PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa* Korth) TERHADAP KADAR *GLUTATHIONE* (GSH) DAN ENZIM *GLUTATHIONE PEROXIDASE* (GPx-1) PADA TIKUS MODEL OSTEOARTRITIS

SKRIPSI

OLEH :

MUHAMMAD ARSYIL MU'ID HARTONO

NIM. I1021221100

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa* Korth) TERHADAP KADAR *GLUTATHIONE* (GSH) DAN ENZIM *GLUTATHIONE PEROXIDASE* (GPx-1) PADA TIKUS MODEL OSTEOARTRITIS

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

OLEH :

MUHAMMAD ARSYIL MU'ID HARTONO

NIM. I1021221100

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

SKRIPSI

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa* Korth) TERHADAP KADAR *GLUTATHIONE* (GSH) DAN ENZIM *GLUTATHIONE PEROXIDASE* (GPx-1) PADA TIKUS MODEL OSTEOARTRITIS

OLEH :

MUHAMMAD ARSYIL MU'ID HARTONO

NIM. I1021221100

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal: 7 Januari 2026

Disetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Dr. Inarah Fajriaty, M.Si., Apt.	dr. Andriani, M.Biomed.
NIP. 198004072009122002	NIP. 198204172008122003
Penguji Utama,	**Penguji Pendamping,**
Mohamad Andrie, M.Sc., Apt.	Dr. Harivanto HI., M.Si., Apt.
NIP. 198105082008011008	NIP. 198501062009121009

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked
NIP. 198110042008012011

Lulus Tanggal : **7 Januari 2026**
No. SK Dekan FK : **542/DST/UN22.9/DT.00.10/2026**
Tangal SK : **11 Februari 2026**

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhammad Arsyil Mu'id Hartono

NIM : I1021221100

Jurusan/Prodi : Farmasi

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Pontianak, 7 Januari 2026

Yang Membuat Pernyataan,

Muhammad Arsyil Mu'id Hartono

I1021221100

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillahi rabbil 'alamin. Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah, nikmat, ridho-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini. Shalawat dan salam senantiasa selalu tercurahkan kepada Nabi besar Rasulullah Muhammad SAW.

Teruntuk **Ayahanda** dan **Ibunda**, dua permata hati yang dititipkan Tuhan untuk membantuku mengarungi deras arus kehidupan. Terasa sulit hidup ini tanpa kehadiran kalian. Selalu ku rayu Tuhan agar diberikannya kalian berdua umur yang panjang. Selalu kuberharap agar ketulusan kalian dihadiahi sepotong Surga oleh Tuhan yang Maha Pemurah. Bujuklah Tuhan agar Ia memberikan ketegaran di dalam relung jiwaku, agar tiap tetes darah kalian yang mengalir berdenyut di nadi ini dapat menghadiahi kalian berdua kesuksesan dan kemudahan hidup, sehingga dapat selalu mendampingi setiap fase kehidupan saya. Terima kasih juga teruntuk **kedua adik** tersayang yang menemani suka duka, semangat, dan kekuatan untuk bertahan sejauh ini.

Terima kasih kepada teman seperjuangan selama di farmasi **Kristo**, **Fadhil**, **Azra**, **Akbar**, **Sipa**, serta teman-teman **SERDEFA**. Kepada sahabat, saudara tak sedarah penulis sedari kecil bertumbuh sampai sekarang mulai dari SD, SMP, SMA hingga sejauh ini memberikan arti apa itu bentuk pertemanan yang tumbuh menjadi persaudaraan yang abadi **Aby**, **Eki**, **Raihan**, **Risky** serta lainnya yang tidak bisa disebut satu-persatu.

Terakhir, teruntuk diriku sendiri, **Muhammad Arsyil Mu'id Hartono**. Terima kasih untuk tidak menyerah dan masih bertahan walau semuanya terasa berat untuk dijalani. Tetaplah menjadi manusia yang mau berusaha dan tidak lelah untuk mencoba. Mari tetap bekerja sama untuk tumbuh dan berkembang menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih atas perjuangannya.

"Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya"
(Q.S Al-Baqarah:286)

"*It will pass, and time will heal*"

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat Rahmat dan karunianya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kratom (*Mitragyna Speciosa* Korth) Terhadap Kadar *Glutathione* (GSH) Dan Enzim *Glutathione Peroxidases* (GPx-1) Pada Tikus Model Osteoartritis" dengan baik.

Penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk dapat menyelesaikan Program Sarjana (S1) prodi Farmasi pada Universitas Tanjungpura. Penyelesaian dalam penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan orang-orang. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini, penulis akan menyampaikan rasa terima kasih kepada pihak berikut:

1. dr. Ita Armyanti, M.Pd. Ked, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
2. Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt, selaku Kepala Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak sekaligus Dosen Pembimbing Akademik penulis yang selalu memberi semangat, mendukung dan membimbing penulis sejak awal memulai kuliah hingga sekarang.
3. Nera Umilia Purwanti. M. Sc, Apt. selaku Koordinator Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
4. Dr. Inarah Fajriaty, M.Si., Apt selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, mengajarkan, dan memberikan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. dr. Andriani, M.Biomed selaku Pembimbing Pendamping yang telah bersedia

meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, mengajarkan, dan memberikan semangat selama penulisan skripsi ini.

6. Mohamad Andrie, M.Sc., Apt selaku Penguji Utama dan Dr. Hariyanto IH, M.Si., Apt selaku Penguji Pendamping yang telah memberikan saran, penilaian, dan masukan selama penyusunan skripsi ini.
7. Para dosen dan *civitas* akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak yang telah memberikan ilmu serta masukan dan saran.
8. Rekan tim penelitian KRATOM yang selalu mendukung dan bekerja sama dalam setiap proses penelitian berlangsung.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas doa, dukungan, semangat dan bantuan selama kuliah hingga akhir penyusunan skripsi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini, masih jauh dari sempurna, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Pontianak, 7 Januari 2026

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL ..... **i**

HALAMAN PENGESAHAN ..... **ii**

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN ..... **iii**

HALAMAN PERSEMBAHAN ..... **iv**

KATA PENGANTAR ..... **v**

DAFTAR ISI ..... **vii**

DAFTAR TABEL ..... **xii**

DAFTAR GAMBAR ..... **xiii**

DAFTAR LAMPIRAN ..... **xiv**

DAFTAR SINGKATAN ..... **xv**

ABSTRAK ..... **xvii**

ABSTRACT ..... **xviii**

BAB I PENDAHULUAN **1**

I.1 Latar Belakang 1

I.2 Rumusan Masalah 3

I.3 Tujuan Penelitian 3

I.4 Manfaat Penelitian 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **4**

II.1 Osteoartritis 4

II.1.1 Definisi 4

II.1.2 Manifestasi Klinis.....5

II.1.3 Tatalaksana.....5

II.2 Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth).....6

II.3 Pembuatan Simplisia dan Ekstrak.....9

II.3.1 Simplisia.....9

II.3.2 Ekstraksi.....10

II.3.3 Maserasi.....10

II.4 *Glutathione* (GSH).....10

II.5 *Glutathione peroxidase* (GPx).....13

II.6 Hewan Uji.....15

II.6.1 Definisi.....15

II.6.2 Tikus Jantan Galur Wistar.....15

II.6.3 Adaptasi Hewan Uji.....17

II.7 *Molecular Docking*.....17

II.8 Landasan Teori.....19

II.9 Kerangka Konsep Penelitian.....23

II.10 Hipotesis Penelitian.....24

BAB III METODOLOGI.....25

III.1 Alat dan Bahan.....25

III.1.1 Alat.....25

III.1.2 Bahan 26

III.2 Prosedur Penelitian 26

III.2.1 Pengajuan Kaji Etik 26

III.2.2 Tempat dan Waktu Penelitian 26

III.2.3 Subyek Penelitian 26

III.2.3.1 Populasi Penelitian 26

III.2.3.2 Sampel Penelitian 27

III.3 Kriteria Pemilihan Subyek 27

III.3.1 Kriteria Inklusi 27

III.3.2 Kriteria Eksklusi 27

III.4 Variabel Penelitian 27

III.4.1 Variabel Bebas 27

III.4.2 Variabel Terikat 28

III.4.3 Variabel Terkontrol 28

III.5 Cara Kerja 28

III.5.1 Determinasi Tanaman 28

III.5.2 Pembuatan Sediaan Uji 28

III.5.3 Screening Fitokimia 28

III.5.4 Uji *in silico* 29

III.5.4.1 Persiapan Struktur Ligan 29

III.5.4.2 Persiapan Struktur Reseptor....29
III.5.4.3 Validasi Metode....30
III.5.4.4 *Docking*....30
III.5.5 Uji *In Vivo*....31
III.5.5.1 Persiapan Hewan Uji....31
III.5.5.2 Pengelompokan Hewan Uji....31
III.5.5.3 Perlakuan Hewan Uji....33
III.5.5.4 Pemantauan Berat Badan....34
III.5.5.5 Pengukuran Kadar GSH....34
III.6 Analisis Data Hasil Penelitian....35
III.7 Skema Penelitian....37
III.8 Jadwal Penelitian....38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN....39
IV.1 Kaji Etik....39
IV.2 Determinasi Tanaman....41
IV.3 Ekstraksi Daun Kratom....42
IV.4 Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kratom....45
IV.5 Hasil Uji *In Silico*....49
IV.5.1 Penyiapan Struktur Molekul Reseptor....49
IV.5.2 Penyiapan Struktur Ligan....51

