

Studi Komparasi Sappanon A dan Sappanon B terhadap Penambatan Protein *Tyrosin Phosphatase* 1B

Comparative Study of Sappanon A and Sappanon B Compounds in Inhibiting Tyrosin Phosphatase 1B Protein

Dewi Ratih Tirto Sari^{1*}, Fatinatul Lailiyah², Yohanes Bare³

¹ Program studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Situbondo, Indonesia

² Pusat Studi Smonagenes, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

³ Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa, Nusa Tenggara Timur, Indonesia.

*Corresponding author: dewiratihirtosari@ibrahimiy.ac.id

Abstrak

Sappanon A dan sappanon B merupakan senyawa turunan sappanin yang terkandung dalam *Caesalpinia sappan* dan menjadi ciri khas dari kandungan metabolit kayu secang. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi aktivitas antidiabetes senyawa sappanon A dan sappanon B melalui penambatan protein *tyrosine phosphatase* 1B (PTP1B). kajian *in silico* digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan menginteraksikan senyawa sappanon A dan sappanon B dengan protein PTP1B dengan program *Molegro virtual docker* versi 5. Tahap selanjutnya, hasil *docking* dianalisis dan divisualisasi dengan *PyMol* dan *Discovery Studio* versi 21.1.1. Analisis penambatan PTP1B menunjukkan senyawa sappanon A dan sappanon B menghambat PTP1B di daerah yang sama, yaitu daerah inhibitor. Hal ini ditunjukkan dengan beberapa residu yang sama pada sappanon A, sappanon B dan senyawa kontrol inhibitor PTP1B. jenis ikatan pada kompleks senyawa – PTP1B yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan *unfavorable bond*. Berdasarkan energi ikatan yang dihasilkan, senyawa sappanon A menunjukkan energi ikatan paling rendah yang mengindikasikan ikatan senyawa yang paling kuat. Penelitian ini disimpulkan bahwa sappanon A dan sappanon B berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat protein PTP1B pada daerah inhibitor.

Kata Kunci: *Caesalpinia sappan*, diabetes mellitus tipe 2, PTP1B, sappanon A, sappanon B
<http://dx.doi.org/10.55241/spibio.v3i2.65>

1. Pendahuluan

Kayu secang (*Caesalpinia sappan*) merupakan tanaman tahunan yang dimanfaatkan sebagai bahan herbal obat-obatan, rempah-rempah, dan pewarna tekstil. Kayu secang telah dilaporkan memiliki aktivitas

antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan. Hal ini karena kandungan senyawa metabolit kayu secang [1]–[7].

Senyawa yang terkandung dalam ekstrak kayu secang yaitu senyawa fenolik, tannin, saponin, triterpenoid,

flavonoid, dan alkaloid. Penelitian sebelumnya melaporkan terdapat 29 senyawa yang teridentifikasi pada ekstrak kayu secang [5], [8]. Di antara 29 senyawa tersebut, terdapat beberapa senyawa yang khas pada kayu secang, di antaranya sappanon A, protosappanin A, protosappanin C, protosappanin B, caesalpin J, sappanone B, dan sappanchalcone [9]. Senyawa lainnya antara lain caesalpinaphenol E dan caesalpinaphenol F [10]. Aktivitas senyawa yang teridentifikasi dari kayu secang telah dilaporkan. Senyawa Quercetin-3,7-Di-O-Methyl Ether dan Quercetin-3',4'-Di-O-Methyl Ether berpotensi sebagai antioksidan, penangkap nitric oxide, dan antagonis nitric oxide. Kedua senyawa ini juga berperan sebagai antibakteri, antimycobacteri, antiinflamasi, dan penambat 15-lipoxygenase. Senyawa Quercetin-3',4'-Di-O-Methyl Ether juga menunjukkan aktivitas antivirus, senyawa 2'-Methoxyisoliquiritigenin dan Isoliquiritigenin 2'-Methyl Ether

berpotensi sebagai agen neuroprotektif seperti anti-alzheimer [11], [12]. Aktivitas ekstrak kayu secang juga dilaporkan sebagai antidiabetes, namun kajian *in silico* antidiabetes belum banyak dilaporkan.

