

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA
DAUN KETUMBAR (*Coriandrum sativum* Lam.) TERHADAP
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME SEBAGAI
ANTIHIPERTENSI**

**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi**

**Disusun oleh:
Rhevo Dharma Saputra
1604015211**



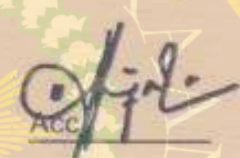

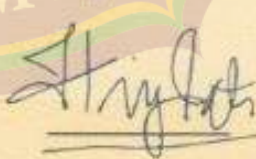



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA
DAUN KETUMBAR (*Coriandrum sativum* Lam.) TERHADAP
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME SEBAGAI
ANTIHIPERTENSI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Rhevo Dharma Saputra, NIM 1604015211

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>20/12/20</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>02/12/2020</u>
<u>Penguji II</u> Hanifah Rahmi, S.Si., M.Biomed.	 ACC	<u>12/12/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si.		<u>19-12-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Hariyanti, M.Si.		<u>16/12/2020</u>
Mengetahui Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>19/12-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **09 November 2020**

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA DAUN KETUMBAR (*Coriandrum sativum* Lam.) TERHADAP ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

**Rhevo Dharma Saputra
1604015211**

Daun ketumbar merupakan salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai antihipertensi. Fraksi etil asetat daun ketumbar golongan flavonoid dapat menghambat *Angiotensin Converting Enzyme* yang berperan dalam meningkatkan kadar angiotensin II pada proses terjadinya hipertensi. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui dan mendapatkan kandidat senyawa pada daun ketumbar sebagai kandidat obat antihipertensi. Penelitian ini menggunakan metode simulasi *molecular docking* dengan *software Autodock* serta metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software GROMACS*. Hasil penelitian dengan metode simulasi *molecular docking* menunjukkan senyawa Luteolin diprediksi memiliki afinitas terbaik dengan nilai energi bebas ikatan -6,95 kkal/mol, jumlah *cluster* 34 dan KI 8,09 μM sedangkan Captopril memiliki nilai energi bebas ikatan -6,18 kkal/mol, jumlah *cluster* 5 dan KI 29,76 μM . Pada hasil simulasi *molecular dynamic* melalui nilai MM-PBSA sebagai *end point* menunjukkan nilai energi bebas ikatan Luteolin sebesar -53,031 kJ/mol sedangkan Captopril memiliki nilai energi bebas ikatan sebesar -46,708 kJ/mol. Kesimpulan penelitian ini senyawa Luteolin dari fraksi etil asetat daun ketumbar memiliki afinitas dan tingkat kestabilan yang lebih baik dibandingkan dengan Captopril sehingga dapat dijadikan kandidat obat antihipertensi.

Kata kunci: *Coriandrum sativum*, *Angiotensin Converting Enzyme*, Antihipertensi, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamic*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul: **“MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA DAUN KETUMBAR (*Coriandrum sativum* Lam.) TERHADAP ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME SEBAGAI ANTIHIPERTENSI”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.

