

Aktivitas Rutin Dan α -Tokoferol *Medicinal Mushroom Coprinus comatus* Sebagai Anti-Inflamasi Dan Antidiabetes Terhadap Beberapa Enzim Secara *In Silico*

Fajar Husen

Departemen Teknologi Laboratorium Medis
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Bina Cipta Husada Purwokerto
* e-mail: fajar@stikesbch.ac.id

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) merupakan serangkaian penyakit metabolik yang sangat berkaitan dengan resistensi insulin, penurunan produksi insulin, atau keduanya. DM merupakan salah satu dari 10 besar penyakit di dunia yang paling banyak menyumbang angka kematian. Pengobatan dan terapi pada DM yang membutuhkan waktu yang lama seringkali diperparah dengan penyakit pendamping yang dapat menyebabkan komplikasi. Pengembangan obat herbal telah menjadi tren positif karena WHO telah memberikan rekomendasi penggunaan obat herbal dalam terapi DM selama obat herbal tersebut telah diketahui kandungan dan aktivitas biologis dan farmakologisnya. Jamur merupakan salah satu *natural resources* yang telah banyak dikembangkan sebagai obat herbal terutama di negara China, Jepang, dan Korea. Jamur *Coprinus comatus* OF Mull. Pers merupakan jamur *edible* yang banyak dikembangkan di China, namun kultivasi dan pengembangannya di Indonesia masih sangat jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif pada jamur *C. comatus* yang telah kami identifikasi sebelumnya sebagai anti-inflamasi dan anti-diabetes dengan pendekatan doking molekuler (*in silico*). Metode penelitiannya adalah deskriptif analitis dimana hasil doking molekuler secara *in silico* diuraikan dan dideskripsikan sesuai hasil yang didapatkan dari *software* aplikasi doking. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai binding affinity (BA) dari senyawa rutin dan α -tokoferol terhadap enzim siklooksigenase 2 (COX-2), dan inducible nitric oxide synthase (iNOS) lebih tinggi dibandingkan metformin yang digunakan. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa rutin dan α -tokoferol pada *C. comatus* berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen anti-inflamasi dan antidiabetes yang dapat menurunkan kadar COX-2 dan iNOS sehingga dapat mencegah reaksi peroksidasi lipid dan inflamasi pada kondisi DM.

Kata Kunci: *Coprinus comatus*, bioactive compound, in silico, molecular docking, herbal medicine

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a series of metabolic diseases that are strongly associated with insulin resistance, decreased insulin production, or both. DM is one of the top 10 diseases in the world that contributes the most deaths. Treatment and therapy in DM that requires a long time is often exacerbated by co-morbidities that can cause complications. The development of herbal medicine has become a positive trend because WHO has recommended the use of herbal medicine in DM therapy as long as the herbal medicine has known content and biological and pharmacological activities. Mushrooms are one of the natural resources that have been widely developed as herbal medicines, especially in China, Japan, and Korea. Mushroom *Coprinus comatus* of Mull. Pers is an edible mushroom that is widely developed in China, but its cultivation and development in Indonesia is still very rare. This study aims to determine the potential of bioactive compounds in *C. comatus* mushrooms that we have previously identified as anti-inflammatory and anti-diabetic with a molecular docking approach (*in silico*). The research method is descriptive analytical where the results of molecular docking in silico are described and described according to the results obtained from the docking application software. The results showed that the binding affinity (BA) values of rutin and α -tocopherol compounds against the enzymes cyclooxygenase 2 (COX-2), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) were higher than the metformin used. This suggests that rutin and α -tocopherol compounds in *C. comatus* have the potential to be developed as anti-inflammatory and antidiabetic agents that can reduce COX-2 and iNOS levels so as to prevent lipid peroxidation and inflammatory reactions in DM conditions.

Keywords: *Coprinus comatus*, bioactive compound, in silico, molecular docking, herbal medicine

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif yang terus meningkat prevalensinya sepanjang tahun. Penyakit DM menjadi salah satu penyakit yang menyumbang angka kematian tinggi di Indonesia. Penyakit ini dapat disebabkan karena penurunan toleransi glukosa, penurunan produksi insulin, dan resistensi insulin. Pengobatan DM yang membutuhkan waktu lama, serta konsumsi obat seumur hidup seringkali dibarengi dengan penyakit lain (komplikasi) yang dapat memperparah kondisi (Chen et al., 2019).