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit metabolit yang ditandai dengan hiperglikemia, dan resistensi insulin. Resistensi insulin diakibatkan oleh tingginya kadar protein tyrosin phosphatase 1B (PTP1B). protein PTP1B berperan dalam deposporilasi resptor insulin dan insulin reseptor substrat (IRS1) [13]–[16]. Penghambatan aktivitas PTP1B ini menjadi salah satu alternatif untuk terapi diabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi antidiabetes senyawa sappanon A dan sappanon B melalui penghambatan protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) secara *in silico*.

2. Metode

Struktur protein *tyrosin phosphatase* 1B (PTP1B) diunduh dari *database* Protein Data Bank dengan ID: 1c83 [17]. Struktur 3D protein selanjutnya diprediksi sisi aktifnya menggunakan program Molegro virtual docker versi 5 [18]–[22].

Struktur senyawa sappanon A diunduh dari *database PubChem* NCBI dengan ID masing-masing yaitu CID 9817274 dan CID 13888976. Senyawa 6-(oxalyl-amino)-1h-indole-5-carboxylic Acid

digunakan sebagai kontrol dan diunduh dari *database* Protein Data Bank (PDB). Senyawa dan protein didocking dengan program Molegro virtual docker 5 pada grid protein X=44,50; Y=14,85; Z=2,08 Radius 7. Parameter *docking* yaitu Moldock Grid 0.3A, RMSD <2, ulangan *docking* 10 [22]. Hasil *docking* divisualisasi dengan *PyMol* dan dianalisis dengan *Discovery Studio* versi 21.1.1.

3. Hasil dan Pembahasan

Tampilan 3D kompleks ligand – protein menunjukkan sisi aktif ikatan sappanon A, sappanon B, dan kontrol sama

(Gambar 1). Profil interaksi hidrofobik kompleks senyawa – PTP1B juga menunjukkan profil yang sama dengan tampilan permukaan berwarna biru,

mengindikasikan hidrofobitasnya rendah. tampilan 2D menunjukkan ada beberapa jenis ikatan yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, *unfavorable bump*, elektrostatis dan gaya *van der Waals*. Senyawa sappanone A mengikat residu PHE182 pada jarak 3,2; 4,3; 2,1; dan 1,3 dengan ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik dan *unfavorable bump*. GLN266 menunjukkan ikatan dengan atom oksigen senyawa sappanone A dengan jarak 3,3 dan ikatan hydrogen. ASP181 mengikat sappanone pada jarak 3,2 dengan interaksi elektrostatis π -anion. ARG221 menunjukkan dua ikatan dengan senyawa sappanone dengan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan *unfavorable bond*. TYR46, PHE182, ALA217, CYS215, dan ALA217 menunjukkan ikatan dengan senyawa sappanone A dengan interaksi hidrofobik. Energi ikatan yang terbentuk pada kompleks sappanone A – PTP1B yaitu -206,4 kJ/mol (Tabel 1).

Senyawa sappanone B menunjukkan interaksi dengan PTP1B dengan enam interaksi hidrofobik, 1 ikatan hidrogen, 1 elektrostatis dan 3 *unfavorable bump*. Residu sisi aktif protein PTP1B yang diikat antara lain ARG221, ASP181, CYS215, TYR46, PHE182, ALA217, ILE219, ARG221, LYS120, ARG221. Menariknya, residu sisi aktif sappanone B terhadap protein PTP1B juga teridentifikasi pada kompleks sappanone A – PTP1B. ILE219 dan LYS120 merupakan residu sisi aktif spesifik pada sappanone B. Energi ikatan yang terbentuk pada kompleks sappanone B