IV.5.3 Validasi Metode *Molecular Docking*.....53

IV.5.4 *Molecular Docking* Ligan terhadap Reseptor.....56

IV.6 Uji *In Vivo*.....61

IV.6.1 Persiapan Hewan Uji.....61

IV.6.2 Pengelompokkan Hewan Uji.....62

IV.6.3 Pembuatan Sediaan Uji.....63

IV.6.4 Perlakuan Hewan Uji.....64

IV.6.5 Kurva Standar GSH.....68

IV.6.6 Pengukuran Kadar GSH.....69

IV.7 Uji Korelasi Data *In Silico* dan *In Vivo*.....79

BAB V PENUTUP.....81

V.1 Kesimpulan.....81

V.2 Saran.....81

DAFTAR PUSTAKA.....82

LAMPIRAN.....95

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Pengelompokan Hewan Uji 31

Tabel 2. Jadwal Penelitian 38

Tabel 3. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Kratom 43

Tabel 4. Hasil Organoleptik 44

Tabel 5. Hasil Skrining Fitokimia 46

Tabel 6. Hasil Preparasi Reseptor Menggunakan Discovery Studio 50

Tabel 7. Hasil Penentuan Fisikokimia Ligan 51

Tabel 8. Hasil Penentuan Fisikokimia Ligan 53

Tabel 9. Hasil Torsion Native Ligan 54

Tabel 10. Hasil Validasi Metode Molecular Docking 55

Tabel 11. Interaksi Ligan Terhadap Reseptor Mitragynine 57

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Tanaman Kratom (a) dan Daun Kratom (b).....7

Gambar 2. Mekanisme Kerja GSH.....11

Gambar 3. Struktur 3D enzim glutathione peroxidase-1 (GPx-1).....14

Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian.....24

Gambar 5. Skema Penelitian.....37

Gambar 6. Hasil Ekstrak Kental Daun Kratom.....43

Gambar 7. Konformasi Bentuk 2 Dimensi dengan Chemdraw.....51

Gambar 8. Konformasi Bentuk 3 Dimensi Ligan dengan Chemdraw.....52

Gambar 9. Visualisasi Tiga Dimensi Validasi Metode Docking.....55

Gambar 10. Visualisasi 3D Interaksi Senyawa dengan Reseptor GPx.....58

Gambar 11. Histopatologi Jaringan Lutut Hewan Model Osteoartritis Hari ke-3. 65

Gambar 12. Perubahan Ukuran Sendi Lutut Pada Hari ke-0 (a); Dibandingkan Terhadap Hari ke-3 (b) Setelah Induksi MIA.....66

Gambar 13. Kurva Standar GSH.....69

Gambar 14. Kadar GSH Hewan Model Osteoartritis Pada Hari ke-21.....71

Gambar 15. Mekanisme Peningkatan Kadar GSH Plasma.....73

Gambar 16. Uji Korelasi Pearson in silico dan in vivo.....79

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Kaji Etik.....95

Lampiran 2. Determinasi Tanaman.....96

Lampiran 3. Perhitungan Induksi MIA.....98

Lampiran 4. Perhitungan CMC-Na 0,5% (Kontrol Negatif).....98

Lampiran 5. Perhitungan Induksi Na Diklofenak 5 mg/kgBB (Kontrol Positif)...98

Lampiran 6. Perhitungan induksi sediaan ekstrak dosis 75 mg/kgBB.....98

Lampiran 7. Perhitungan induksi sediaan ekstrak dosis 150 mg/kgBB.....99

Lampiran 8. Perhitungan induksi sediaan ekstrak dosis 200 mg/kgBB.....99

Lampiran 9. Larutan Standar GSH.....100

Lampiran 10. Perhitungan Kadar GSH.....101

Lampiran 11. *In Silico*.....103

Lampiran 12. Dokumentasi *In Vivo*.....103

Lampiran 13. Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Kratom.....105

Lampiran 14. Analisis Data SPSS.....106

DAFTAR SINGKATAN

ABTS = 2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)