Terselesainya penelitian dan skripsi ini tidak lepas dari dorongan dan uluran tangan berbagai pihak, terima kasih kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si, selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Ibu apt. Hariyanti, M.Si, selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si, atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik dan para dosen Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan ilmu, bimbingan, waktu, saran dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
6. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.
7. Terima kasih khususnya kepada kedua orang tua tercinta Darmadi dan Katri Hermiyati, Kakak Adhitya Dharma Saputra, serta keluarga atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materil.
8. Teman-teman angkatan 2016 yang telah berjuang Bersama-sama melewati tiap tahunnya di UHAMKA.
9. Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan Namanya satu persatu.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam melakukan penelitian serta penulisan skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna. Untuk itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk membangun dan menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, 22 Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Hipertensi	4
2. <i>Angiotensin Converting Enzyme (ACE)</i>	5
3. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)</i>	6
4. Tanaman Ketumbar (<i>Coriandrum sativum</i> Lam.)	8
5. <i>Proses Drug Discovery and Development</i>	12
6. Interaksi Ikatan	13
7. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	16
8. Kimia Komputasi	17
B. Kerangka Berpikir	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
A. Tempat dan Waktu Penelitian	23
B. Pola Penelitian	23
C. Cara Penelitian	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	31
A. Seleksi Senyawa Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	31
B. Persiapan Struktur Reseptor	32
C. Persiapan Struktur Ligan	33
D. Validasi Metode dengan <i>Re-docking</i>	34
E. <i>Virtual Screening</i>	36
F. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	36
G. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	37
H. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	42
I. Analisis Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	45
J. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	50
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	55
A. Simpulan	55
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah	4
Tabel 2. Analisis Hasil Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule Of Five</i>	31
Tabel 3. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i> dengan Parameter Energi Bebas Ikatan, Konstanta Inhibisi, dan Jumlah <i>Cluster</i>	37
Tabel 4. Interaksi Hasil Visualisasi Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i> yang Terjadi antara Reseptor dengan Captopril	38
Tabel 5. Interaksi Hasil Visualisasi Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i> yang Terjadi antara Reseptor dengan Luteolin	40
Tabel 6. Nilai MM-PBSA Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Kompleks Captopril dan Kompleks Luteolin	50
Tabel 7. Interaksi Ikatan Residu Asam Amino sebelum dan setelah Dilakukan <i>Molecular Dynamic</i>	52



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Proses Angiotensinogen Berubah Menjadi Angiotensin II	6
Gambar 2. Mekanisme Kerja Obat Golongan ACE Inhibitor pada Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron	7
Gambar 3. Struktur Captopril	8
Gambar 4. Daun Ketumbar	8
Gambar 5. Struktur Senyawa Flavonoid Fraksi Daun Ketumbar	10
Gambar 6. Proses <i>Drug Design Discovery and Development</i>	13
Gambar 7. Data Eksperimental Struktur Reseptor-Ligan pada Situs RCSB	32
Gambar 8. Pemisahan Reseptor dan <i>Native Ligand</i> Menggunakan <i>Software Discovery Studio Visualizer</i>	33
Gambar 9. Struktur Captopril	34
Gambar 10. Hasil Validasi Metode dengan <i>Re-docking</i> yang Dinyatakan dalam Nilai RMSD	35
Gambar 11. Visualisasi 3 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Captopril Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	38
Gambar 12. Visualisasi 2 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Captopril Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	39
Gambar 13. Visualisasi 3 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Luteolin Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	40
Gambar 14. Visualisasi 2 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Luteolin Menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	41
Gambar 15. <i>Box</i> pada Kompleks Protein-Captopril Menggunakan <i>VMD 1.9.3</i>	43
Gambar 16. <i>Box</i> pada Kompleks Protein-Luteolin Menggunakan <i>VMD 1.9.3</i>	43
Gambar 17. Solvasi pada <i>Box</i> Kompleks Protein-Captopril Menggunakan <i>VMD 1.9.3</i>	44
Gambar 18. Solvasi pada <i>Box</i> Kompleks Protein-Luteolin Menggunakan <i>VMD 1.9.3</i>	44
Gambar 19. Trajektori Perbandingan RMSD Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Captopril dengan Luteolin Menggunakan <i>GRACE</i>	46
Gambar 20. Trajektori Perbandingan RMSF Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Captopril dengan Luteolin Menggunakan <i>GRACE</i>	47
Gambar 21. Trajektori Perbandingan Energi Potensial Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Captopril dengan Luteolin Menggunakan <i>GRACE</i>	48
Gambar 22. Trajektori Perbandingan Jari-jari Girasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Captopril dengan Luteolin Menggunakan <i>GRACE</i>	49
Gambar 23. Visualisasi 2 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Captopril setelah Dilakukan <i>Molecular Dynamic</i> Selama 50 ns	51
Gambar 24. Visualisasi 2 Dimensi Ikatan Kompleks Reseptor dengan Luteolin setelah Dilakukan <i>Molecular Dynamic</i> Selama 50 ns	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Algoritma Pola Penelitian	59
Lampiran 2. Pembentukan <i>Grid Box</i> Menggunakan <i>Software Autodock Tools 1.5.6</i>	60
Lampiran 3. Hasil <i>Molecular Docking</i> Menggunakan <i>Software Autodock 4.2</i>	61
Lampiran 4. Visualisasi Trayektori Analisis Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Menggunakan <i>Software Grace</i>	62
Lampiran 5. Analisis Hasil <i>Molecular Dynamic</i> (MM-PBSA)	66