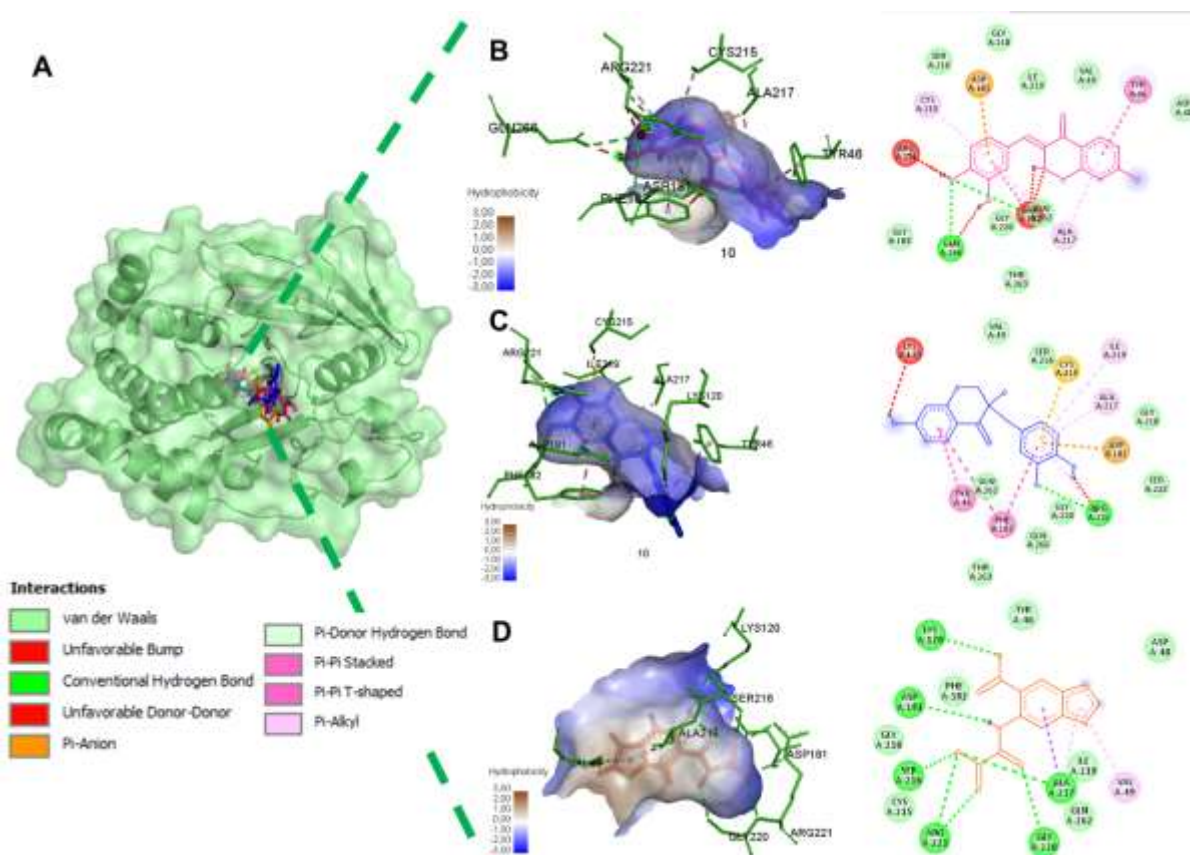
dengan protein PTP1B yaitu -189,8 kJ/mol, lebih besar dari kompleks senyawa sappanone A – PTP1B.

Senyawa 6-(oxalyl-amino)-1h-indole-5-carboxylic Acid sebagai inhibitor kontrol mengikat protein PTP1B pada residu sisi aktif LYS120, SER216, ALA217, GLY220, ARG221, ASP181, dan VAL49. Energi ikatan yang dihasilkan yaitu -118,333 kJ/mol dengan ikatan yang mendominasi yaitu ikatan hidrogen, sebanyak 8 ikatan. Sedangkan interaksi hidrofobik pada kompleks kontrol – PTP1B 3 interaksi hidrofobik. Tampilan dua dimensi pada ketiga kompleks menunjukkan adanya gaya *van der Waals*. Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan gaya *van der Waals* berperan dalam pembentukan energi ikatan. Semakin rendah energi ikatan antara senyawa dengan protein, maka semakin kuat interaksi pada kompleks tersebut [23]–[29]. Selain itu pada penelitian ini senyawa sappanone A dan sappanone B berikatan di daerah inhibitor, sehingga diindikasikan aktivitas deposporulasi oleh protein PTP1B tidak terjadi dan resistensi insulin dapat dicegah [13]–[16]. Hal ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa senyawa sappanone pada *Caesalpinia sappan* dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, sehingga resiko diabetes dapat dicegah melalui mekanisme antioksidan. Selain itu, aktivitas antiinflamasi juga dilaporkan pada penelitian sebelumnya yang memiliki efek antiinflamasi yang tinggi [2], [9], [12], [30]–[33].