ANOVA = *Analysis of Variance*

ARE = *Antioxidant Response Element*

ATP = *Adenosine Triphosphate*

CMC-Na = *Carboxymethylcellulose Sodium*

COX-2 = *Cyclooxygenase-2*

DPPH = *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*

DTNB = *5,5'-Dithiobis(2-Nitrobenzoic Acid)*

EDTA = *Ethylenediaminetetraacetic acid*

FRAP = *Ferric Reducing Antioxidant Power*

GAE = *Gallic Acid Equivalent*

GPx-1 = *Glutathione Peroxidase-1*

GSH = *Glutathione*

GST = *Glutathione S-transferase*

HO-1 = *Heme oxygenase-1*

HRQoL = *Health Related Quality of Life*

IC_{50} = *Inhibitory Concentration* 50

Keap1 = *Kelch-like ECH-associated protein 1*

LPS = *Lipopolysaccharide*

MDA = *Malondialdehyde*

MIA = Monosodiumiodoasetat

MOR = *Mu-opioid receptor*

NADPH = *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Reduced form)*

NF-κB = *Nuclear Factor- Kappa Beta*

Nrf2 = *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2*

OA = Osteoartritis

OAINS = Obat Anti Inflamasi Non-Steroid

PBS = *Phosphate Buffer Saline*

PDB = *Protein Data Bank*

RMSD = *Root Mean Square Deviation*

RNS = *Reactive Nitrogen Species*

ROS = *Reactive Oxygen Species*

SOD = *Superoxide Dismutase*

SPSS = *Statistical Product and Service Solution*

TCA = *Tricarboxylic Acid*

UV-Vis = *Ultraviolet–Visible Spectrophotometer*

ABSTRAK

Osteoartritis merupakan penyakit degeneratif sendi yang ditandai dengan kerusakan tulang rawan akibat stres oksidatif dan penurunan aktivitas antioksidan endogen. Salah satu enzim antioksidan penting adalah *glutathione peroxidase*-1 (GPx-1) yang berperan dalam mereduksi radikal bebas. Daun *Mitragyna speciosa* (kratom) diketahui mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid dengan potensi aktivitas antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak etanol daun *Mitragyna speciosa* terhadap kadar *glutathione* (GSH) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi osteoartritis. Penelitian eksperimental ini menggunakan 30 ekor tikus jantan yang dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan: kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (natrium diklofenak 5 mg/kgBB), serta tiga kelompok ekstrak etanol daun kratom dosis 75, 150, dan 200 mg/kgBB. Induksi osteoartritis dilakukan dengan injeksi monosodiumiodoasetat (MIA) intraartikular pada lutut kiri. Pengukuran kadar GSH dilakukan dengan metode spektrofotometri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mitraginin memiliki energi ikatan terendah -5,66 kcal/mol terhadap reseptor GPx. Secara *in vivo*, pemberian ekstrak dapat memulihkan kadar GSH plasma mendekati nilai fisiologis, di mana dosis 200 mg/kgBB memberikan efektivitas dengan profil yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol positif.

Kata kunci: Osteoartritis, *Mitragyna speciosa*, Antioksidan, *Glutathione peroxidase*, tikus Wistar

ABSTRACT

Osteoarthritis is a degenerative joint disease characterized by cartilage damage caused by oxidative stress and decreased endogenous antioxidant activity. One of the key antioxidant enzymes is glutathione peroxidase-1 (GPx-1), which plays a role in reducing free radicals. Mitragyna speciosa (kratom) leaves are known to contain alkaloids and flavonoids with potential antioxidant activity. This study aimed to investigate the effect of ethanolic extract of Mitragyna speciosa leaves on the levels of reduced glutathione (GSH) in Wistar rats (Rattus norvegicus) induced with osteoarthritis. This experimental study used 30 male rats divided into six groups: normal control, negative control, positive control (diclofenac sodium 5/kgBW), and three treatment groups receiving ethanol extract of kratom leaves at doses of 75, 150, and 200 mg/kgBW. Osteoarthritis in rats developed following intra-articular injection of monosodiumiodoacetate (MIA) into the left knee joint. GSH levels were measured using a spectrophotometric method. The results showed that mitragynine exhibited the lowest binding energy of -5.66 kcal/mol towards the GPx receptor. In vivo, the extract administration was to restore plasma GSH levels, where the dose of 200 mg/kgBW demonstrated the effectiveness with a profile that was not significantly different ($p > 0.05$) compared to the positive control group.

