki aktivitas penghambatan. Area ikatan (*Binding site*) merupakan area dari pengikatan protein terhadap ligan yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein (Sari dkk., (2020). *Binding site* memperlihatkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatis (Arwansyah et al., 2014).

Perbandingan antara interaksi HEM dengan senyawa uji 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone, diketahui senyawa uji 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone memiliki interaksi dengan residu asam amino yaitu GLN203, VAL447, THR 212 (Tabel 1). Hasil visualisasi ini menunjukkan beberapa kesamaan residu asam amino yaitu VAL447, THR 212, dan THR212. Residu asam amino tersebut menunjukkan 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone memiliki posisi penambatan yang hampir serupa dengan inhibitor COX-2 yaitu akardose walaupun hanya beberapa asam amino yang dapat berinteraksi pada area *binding site*. Sehingga dimungkinkan senyawa uji 5-Hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone memiliki aktivitas penghambatan pada reseptor COX-2 yang lebih baik dibandingkan senyawa uji dari turunan flavonoid herba kumis kucing yang lainnya, meski aktivitas penghambatannya tidak sekuat HEM (Sari et al., 2020).

Analisis memiliki *Binding affinity* senyawa sinensetin sebesar -7,9 sehingga memiliki potensi sebagai penghambat COX 2 karena nilainya lebih rendah, meskipun nilai sinensetin masih lebih tinggi dibanding eupatorin dan HEM. Menurut Saputri dkk (2016) *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai binding affinity maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi sebaliknya jika semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor semakin rendah. selain itu, senyawa sinensetin

memiliki nilai RMSD 2,049 dimana semakin kecil nilai RMSD maka semakin baik metode yang dilakukan dan parameter penambatan molekul yang digunakan adalah dalam keadaan ligan fleksibel (Rouzer & Marnett, 2009).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa senyawa turunan flavonoid pada kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) memiliki potensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat antiinflamasi namun belum bisa dijadikan obat oral pengganti dengan ligan alami HEM melalui mekanisme penghambatan COX2.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiansyah, E. E. P. S., Ariyani, H., & Hendera, H. (2021). Studi literatur efek penggunaan non-steroidal anti inflammatory drugs (nsaid) pada sistem gastrointestinal. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 5(1), 418–428.
- Ameer, O. Z., Salman, I. M., Asmawi, M. Z., Ibraheem, Z. O., & Yam, M. F. (2012). *Orthosiphon stamineus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Journal of Medicinal Food*, 15(8), 678–690.
- Amin, S., Juanti, A., Pratita, A. T. K., & Adlina, S. (2022). Penambatan Senyawa Anti Virus sebagai Anti COVID-19 terhadap Enzim Papain-Like Protease. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi S1 Farmasi*, 1(1).
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19.
- Caughey, G. E., Cleland, L. G., Penglis, P. S., Gamble, J. R., & James, M. J. (2001). Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *The Journal of Immunology*, 167(5), 2831–2838.
- Flood, P., Rathmell, J. P., & Urman, R. D. (2021). *Stoelting's pharmacology & physiology in anesthetic practice*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kustiani, A., Adyas, A., Nurdin, S. U., & Indriani, Y. (2022). *Potensi Tepung Daun Kelor untuk Pencegahan Stunting Sejak Dini*. Penerbit NEM.
- Madyastuti, R., Widodo, S., Purwaningsih, E. H., & Harlina, E. (2020). Aktivitas Diuretik dan Analisa Mineral Urin Perlakuan Ekstrak Tanaman Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus Benth*) pada Tikus Jantan. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 8(2), 16–23.
- Muttaqin, F. Z., Ismail, H., & Muhammad, H. N. (2019). Studi molecular docking, molecular dynamic, dan prediksi toksisitas senyawa turunan alkaloid naftiridin sebagai inhibitor protein kasein kinase 2-A pada kanker leukemia. *Pharmacoscript*, 2(1), 49–64.
- Nadeak, N. A. C., & Roza, D. (2021). *Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Kurkuminoid Pada Kunyit (Curcuma longa Linn.) Sebagai Inhibitor Protein Kinase MEK1 Sel Kanker Otak Dengan Autodock Vina*.
- Rachmania, R. A., Zikriah, R., & Soultan, A. (2018). Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX) In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX). *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(2), 124–136.
- Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2009). Cyclooxygenases: structural and functional insights.

- Journal of Lipid Research*, 50, S29–S34.
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (Orthosiphon Stamineus B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54–60.
- Siagian, D. G., & Roza, D. (2021). *Studi Molecular Docking Senyawa Antosianidin Dari Ekstrak Buah Jamblang (Syzygium Cumini) Sebagai Senyawa Anti-Tumor Secara In Silico*.
- Silalahi, M. (2019). Orthosiphon stamineus Benth (Uses and Bioactivities). *Indonesian Journal of Science and Education*, 3(1), 26–33.
- Wulandari, I. (2011). *Teknologi ekstraksi dengan metode maserasi dalam etanol 70% pada daun kumis kucing (orthosiphon stamineus benth) di Balai Besar Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Obat Dan Obat Tradisional (B2P2TO-OT) Tawamangmangu*.