Tabel 1. Interaksi antara sappanon A dan Sappanon B terhadap protein tyrosin phosphatase 1B (PTP1B)

Senyawa	Energi ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Sappanone A	-206,4	A:PHE182:N - :10:O5	3,2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLN266:NE2 - :10:O5	3,3	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ASP181:OD1 - :10	3,2	Electrostatic	Pi-Anion
		A:ARG221:N - :10	3,8	Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond
		A:TYR46 - :10	3,7	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
		A:PHE182 - :10	4,3	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
		:10 - A:ALA217	5,2	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10 - A:CYS215	4,7	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10 - A:ALA217	5,1	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10 - A:ARG221	4,7	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:PHE182:CZ - :10:C3	2,1	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:PHE182:CZ - :10:H2	1,3	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ARG221:CG - :10:O5	2,1	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ARG221:CG - :10:H12	1,6	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:GLN266:NE2 - :10:H11	1,9	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
Sappanone B	-189,8	A:ARG221:N - :10:O5	3,2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ASP181:OD1 - :10	3,5	Electrostatic	Pi-Anion
		A:CYS215:SG - :10	4,3	Other	Pi-Sulfur
		A:TYR46 - :10	4,3	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
		A:PHE182 - :10	5,0	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
		A:PHE182 - :10	4,5	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
		:10 - A:ALA217	4,2	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10 - A:ILE219	5,4	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10 - A:ARG221	5,4	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		:10:H4 - :10:H8	0,9	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:LYS120:NZ - :10:H12	2,2	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
		A:ARG221:N - :10:H14	2,2	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
6-(oxalyl-amino)-1h-indole-5-carboxylic Acid	-118,333	A:LYS120:NZ - :10:O2	2,7	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER216:N - :10:O4	2,8	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ALA217:N - :10:O4	3,3	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLY220:N - :10:O5	2,6	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ARG221:N - :10:O3	2,9	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ARG221:NE - :10:O3	2,7	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond

A:ARG221:NH2 - :10:O4 :10:H5 - A:ASP181:OD1	3,2 2,8	Hydrogen Bond Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond
A:ALA217:CB - :10 :10 - A:VAL49 :10 - A:ALA217	3,5 4,7 4,6	Hydrophobic Hydrophobic Hydrophobic	Pi-Sigma Pi-Alkyl Pi-Alkyl



Gambar 1. Model 3D dan 2D kompleks sappanin A, sappanin B, 6-(oxalyl-amino)-1h-indole-5-carboxylic Acid (kontrol) dengan protein PTP1B, A. superimposed kompleks ligand – protein, profil hidrofobik dan tampilan 2D kompleks pada B-D, sappanin A – PTP1B (A), sappanin B – PTP1B (B), 6-(oxalyl-amino)-1h-indole-5-carboxylic Acid – PTP1B (C).

4. Simpulan

Senyawa sappanon A dan sappanon B secara in silico mampu menghambat protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) pada daerah inhibitor. Penghambatan ini dapat menghambat aktivitas deposporilasi insulin reseptor

dan insulin reseptor substrat (IRS), sehingga sensitivitas insulin kembali normal. Kedua senyawa, sappanon A dan sappanon B dapat berpotensi sebagai antidiabetes dengan mengembalikan sensitivitas insulin.

Acknowledgements

Ucapan terima kasih kepada CV. Delta Science yang telah mendukung dalam penggunaan program Bioinformatika.