Keywords*: Osteoarthritis, Mitragyna speciosa, antioxidant, Glutathione, Wistar rats*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Osteoartritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai kerusakan kartilago, inflamasi sinovial, dan perubahan tulang subkondral.[1] *World Health Organization* tahun 2023 melaporkan bahwa prevalensi osteoartritis secara global mencapai lebih dari 344 juta kasus.[2] Pada prinsipnya, OA merupakan penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh stres oksidatif dengan mekanisme penting dalam progresivitasnya ditandai oleh peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), sehingga menurunkan antioksidan endogen seperti *glutathione* (GSH) dan enzim *glutathione peroxidase*-1 (GPx-1).[3,4] Penurunan ini berkaitan dengan gangguan regulasi jalur *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2) dan peningkatan aktivasi *Nuclear Factor- Kappa Beta* (NF-κB) selama proses inflamasi kronis, yang menghambat ekspresi gen GPx-1 serta menurunkan kapasitas antioksidan sel.[5] Pengobatan OA pada umumnya menggunakan terapi farmakologis yang bersifat simptomatik dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dan penghambat Siklooksigenase-2 (COX-2) umum digunakan untuk meredakan nyeri dengan menekan prostaglandin.[6]

Walaupun saat ini sudah terdapat terapi pengobatan OA, pemakaian jangka panjang terapi yang ada dapat menimbulkan efek samping seperti gastrointestinal, kardiovaskular, dan nefrotoksisitas.[6] Keterbatasan ini mendorong pemanfaatan herbal dengan efek antioksidan sehingga dapat menekan terjadinya inflamasi. Salah satu kandidat tanaman obat adalah Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) yang

mengandung alkaloid dengan dominan senyawa mitraginin.[7] Uji 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun Kratom memiliki aktivitas antioksidan kuat dengan IC_{50} 91,86.[8] Etanol juga terbukti meningkatkan kadar mitraginin hingga dua kali lipat dibanding simplisia, sehingga memperkuat aktivitas biologis.[7]

Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) merupakan enzim antioksidan utama yang menggunakan GSH untuk mereduksi peroksida, menjaga keseimbangan redoks sel dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif yang signifikan dalam progresi OA. Evaluasi mitraginin dari ekstrak etanol daun Kratom terhadap GPx-1 melalui *in silico* memungkinkan prediksi interaksi langsung dengan enzim dan melihat potensi penghambatan aktivitasnya, sementara pengukuran GSH secara *in vivo* pada tikus model OA menunjukkan kapasitas antioksidan endogen. Enzim GPx-1 dipilih karena berperan langsung dalam detoksifikasi peroksida dan afinitas mitraginin terhadap GPx-1 diprediksi lebih rendah sehingga enzim tetap aktif. Dengan menargetkan GPx-1, dapat dinilai apakah mitraginin dapat menghambat aktivitas enzim utama ini sehingga hasilnya membantu menentukan keamanan Kratom sebagai terapi alternatif atau potensi risiko prooksidatif. Pendekatan kombinasi *in silico* dan *in vivo* ini memungkinkan evaluasi komprehensif efektivitas antioksidan Kratom pada OA.

Berdasarkan uraian tersebut, ekstrak etanol daun Kratom terbukti mengandung alkaloid terutama mitraginin dengan aktivitas antioksidan kuat.[7,8] Kajian aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun Kratom, baik melalui interaksi senyawa aktif mitraginin terhadap enzim GPx-1 secara *in silico* maupun

pengaruhnya terhadap kadar GSH secara *in vivo* pada model tikus osteoartritis, masih sangat terbatas.[3,4] Kondisi ini menunjukkan adanya kesenjangan penelitian yang perlu dijawab untuk memvalidasi potensi Kratom sebagai terapi alternatif OA yang lebih aman dibandingkan farmakoterapi konvensional.

I.2 Rumusan Masalah

Permasalahan penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Berapa besar afinitas interaksi senyawa mitraginin terhadap enzim GPx-1 manusia melalui analisis *in silico*?
2. Apakah terdapat pengaruh ekstrak etanol daun Kratom terhadap GSH pada tikus model OA secara *in vivo?*

I.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan memiliki tujuan sebagai berikut:

1. Menganalisis interaksi mitraginin dengan enzim GPx-1 manusia melalui metode *in silico.*
2. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Kratom terhadap kadar GSH pada tikus model OA secara *in vivo*.

I.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat dalam memberikan kontribusi ilmiah mengenai aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun Kratom terhadap mekanisme pertahanan stres oksidatif pada osteoartritis, menghasilkan data baru mengenai interaksi mitraginin dengan enzim GPx-1 serta kadar GSH, dan menjadi dasar pengembangan Kratom sebagai kandidat terapi herbal alternatif yang lebih aman dibandingkan obat sintetik jangka panjang.