Pengobatan DM dan tatalaksana terapi DM dapat dilakukan dengan mengkonsumsi obat pendamping DM yang direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO). Pengobatan dengan *herbal medicine* menjadi salah satu alternatif yang dilakukan dengan tujuan untuk mencegah komplikasi pada penderita DM. Beberapa obat sintesis dan obat herbal memiliki aktivitas baik untuk mencegah kerusakan sel, jaringan, atau organ.

Peningkatan radikal bebas dan reaksi inflamasi menjadi salah satu faktor yang dapat memperparah kondisi pada DM. sel β pankreas pada pulau Langerhans merupakan sel yang bertugas dalam memproduksi insulin yang mengatur kadar glukosa dalam darah. Namun, disisi lain sel tersebut mengandung sedikit antioksidan enzimatis jika dibandingkan dengan sel pada organ lain, sehingga mudah terserang radikal bebas dan dapat menyebabkan kerusakan (Ratnaningtyas et al., 2021).

Pengobatan yang efektif perlu dilakukan dengan pengembangan *herbal medicine* yang tidak hanya dapat menurunkan kadar radikal bebas, dan kadar glukosa darah. Tetapi, juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan eksogen yang dapat membantu antioksidan enzimatis dalam meredam radikal bebas yang terbentuk pada kondisi DM. Sehingga, diharapkan terapi dan pengobatan DM dapat berjalan dengan efektif dan efisien (Ratnaningtyas, Hernanyanti, et al., 2022). Faktor yang meningkatkan komplikasi pada DM juga dapat karena usia, dengan peningkatan kadar glukosa darah sewaktu yang

meningkat akibat pola makan yang kurang benar (Husen & Ratnaningtyas, 2022). Dapat pula komplikasi karena peningkatan asam urat (Husen & Ratnaningtyas, 2023).

Pengembangan obat herbal dari jamur dewasa ini telah mulai dilakukan, selain karena kandungan senyawa bioaktifnya yang tinggi, juga karena jamur *edible* dapat dimasak dan dimakan secara langsung. Jamur yang masih sangat jarang dikembangkan di Indonesia adalah *Coprinus comatus*. Jamur *C. comatus* dikenal juga sebagai jamur paha ayam, atau *chicken drumstick mushroom* atau *shaggy ink cap medicinal mushrooms*. Jamur ini telah diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antidiabetes yang dapat menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan kadar insulin, dan menurunkan enzim dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (Ratnaningtyas, Hernayanti, et al., 2022).

Kebaruan yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan memfokuskan prediksi aktivitas senyawa bioaktif yang telah diidentifikasi sebelumnya dengan menggunakan GC-MS dan HPLC yang

kemudian dilakukan pengujian doking molekuler secara *in silico*. Pengujian *in silico* ini dilakukan dengan menggunakan protein ligan enzim sikooksigenase 2 (COX-2) dan enzim inducible nitric oxide synthase (iNOS) sebagai perwakilan dari enzim yang paling berkontribusi pada reaksi inflamasi dan peroksidasi lipid pada keadaan DM dan inflamasi.

METODE PENELITIAN

Riset ini merupakan riset konfirmasi dan lanjutan dari hasil identifikasi senyawa bioaktif *C. comatus* dengan menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) sebelumnya. Riset ini dianalisis secara deskriptif analitik dimana hasil studi doking molekuler *in silico* dibaca secara langsung dan dibandingkan dengan database yang ada.

Analisis dan Preparasi Reseptor

Analisis pada reseptor yang digunakan adalah reseptor enzim COX-2 dan iNOS. Nilai resolusi yang kami gunakan harus diantara 1.50 – 2.50 Å. Syarat nilai armstrong tersebut

kami gunakan untuk memastikan bahwa reseptor dalam keadaan baik dan layak di doking secara *in silico*. Reseptor kami dapatkan dari databank protein (PDB/ *Protein Data Bank* rcsb.org/pdb). Sementara analisis kami dapatkan dari *Ramachandran*. Identitas senyawa COX2 yang digunakan adalah 1CX2 dan iNOS adalah 3E7G.