Daftar Pustaka

- [1] A. Naik Bukke, F. Nazneen Hadi, K. S. Babu, and P. C. shankar, "In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines," *Data in Brief*, vol. 19, pp. 868–877, 2018.
- [2] G. Mathew, B. P. Skaria, S. Mathew, and P. P. Joy, "Caesalpinia sappan - an economic medicinal tree for the tropics," *National symposium on 'Medicinal and Aromatic Plants for the Economic benefit of Rural People (MAPER)*, no. February, pp. 1–7, 2007.
- [3] C. Noguchi *et al.*, "Inhibitory effects of isoliquiritigenin and licorice extract on voltage-dependent K⁺ currents in H9c2 cells," *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 108, no. 4, pp. 439–445, 2008.
- [4] S. Warinhomhaun, B. Sritularak, and D. Charnvanich, "A simple high-performance liquid chromatographic method for quantitative analysis of brazilin in caesalpinia sappan L. extracts," *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 42, no. 4, pp. 208–213, 2018.
- [5] N. P. Nirmal, M. S. Rajput, R. G. S. V. Prasad, and M. Ahmad, "Brazilin from *Caesalpinia sappan* heartwood and its pharmacological activities: A review," *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, vol. 8, no. 6, pp. 421–430, 2015.
- [6] D. Krihariyani, E. B. Wasito, I. Isnaeni, S. Siswodihardjo, W. M. Yuniarti, and E. Kurniawan, "In Silico Study on Antibacterial Activity and Brazilein ADME of Sappan Wood (*Caesalpinia Sappan* L.) against *Escherichia coli* (Strain K12)," *Systematic Reviews in Pharmacy*, vol. 11, no. 10, pp. 290–296, 2020.
- [7] S. Kumala and D. Tulus, "AKTIVITAS ANTIBAKTERI REBUSAN SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) TERHADAP *Salmonella thypii* SECARA IN VIVO (Antibacterial Activity of Boiled Secang Extract (*Caesalpinia Sappan* L.) Against *Salmonella Typhii* in Vivo)," *Agritech*, vol. 33, no. 01, pp. 46–52, 2013.
- [8] V. B. Nguyen *et al.*, "Phenolic Compounds from *Caesalpinia sappan*," *Pharmacognosy Journal*, vol. 12, no. 2, pp. 410–414, 2020.
- [9] Y. Niu, S. Wang, C. Li, J. Wang, Z. Liu, and W. Kang, "Effective Compounds From *Caesalpinia sappan* L. on the Tyrosinase In Vitro and In Vivo," *Natural Product Communications*, vol. 15, no. 4, 2020.
- [10] B. S. Min, T. D. Cuong, T. M. Hung, B. K. Min, B. S. Shin, and M. H. Woo, "Compounds from the heartwood of *Caesalpinia sappan* and their anti-inflammatory activity," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, no. 24, pp. 7436–7439, 2012.
- [11] S. H. Kwon *et al.*, "Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice," *European Journal of Pharmacology*, vol. 649, no. 1–3, pp. 210–217, 2010.
- [12] D. R. T. Sari, G. C. Krisnamurti, and Y. Bare, "Pemetaan Bioaktivitas Senyawa Metabolit Sekunder Pada Kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) Secara In Silico," *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, vol. 7, no. 1, pp. 21–28, 2022.
- [13] S. Koren and I. G. Fantus, "Inhibition of the protein tyrosine phosphatase PTP1B: potential therapy for obesity, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus.," *Best*

practice & research Clinical endocrinology & metabolism, vol. 21, no. 4, pp. 621–640, Dec. 2007.