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
CADD	<i>Computer-Aided Drug Design</i> , penggunaan teknologi komputer untuk melakukan prediksi aktivitas dan sifat-sifat molekul lainnya pada kandidat obat sebelumnya
SBDD	<i>Structure-Based Drug Design</i> , desain obat berbasis struktur menggunakan struktur reseptor dalam desain obat
LBDD	<i>Ligand-Based Drug Design</i> , desain obat berbasis ligan menggunakan struktur ligan tanpa reseptor
GROMACS	<i>Groningen Machine for Chemical Simulations</i> , salah satu <i>software</i> untuk simulasi kimia komputasi
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> , suatu enzim yang dapat mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II yang berlebih akan menyebabkan vasokonstriksi dan kemudian tekanan darah meningkat
ACEI	<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i> , Salah satu golongan obat antihipertensi yang sering digunakan sebagai penggunaan lini pertama
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i> , ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3 dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3 dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul
RMSF	<i>Root Mean Square Fluctuation</i> , ukuran deviasi antara beberapa posisi referensi dan posisi partikel
MM-PBSA	<i>Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area</i> , suatu metode kalkulasi sistem ikatan energi bebas antara ligan-reseptor yang paling representatif pada simulasi <i>molecular dynamic</i>
SPC	<i>Simple Point Charge</i> , Parameter yang digunakan dalam penentuan tahap solvasi <i>molecular dynamic</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i> , format file yang digunakan selama simulasi

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi adalah suatu keadaan meningkatnya tekanan darah secara terus menerus (Wells *et al.* 2015). Seseorang mengalami hipertensi jika nilai rata-rata tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Soenarto *et al.* 2015). Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi dua, yaitu hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder (non esensial). Hipertensi primer disebabkan oleh faktor genetik dan gaya hidup sedangkan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit ginjal, penyakit endokrin, obat, dan lain-lain (Triyanto & Endang 2014). Pasien yang mengalami hipertensi sekitar 90% termasuk ke dalam hipertensi primer, sedangkan hipertensi sekunder hanya 10% (Wells *et al.* 2015).

Hipertensi merupakan penyebab paling umum terjadinya gangguan kardiovaskular dan menjadi permasalahan yang utama baik di negara maju maupun di negara berkembang, gangguan kardiovaskular juga menjadi penyebab nomor satu kematian di dunia pertahunnya. Sampai saat ini hipertensi masih menjadi tantangan yang cukup sulit bagi dunia, termasuk Indonesia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar terjadi prevalensi hipertensi di Indonesia pada penduduk yang berusia lebih dari 18 tahun mengalami peningkatan dari tahun 2013-2018 sebesar 8,3%. Prevalensi hipertensi pada tahun 2013 sebesar 25,8% sedangkan pada tahun 2018 naik menjadi 34,1% (Kemenkes RI 2018). Hipertensi jika dibiarkan begitu saja dapat memicu *stroke*, serangan jantung, gagal jantung, dan merupakan penyebab utama gagal ginjal kronik (Setiati *et al.* 2015).