Validasi dan Verifikasi Reseptor

Validasi reseptor dilakukan dengan menggunakan *software Autodock* dengan memastikan bahwa ligan dan reseptor yang sudah terkompleks. Pada penelitian ini dipastikan bahwa nilai *root mean square deviation/ RMSD* setidaknya $<2.50 \text{ \AA}$.

Preparasi Struktur Ligan

Preparasi struktur ligan dilakukan terhadap dua senyawa bioaktif yang kami identifikasi sebelumnya yaitu Rutin dan α -Tokoferol. Preparasi struktur ligan sebelumnya juga dapat dilakukan dengan mengakses web server KNAPSACK Family dengan senyawa pembanding yang digunakan adalah Metformin.

Doking Molekuler

Doking molekuler secara *in silico* pada senyawa *C. comatus* yaitu Rutin dan α -Tokoferol dilakukan terhadap reseptor 1CX2 dan 3E7G dengan menggunakan *docking molecular anylisis software* PyRx ver 0.9. Proses ini juga memastikan bahwa senyawa yang memiliki nilai *free energy binding* (FEB) atau juga dikatakan sebagai energi bebas harus dalam konstanta inhibisi (K_i) yang paling rendah. Semakin rendah nilai K_i maka semakin baik pula prediksi ikatan antara reseptor dengan ligan yang digunakan. Perlu menjadi catatan bahwa pada tahap doking, *grid box* yang digunakan harus sama seperti pada tahap *redocking*.

Visualisasi Hasil Doking Molekuler

Visualisasi hasil doking molekuler secara *in silico* dilakukan dengan menggunakan *software DiscoveryStudio* versi terbaru. Cara visualisasi dilakukan dengan *load* data hasil *complete docking* dari *software* PyRx dalam format *pdb*. kemudian dikombinasikan dengan ligan yang digunakan pada penelitian ini (hasil *clearing* dari molekul air) dalam

format yang sama (pdb). selanjutnya dilakukan visualisasi 2D dan 3D *complete docking* untuk melihat interaksi yang terjadi.

Analisis Data

Data dianalisis secara deskriptif analitik, dimana hasil pembacaan software dinarasikan dan dibandingkan dengan pustaka dan data yang terdapat pada web server, data bank, serta pada hasil studi sebelumnya. Semua data nilai FEB disajikan dalam tabel dengan mencatat protein yang saling berinteraksi yang ditampilkan dari visualisasi *DiscoveryStudio* (Islamiyati et al., 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua senyawa pada *C. comatus* yaitu rutin dan α -tokoferol memiliki potensi yang tinggi untuk dapat dikembangkan sebagai kandidat suplemen kesehatan atau juga *herbal medicine* karena mampu menghambat aktivitas COX-2 dan iNOS pada studi *in vivo* (Ratnaningtyas et al., 2024) dan pada pengujian secara *in silico* ini.

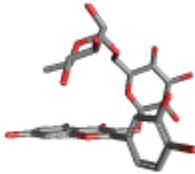
Identitas senyawa target *C. comatus* disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Target *C. comatus*

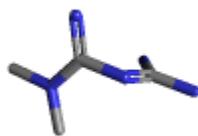
No	Senyawa	PubChem ID
1	Rutin	CID 5280805
2	α -Tokoferol	CID 2116
3	Metformin	CID 4091

Tabel 1 menunjukkan senyawa target yang digunakan pada penelitian ini, sementara struktur dan rumus kimia senyawa target disajikan pada Tabel 2.