- [14] M. Teimouri, H. Hosseini, Z. ArabSadeghabadi, R. Babaei-Khorzoughi, S. Gorgani-Firuzjaee, and R. Meshkani, "The role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications.," *Journal of physiology and biochemistry*, Jan. 2022.
- [15] J. Sevilano, M. G. Sánchez-Alonso, J. Pizarro-Delgado, and M. D. P. Ramos-Álvarez, "Role of Receptor Protein Tyrosine Phosphatases (RPTPs) in Insulin Signaling and Secretion," *International journal of molecular sciences*, vol. 22, no. 11, p. 5812, May 2021.
- [16] K. Choi and Y.-B. Kim, "Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes," *The Korean journal of internal medicine*, vol. 25, no. 2, pp. 119–129, Jun. 2010.
- [17] H. S. Andersen *et al.*, "2-(Oxalylamino)-Benzoic Acid Is a General, Competitive Inhibitor of Protein-Tyrosine Phosphatases," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, no. 10, pp. 7101–7108, 2000.
- [18] R. Irfandi *et al.*, "Study of new Zn(II)Prolinedithiocarbamate as a potential agent for breast cancer: Characterization and molecular docking," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1252, p. 132101, 2022.
- [19] D. R. T. Sari, R. Ustiatik, J. E. Witoyo, G. C. Krisnamurti, and Y. Bare, "Kajian Bioinformatika Penghambatan Alosterik Asemanan Dan Glukomanan Terhadap C-JUN NH2 Terminal Kinase (JNK)," *Spizaetus : Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, vol. 2, no. 2, pp. 28–36, 2021.
- [20] K. Bare, Yohanes; Sari, DRT; Ujjana, Wa Ode; Ra'O, PYS; Pada, "Kajian In Silico 6-Paradol Sebagai Herbal Alternatif Pengobatan Penyakit Alzheimer," *Medical Sains*, vol. 7, no. 2, pp. 1–8, 2022.
- [21] G. C. Sari, Dewi Ratih Tirto; Krisnamurti, "1-dehydrogingerdione , Senyawa Volatil Jahe sebagai Agen Sedatif substitutif γ - aminobutyrate (GABA); Kajian Biokomputasi," *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, vol. 7, no. 1, pp. 389–395, 2021.
- [22] G. Bitencourt-Ferreira and W. F. de Azevedo, *Docking Screens for Drug Discovery*, vol. 2053. Ria Grande do Sul: Humana Press, 2019.
- [23] Y. Bare, M. Helvina, A. Elizabeth, and D. R. T. Sari, "Potensi Asam Kafeat Pada Kopi Sebagai Simultan Gen Peroxixme Proliferator-Activated Receptor Gamma (Ppar- β): Studi in Silico," *Saintek Lahan Kering*, vol. 2, no. Vol 2 No 2 (2019): JSLK Desember 2019, pp. 52–53, 2019.
- [24] Y. Bare, A. D. Kuki, S. S. N. Daeng Tiring, A. H. Rophi, G. C. Krisnamurti, and D. R. Tirto Sari, "In Silico Study: Prediction the Potential of Caffeic Acid As ACE inhibitor," *El-Hayah*, vol. 7, no. 3, pp. 94–98, 2020.
- [25] D. R. T. Sari, J. R. K. Cairns, A. Safitri, and F. Fatchiyah, "Virtual prediction of the delphinidin-3-o-glucoside and peonidin-3-o-glucoside as anti-inflammatory of TNF- α signaling," *Acta Informatica Medica*, vol. 27, no. 3, pp. 152–157, 2019.
- [26] Y. Bare, D. R. T. Sari, Y. T. Rachmad, G. C. Krisnamurti, and A. Elizabeth, "In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction," *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, vol. 7, no. 2, pp. 100–105, 2019.
- [27] Y. Bare, A. Maulidi, D. R. T. Sari, and S. S. N. D. Tiring, "Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK)," *Jurnal Jejaring*

Matematika dan Sains, vol. 1, no. 2, pp. 59–63, 2019.

- [28] G. C. Krisnamurti and D. R. T. Sari, “Does Centella Asiatica Have Antiaging Activity in Skincare Products ?,” *Atlantis Press*, vol. 630, no. Icetech 2021, pp. 240–245, 2022.
- [29] D. R. T. Sari, A. Safitri, J. R. K. Cairns, and F. Fatchiyah, “Anti-Apoptotic Activity of Anthocyanins has Potential to inhibit Caspase-3 Signaling,” *Journal of Tropical Life Science*, vol. 10, no. 1, pp. 15–25, 2020.
- [30] Y. Dwi Rusita and Suhartono, “Flavonoids content in extracts secang (Caesalpinia Sappan L.) maceration method infundation analysis and visible ultraviolet spectrophotometer,” *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, vol. 5, no. 4, pp. 176–181, 2016.
- [31] A. Muhamad *et al.*, “ANTIOXIDANT ACTIVITY IN SAPPAN WOOD (Caesalpinia sappan L .) EXTRACT BASED ON PH OF THE WATER AKTIVITAS ANTIOKSIDAN PADA EKSTRAK KAYU SEPANG (Caesalpinia sappan L .) BERDASARKAN PH AIR,” *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 12, no. 1, pp. 39–44, 2021.
- [32] H. S. Hwang and J. H. Shim, “Brazilin and Caesalpinia sappan L. extract protect epidermal keratinocytes from oxidative stress by inducing the expression of GPX7,” *Chinese Journal of Natural Medicines*, vol. 16, no. 3, pp. 203–209, 2018.
- [33] M. Mueller, D. Weinmann, S. Toegel, W. Holzer, F. M. Unger, and H. Viernstein, “Compounds from Caesalpinia sappan with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes,” *Food and Function*, vol. 7, no. 3, pp. 1671–1679, 2016.