Salah satu golongan obat antihipertensi yang sering digunakan sebagai penggunaan lini pertama adalah ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*). ACE adalah suatu enzim yang dapat mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II yang berlebih akan menyebabkan vasokonstriksi dan kemudian tekanan darah meningkat. Oleh karena itu, untuk menurunkan tekanan darah perlu adanya obat yang dapat menghambat ACE (Wells *et al.* 2015). Salah satu contoh obat yang paling umum digunakan yaitu Captopril. Captopril berfungsi untuk menurunkan kadar angiotensin II dengan menghambat

Angiotensin Converting Enzyme sehingga tekanan darah menurun, tetapi Captopril juga dapat menyebabkan batuk kering, sakit dada, jantung berdebar dan hiperkalemia (Wells *et al.* 2015).

Banyak tanaman di Indonesia yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan. Secara empiris tanaman ketumbar digunakan untuk mengobati hipertensi (Duke *et al.* 2002 ; Neamsuvan *et al.* 2018). Tanaman ketumbar pada bagian daun secara empiris digunakan untuk mengobati hipertensi (Baharvand-Ahmadi *et al.* 2016). Penelitian Hussain *et al.* (2018) mengatakan bahwa fraksi etil asetat daun ketumbar pada senyawa golongan flavonoid dapat menurunkan tekanan darah lebih signifikan daripada captopril. Dengan konsentrasi yang sama yaitu 100 µg/ml, fraksi daun ketumbar golongan flavonoid mempunyai aktivitas penghambatan ACE sebesar 81,4% dan captopril hanya 70%. Nilai IC₅₀ fraksi golongan flavonoid 28,91 ± 13,42 µg/ml dan captopril 4,68 ± 15,42 µg/ml. Hussain juga melakukan isolasi senyawa flavonoid, terdapat 23 senyawa turunan flavonoid dalam fraksi daun ketumbar tersebut (Hussain *et al.* 2018).

Proses penemuan obat baru melalui percobaan di laboratorium membutuhkan waktu yang cukup lama dan biaya yang tidak sedikit. Selain itu seringkali hasil percobaan di laboratorium secara konvensional seperti pengujian terhadap hewan coba menunjukkan hasil yang sangat baik, namun saat diujikan pada manusia efek yang dihasilkan menjadi berbeda. Oleh karena itu, beragam pendekatan alternatif terus dikembangkan. Salah satunya adalah *Computer-Aided Drug Design* (CADD), CADD merupakan penggunaan teknologi komputer untuk melakukan prediksi aktivitas dan sifat-sifat molekul lainnya pada kandidat obat sebelumnya. Pendekatan CADD dibagi menjadi dua, yaitu *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dan *Ligand-Based Drug Design* (LBDD). SBDD merupakan desain obat berbasis struktur menggunakan struktur reseptor dalam desain obat, sedangkan LBDD merupakan desain obat berbasis ligan menggunakan struktur ligan tanpa reseptor (Arba 2019).

Penelitian yang akan dilakukan yaitu *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dari daun ketumbar sebagai antihipertensi. Pendekatan SBDD yang dilakukan yaitu simulasi *molecular docking* dan simulasi *molecular dynamic* (Arba 2019). Simulasi *molecular docking* adalah suatu metode yang memprediksi