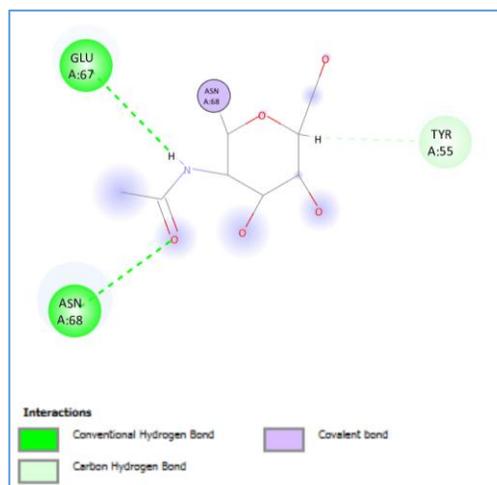
Tabel 2. Struktur Senyawa Target (GC-MS dan HPLC)

No	Senyawa	Struktur Kimia Dan Rumus Molekul
1	Rutin	 C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆
2	α -Tokoferol	 C ₂₉ H ₅₀ O ₂

3 Metformin

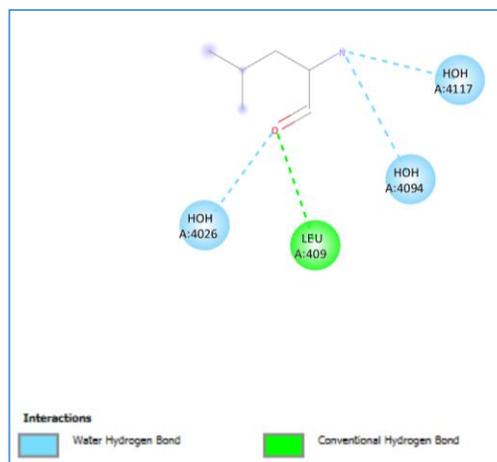


Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada percobaan *in vivo* senyawa *C. comatus* mengandung rutin, flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, dan polifenol (Ratnaningtyas & Husen, 2022). Senyawa lain yang terdapat pada *C. comatus* adalah quercetin yang memiliki aktivitas yang serupa dengan rutin dan polifenol (Tešanović et al., 2017). Percobaan *in vivo* pada tikus model DM yang diinduksi STZ menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat *C. comatus* mampu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan insulin (Husen et al., 2021). Aktivitas tersebut dimungkinkan karena senyawa *C. comatus* mampu menekan radikal bebas yang terbentuk pada keadaan DM. Pada percobaan *in silico* menunjukkan bahwa rutin mampu berikatan dengan 1CX2 pada COX-2



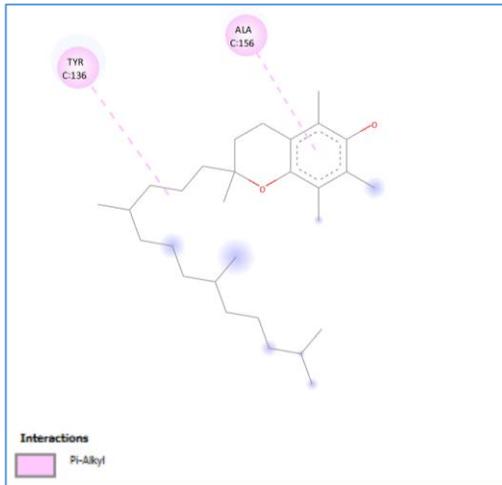
Gambar 1. Visualisasi Reesptor 1CX2 Dengan Rutin

Selain itu, pada Gambar 2 juga ditunjukkan bahwa rutin mampu berikatan dengan reseptor 3E7G pada enzim iNOS.



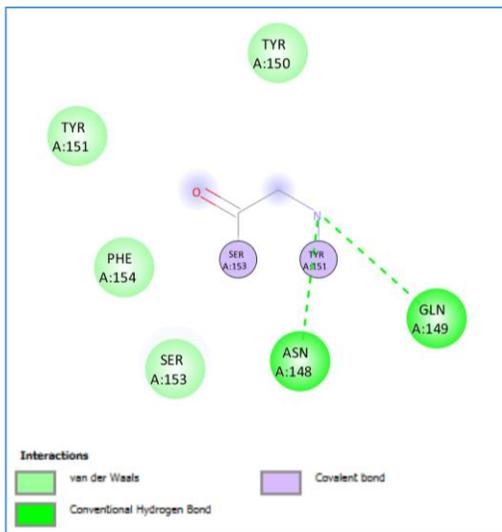
Gambar 2. Visualisasi Reseptor 3E7G Dengan Rutin

Hasil yang sama juga disajikan pada Gambar 3 dan Gambar 4. Dimana senyawa α -tokoferol mampu berikatan dengan reseptor 1CX2 (COX-2) dan 3E7G (iNOS).



Gambar 3. Visualisasi Reseptor 1CX2 Dengan α -Tokoferol

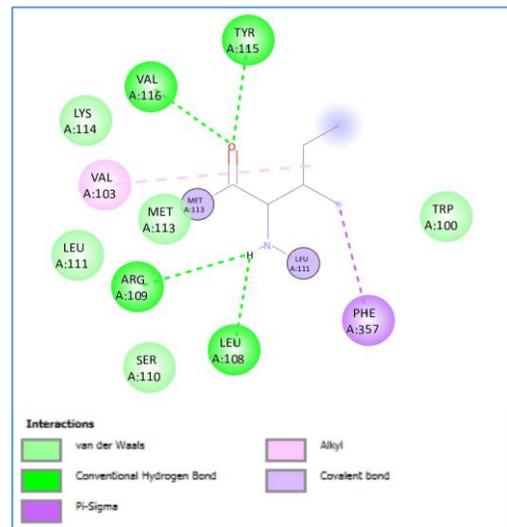
Gambar 4 menunjukkan bahwa α -tokoferol memberikan visualisasi ikatan yang lebih beragam jika dibandingkan dengan Gambar 3 dengan reseptor 1CX2.



Gambar 4. Visualisasi Reseptor 3E7G Dengan α -Tokoferol

Sebagai pembanding, metformin digunakan pada penelitian ini untuk

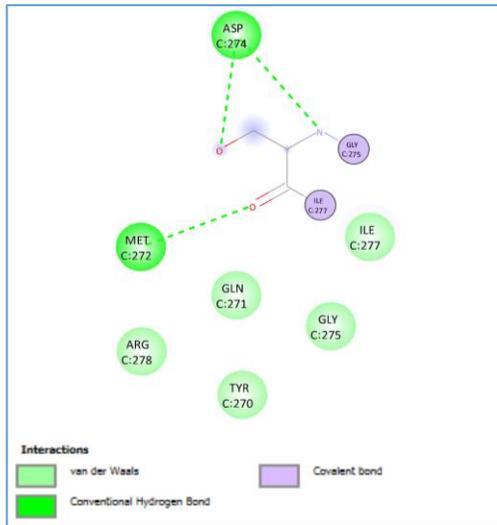
mengetahui apakah nilai FEB nya dapat lebih baik atau tidak jika dibandingkan dengan rutin dan α -tokoferol. Hasil menunjukkan pada Gambar 5 dan Gambar 6 visualisasi ikatan reseptor dan ligan metformin dengan 1CX2 dan 3E7G memiliki asam amino yang lebih beragam jika dibandingkan dengan α -tokoferol. Namun jika dibandingkan dari nilai FEB nya yang disajikan pada Tabel 3. Nilai FEB terkecil justru terdapat pada hasil doking molekuler antara rutin dan 1CX2 serta 3E7G diikuti nilai FEB dari α -tokoferol dan metformin.



Gambar 5. Visualisasi Reseptor 1CX2 Dengan Metformin

Jika dilihat ikatan reseptor dan ligan protein metformin dengan 1CX2 lebih

beragam jika dibandingkan dengan metformin terhadap 3E7G (Gambar 6).