kompleks struktur ligan dengan protein yang secara luas digunakan dalam pemilihan optimasi terbaik. Metode ini dilakukan untuk mendapatkan kandidat senyawa yang mempunyai afinitas paling baik dengan melihat parameter seperti nilai energi bebas ikatan, jumlah *cluster* dan konstanta inhibisi menggunakan *software Autodock* (Yanuar 2012). *Autodock* merupakan *software* yang memiliki keunggulan seperti sederhana dan mudah digunakan, lebih akurat, *reproducible* (hasil yang didapat jika dilakukan berulang akan sama) serta banyak penelitian yang sudah menggunakan *software* ini (Arba 2019). Simulasi *molecular dynamic* merupakan tahapan lebih lanjut dari *molecular docking*. *Molecular dynamic* dilakukan untuk mengetahui kestabilan yang dimiliki oleh kompleks ligan-reseptor sesuai dengan kondisi tubuh manusia dan dilihat melalui parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*), energi potensial, girasi dan MM-PBSA (*Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area*) menggunakan *software GROMACS*. *GROMACS* memiliki banyak kelebihan seperti sederhana dan mudah diaplikasikan serta sudah banyak penelitian yang menggunakan *software* ini (Arba 2019).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang didapat permasalahan senyawa flavonoid manakah yang memiliki aktivitas sebagai kandidat obat antihipertensi pada daun ketumbar dan apakah terjadi kestabilan pada kompleks ligan-reseptor dalam pelarut yang diikuti sertakan pada simulasi *molecular dynamics*.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui dan mendapatkan kandidat senyawa pada daun ketumbar sebagai kandidat obat antihipertensi melalui simulasi *molecular docking* dan mengetahui tingkat kestabilan pada kompleks ligan-reseptor dalam pelarut yang diikuti sertakan pada simulasi *molecular dynamics*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan memperoleh kandidat obat baru dari senyawa pada daun ketumbar yang nantinya dapat dikembangkan untuk pengobatan penyakit hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaronson, P, I., & Ward, J, P, T. (2010). *At a Glance Sistem Kardiovaskular*. Jakarta, Indonesia : Erlangga, 77.
- Al-Snafi, A, E. (2016). A review on chemical constituents and pharmacological activities of *Coriandrum sativum*. *IOSR Journal of Pharmacy*, 6(7), 17–42.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta, Indonesia : Deepublish, 150-166.
- Baharvand-Ahmadi, B., Bahmani, M., Tajeddini, P., Rafieian-Kopaei, M., & Naghdi, N. (2016). An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. *Journal of Renal Injury Prevention*, 5(3), 123–128.
- Cozier, G, E., Arendse, L, B., Schwager, S, L., Sturrock, E, D., & Acharya, K, R. (2018). Molecular Basis for Multiple Omapatrilat Binding Sites within the ACE C-Domain: Implications for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(22), 10141–10154.
- Dermawan, D., Sumirtanuridin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer Simulasi Dinamika Molekular Reseptor Estrogen Alfa dengan Andrografolid sebagai Anti Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65-76.
- Duke, J., Bogenschutz-Godwin, M., Du, C., & Duke, P. (2002). *Handbook of Medicinal Herbs (2nd edn)*. Boca Raton, Florida : CRC Press, 222
- Harmita, A, A, K, D., Hayun., & Harahap, Y. (2014). *Kimia Medisinal*. Jakarta, Indonesia : EGC, 72-74.
- Hussain, F., Jahan, N., Rahman, K., Sultana, B., & Jamil S. (2018). Identification of hypotensive biofunctional compounds of *Coriandrum sativum* and evaluation of their Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibition potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(11), 1-11.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta, Indonesia : Bakti Husada, 82.
- Kumari, R., Kumar, R., & Lynn, A. (2014). G-mmpbsa -A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(7), 1951–1962.