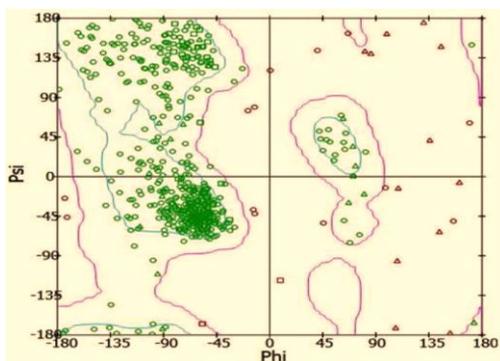
Gambar 6. Visualisasi Reseptor 3E7G Dengan Metformin

Tabel 3. Nilai Hasil Doking Molekuler

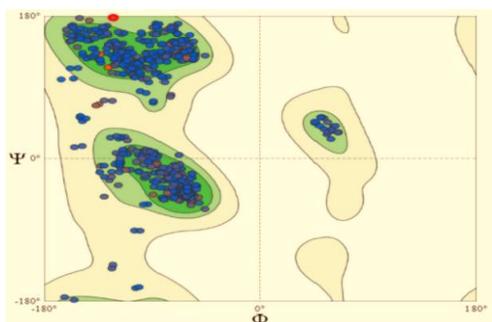
Target Ikatan	Nilai FEB	Interaksi Asam Amio
Rutin 1CX2	-9.1	GLU, ASN, TYR
Rutin 3E7G	-7.9	LEU
α -Tokoferol 1CX2	-6.1	ASN, GLN, TYR, PHE, SER
α -Tokoferol 3E7G	-6.0	TYR, ALA
Metformin 1CX2	-5.4	TYR, VAL, ARG, LEU, LYS, MET, LEU, SER, TRP
Metformin 3E7G	-4.6	ASP, MET, ALE, GLN, ILE, TYR, GLY

Tabel 3 menunjukkan bahwa ikatan ligan – reseptor yang paling kuat adalah rutin terhadap 1CX2 dan 3E7G. Sementara α -tokoferol menunjukkan nilai dibawahnya. Ikatan rutin dengan 1CX2 adalah yang tertinggi dengan -9.1 diikuti dengan rutin terhadap 3E7G dengan -7.9, sementara α -tokoferol dengan 1CX2 juga yang tertinggi dengan -6.1 dibandingkan α -tokoferol dengan 3E7G. Berdasarkan hasil tersebut juga dapat disimpulkan bahwa ikatan dan potensi penghambatan terbaik terhadap enzim siklooksigenase 2 (COX-2) dibandingkan terhadap inducible nitric oxide synthase (iNOS). Sementara itu metformin yang merupakan obat antidiabetes menunjukkan nilai FEB terkecil dengan -5.4 terhadap 1CX2, dan -4.6 terhadap 3E7G.

Hasil preparasi untuk resptor 1CX2 dan 3E7G dengan menggunakan *Plot Ramachandran* telah memenuhi syarat dengan nilai setidaknya pada rentang 1.0 – 3.0 Å (Samineni et al., 2024). Hasil verifikasi dengan *Plot Ramachandran* disajikan pada **Gambar 7 dan Gambar 8** berikut ini:



Gambar 7. Plot Ramachandran 1CX2



Gambar 8. Plot Ramachandran 3E7G

Enzim siklooksigenase 2 (COX-2) merupakan enzim yang sangat berperan pada reaksi inflamasi. Enzim ini dapat mengaktifkan dan menstimulasi aktivitas prostaglandin E2 (PGE2) yang dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi, seperti sitokin pro-inflamasi (Ratnaningtyas, Husen, Hernayanti, et al., 2022). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa reaksi inflamasi pada tikus model DM yang diinduksi CFA menunjukkan peningkatan kadar COX-2 dan nitrit oksida (NO^-) (Ratnaningtyas et al., 2024). Selain itu

pada penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa percobaan *in silico* dengan menghambat aktivitas COX-2 memperlihatkan aktivitas anti-inflamasi yang potensial. Hasil validasi yang sama seperti pada Gambar 7 juga diperlihatkan pada percobaan tersebut, dengan beberapa asam amino yang berikatan seperti LEU, VAL, SER, TYR, PHE, ALA, TRP, dan GLY (Samineni et al., 2024). Sementara itu pada penelitian ini senyawa rutin dengan 1CX2 menunjukkan interaksi dengan asam amino seperti GLU, ASN (utama) dan TYR.

Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif seperti rutin, *quercetin*, *myricetin*, *diosmetin*, *trictetin*, dan *fisetin* mampu menghambat aktivitas NOS. NOS sendiri merupakan enzim utama yang memiliki tiga isomer seperti iNOS, nNOS dan eNOS. Penurunan aktivitas iNOS secara langsung dapat menurunkan aktivitas inflamasi dengan menurunnya produksi NO^- (Alshehri et al., 2022).

Penelitian sebelumnya pada percobaan *in vivo* menunjukkan bahwa *C. comatus* yang mengandung antioksidan eksogen seperti flavonoid mampu meningkatkan kadar antioksidan enzimatis pada tikus model DM (Ratnaningtyas, Husen, Sukmawati, et al., 2022). Disisi lain pada percobaan *in vivo* model anti-inflamasi, *C. comatus* mampu menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi IL-1 β hingga lebih dari 70% dan menurunkan kadar IgE lebih dari 50% (Ratnaningtyas, Husen, Hernayanti, et al., 2022). Senyawa yang mengandung gugus hidroksil tinggi seperti polifenol dan flavonoid dapat meredam radikal bebas dan mencegah reaksi peroksidasi lipid yang dapat memicu pelepasan mediator inflamasi (Ratnaningtyas, Hernanyanti, et al., 2022). Aktivitas anti-inflamasi dari senyawa bioaktif tersebut juga pernah ditunjukkan pada penelitian sebelumnya yang menggunakan jamur *Ganoderma lucidum* yang dapat menurunkan kadar COX-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , dan NOS. Bahkan efek penurunan terhadap COX-2 lebih dari 20%, dan efek

penurunan terhadap NOS >21% (Ratnaningtyas et al., 2024).

Berdasarkan studi *in silico* ini memungkinkan bahwa senyawa rutin dan α -tokoferol sangat berpotensi untuk dikembangkan sebagai salah satu kandidat obat anti-inflamasi terutama yang berasal dari jamur *C. comatus*. Mengingat penelitian sebelumnya yang juga telah menunjukkan *C. comatus* mengandung senyawa rutin dan α -tokoferol yang cukup tinggi. Sebagai anti-diabetes senyawa rutin dan α -tokoferol dapat mencegah kerusakan sel β pankreas dari serangan radikal bebas yang meningkat akibat reaksi glikosilasi non-enzimatik (Ding et al., 2012). Sehingga dapat bereperan sebagai suplemen antioksidan.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa doking molekuler senyawa rutin dan α -tokoferol dari jamur *C. comatus* memiliki potensi yang besar dalam mengikat enzim siklooksigenase 2 (COX-2) dan inducible nitric oxide synthase (iNOS), dengan rentang nilai binding affinity antara -6.0 – -9.1.

Potensi senyawa ini dapat dieksplorasi lebih lanjut dengan melakukan pemurnian dan isolasi senyawa tunggal dengan menggunakan HRMS, dan dapat dilakukan percobaan secara *in vitro* dan *in vivo* lanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alshehri, B., Vijayakumar, R., Senthilkumar, S., Ismail, A., Abdel-Hadi, A., Choudhary, R. K., Albenasy, K. S., Banawas, S., Alaidarous, M. A., & Manikandan, P. (2022). Therapeutic potential of nitric oxide synthase inhibitor from natural sources for the treatment of ischemic stroke. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(2), 984–991.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.003>
- Chen, L., Gnanaraj, C., Arulselvan, P., El-Seedi, H., & Teng, H. (2019). A review on advanced microencapsulation technology to enhance bioavailability of phenolic compounds: based on its activity in the treatment of Type 2 Diabetes. *Trends in Food Science and Technology*, 85, 149–162.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.026>
- Ding, Z., Wang, W., Wang, F., Wang, Q., & Zhang, K. (2012). Polysaccharides production by submerged fermentation of *Coprinus comatus* and their inhibitory effects on non-enzymatic glycosylation. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(7), 1375–1381.
<https://doi.org/10.5897/JMPR11.1648>
- Husen, F., Hernayanti, H., Ekowati, N., Sukmawati, D., & Ratnaningtyas, N. I. (2021). Antidiabetic effects and antioxidant properties of the saggy ink cap medicinal mushroom, *Coprinus comatus* (Agaricomycetes) on streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 23(10), 9–21.
<https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2021040020>
- Husen, F., & Ratnaningtyas, N. I. (2022). Hubungan dan profil tekanan darah dengan peningkatan kadar glukosa darah pedagang di desa mandiraja wetan. *Jurnal Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNSIQ*, 9(3), 209–216.
<https://doi.org/https://doi.org/10.32699/ppkm.v9i3.3163>
- Husen, F., & Ratnaningtyas, N. I. (2023). Hubungan kadar asam urat dan glukosa darah pada wanita usia dewasa-tua di desa mandiraja wetan. *Jurnal Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNSIQ*, 10(3), 177–185.
<https://doi.org/10.32699/ppkm.v10i3.5371>
- Islamiyati, D., Husen, F., & Ina Ratnaningtyas, N. (2023). Potensi Aktivitas Antibakteri Ekstrak *Moringa oleifera* (Lamk.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* Secara In Silico dan In Vitro. *Jurnal Bina Cipta Husada:*