- Lemkul, J, A. (2015). *Molecular Simulation Methods with Gromacs, Hands-on tutorial Introduction to Molecular Dynamics: Simulation of Protein Ligand Complex*. Blacksburg, Virginia : Lemkul Lab, 1–14.
- Lewars, E, G. (2016). In *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics: Third Edition 2016*. Peterborough Ontario, Canada : Springer, 1-5.
- Lipinski, C, A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101(4), 34–41.
- Manna, A., Laksitorini, M, D., Hudiyantri, D., & Siahaan P. (2017). Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 20(1) : 30.
- Mishra, S., Ojha, K, K., Pandey, P, N., & Shukla A. (2018). Trends in Bioinformatics In silico Studies for Potential Natural Inhibitors for Isocitrate Dehydrogenase Type II of *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv). *Trends in Bioinformatics*, 11(1), 7–16.
- Morris, G., David., Goodsell., Pique, M., Lindstrom, W., Huey, R., Forli, W., Halliday, S., Belew, R., & Olson A. (2012). *User Guide AutoDock Version 4.2*. California, United States : The Scripps Research Institute, 1–66.
- Muchtaridi., Yusuf, M., & Megantara, S. (2017). *Penambatan Molekul (Molecular Docking)*. Yogyakarta, Indonesia : Deepublish, 5.
- Neamsuvan, O., Komonhiran, P., & Boonming, K. (2018). Medicinal plants used for hypertension treatment by folk healers in Songkhla province, Thailand. *Journal of Ethnopharmacology*, 214(3), 58–70.
- Oliveira, T, V, D., Guimarães, A, P., Bressan, G, C., Maia, E, R., Coimbra, J, S, R., Polêto, M, D., & Oliveira, E, B, D. (2020). Structural and molecular bases of angiotensin-converting enzyme inhibition by bovine casein-derived peptides: an in silico molecular dynamics approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 10(1), 1–18.
- Priya, P., Kesheri, M., Sinha, R, P., & Kanchan, S. (2016). *Molecular Dynamics Simulations for Biological Systems*. Kolkata, India : IGI Global, 300.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait : Uji In-Silico Senyawa Antikanker*. Yogyakarta, Indonesia : Pustaka Pelajar, 76-141.
- Purwanto, Hardjono S. (2016). *Hubungan Struktur, Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis Obat. Dalam : Siswando (ed). Kimia Medisinal edisi kedua*. Surabaya, Indonesia : Airlangga University Press, 227-244.

- Rachmania R, A., Hariyanti., Zikriah, R., & Sultana, 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**(11), 124–136.
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A, W., Simadibrata, M, K., Setiyohadi, B., & Syam, A. (2015). *Ilmu Penyakit Dalam Edisi keenam Jilid II Edisi VI*. Jakarta, Indonesia : Interna Publishing, 2262-2268
- Simanjuntak, R, M. (2015). Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekuler Kompleks α -Glukosidase dengan Sepuluh Senyawa Kimia Tanaman Hasil Virtual Screening dari Basis Data Herbal. *Skripsi*. Depok : Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, 63-66.
- Sinaga, E. (2012). *Biokimia Dasar*. Jakarta, Indonesia : PT ISFI Penerbitan, 99.
- Singh, D., Tanwar, A., & Agrawal P. (2015). An Overview on *Coriander*. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, **4**(2), 67.
- Soenarto, A, A., Erwinanto., Mumpuni, A, S, S., Barack, R., Lukito, A, A., & Pratikto, R, S. (2015). *Pedoman Tatalaksana Hipertensi Pada Penyakit Kardiovaskular Edisi Pertama*. Jakarta, Indonesia : Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 1.
- Sudoyo, A, W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M, K., & Setiati S. (2009). *Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi V*. Jakarta : Interna Publishing, 1079-1082.
- Susanti, N, M, P., Laksmiani, N, P, L., Noviyanti, N, K, M., Arianti, K, M., & Duantara, I, K. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-OL Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Insiilico. *Journal Of Chemistry*, **13**(2), 221–228.
- Triyanto., & Endang. (2014). *Pelayanan Keperawatan Bagi Penderita Hipertensi Secara Terpadu*. Yogyakarta, Indonesia : Graha Ilmu, 9.
- Wells, B, G., DiPiro, J, T., Schwinghammer, T, L., & DiPiro, C, V. (2015). *Pharmacotherapy handbook ninth edition*. Missisipi, United States : Mc Graw Hill Education, 87-88.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekuler: Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Depok, Indonesia : Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, 122.
- Yuniadi, Y., Hermanto, D, Y., & Rahajoe, A, U. (2017). *Kardiovaskular Jilid 1*. Jakarta, Indonesia : Sagung Seto, 375.