- Jurnal Kesehatan Dan Science*, 19(2), 80–90.
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., Husen, F., Maulida, I., Kustianingrum, R., & Vidiyanti, V. (2022). Antioxidant activities and properties of *Coprinus comatus* mushroom both mycelium and fruiting body extracts in streptozotocin-induced hyperglycemic rats model. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 14(1), 9–21.
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., & Husen, F. (2021). Nephroprotective and antioxidant effects of ethanol extract of *Coprinus comatus* mushroom fruit-bodies on streptozotocin-induced diabetic rat models. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 948, 1–13. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/948/1/012078>
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, H., Ekowati, N., & Husen, F. (2022). Ethanol extract of the mushroom *Coprinus comatus* exhibits antidiabetic and antioxidant activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 60(1), 1126–1136. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2074054>
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2022). Profil Mikokimia dan Aktivitas Antidiabetes Jamur *Coprinus comatus* pada Tikus Model Hiperglikemia dengan Induksi Streptozotocin. *Jurnal Mikologi Indonesia*, 6(1), 37–47. <https://doi.org/10.46638/jmi.v6i1.204>. Abstrak
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., & Fitrianto, N. (2024). Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) Nanogel in Complete Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis (RA) Rat Model: Anti-Arthritic, Anti-Inflammatory, and Antioxidative Activity. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 26(8), 27–40. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2024053884>
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Hernayanti, Ekowati, N., & Budianto, B. H. (2022). Anti-inflammatory and immunosuppressant activity of *Coprinus comatus* ethanol extract in carrageenan-induced rats of *Rattus norvegicus*. *Molekul*, 17(3), 336–346.
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Sukmawati, D., Wibowo, E. S., Hikam, A. R., & Aksoy, A. (2022). Antidiabetic Effects and Enzymatic Antioxidant Activity of Chicken Drumstick Mushroom (*Coprinus comatus*) Extract in Diabetic Rats Model. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 16(4), 2764–2774. <https://doi.org/10.22207/jpam.16.4.48>
- Samineni, R., Samathoti, P., Gouru, S. A., Khan, A., Priyadharshni, P. S. P., Manda, K., Kishore, V. M., & Podila, N. (2024). In-silico Investigation and Development of Cyclooxygenase-2 (1CX2) Selective Inhibition as a Possible Anti-Inflammatory Activity. *Biomedical and Pharmacology*

Journal, 17(3), 1769–1783.
<https://doi.org/10.13005/bpj/2982>
Tešanović, K., Pejin, B., Šibul, F.,
Matavulj, M., Rašeta, M.,
Janjušević, L., & Karaman, M.
(2017). A comparative overview
of antioxidative properties and
phenolic profiles of different
fungal origins: fruiting bodies and
submerged cultures of *Coprinus*
comatus and *Coprinellus*
truncorum. *Journal of Food*
Science and Technology, 54(2),
430–438.
[https://doi.org/10.1007/s13197-](https://doi.org/10.1007/s13197-016-2479-2)
016-2479-2