

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA FENOLIK EKSTRAK METANOL DAUN
GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR
CYCLOOXYGENASE-1 (COX-1) SEBAGAI ANTIINFLAMASI**

Skripsi
**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

Disusun Oleh:
Leli Rukmana
1604015108

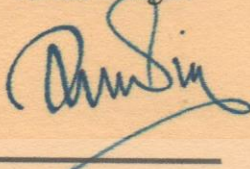
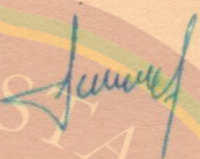
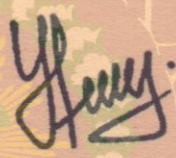
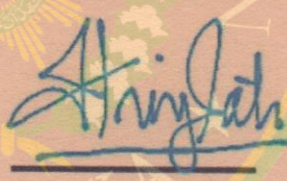




PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020

Skripsi dengan judul

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA FENOLIK EKSTRAK METANOL
DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR
CYCLOOXYGENASE-1 (COX-1) SEBAGAI ANTIINFLAMASI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Leli Rukmana, NIM 1604015108

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		23 Juni 2021
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		02/12/2020
<u>Penguji II</u> apt. Yeni, M.Si.		08/12/2020
<u>Pembimbing I</u> apt. Hariyanti, M.Si.		16/12/2020
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		19-12-2020
Mengetahui:		
<u>Ketua Program Studi</u> apt. Kori Yati, M.Farm.		19/12/2020

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: 09 November 2020

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* SENYAWA FENOLIK EKSTRAK METANOL DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR *CYCLOOXYGENASE-1* (COX-1) SEBAGAI ANTIINFLAMASI

Leli Rukmana
1604015108

Daun galoba merah (*Alpinia zerumbet*) memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa fenolik ekstrak metanol daun galoba merah sebagai ligan uji yang dapat dijadikan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan reseptor COX-1 melalui studi *in silico*. Simulasi ligan-reseptor dilakukan dengan metode *molecular docking* menggunakan *software* AutoDock 4.2 dengan nilai *binding energy* terendah sebagai parameter dan dilanjutkan metode *molecular dynamic* menggunakan *software* GROMACS 5.1.2 dengan nilai *binding energy* MM-PBSA terendah sebagai parameter. Hasil simulasi *molecular docking* ligan uji dengan *binding energy* terendah adalah Apigenin -7,63 kkal/mol dan Pinocembrin -7,49 kkal/mol serta pembanding Aspirin -5,30 kkal/mol. Hasil analisis MM-PBSA simulasi *molecular dynamic* diperoleh *binding energy* Apigenin -19,073 kkal/mol, Pinocembrin -20,616 kkal/mol, dan Aspirin -14,735 kkal/mol. Pinocembrin diprediksi memiliki afinitas dan kestabilan paling baik terhadap COX-1 dibandingkan Aspirin dan ligan uji lain. Dapat disimpulkan bahwa, Pinocembrin merupakan senyawa daun galoba merah yang diprediksi berpotensi dijadikan sebagai kandidat antiinflamasi melalui penghambatan reseptor COX-1.

Kata Kunci: *Cyclooxygenase-1, Molecular Docking, Molecular Dynamic, Alpinia zerumbet.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul “**Studi *In Silico* Senyawa Fenolik Ekstrak Metanol Daun Galoba Merah (*Alpinia zerumbet*) Terhadap Reseptor Cyclooxygenase-1 (COX-1) Sebagai Antiinflamasi**”.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Penulis dalam menyelesaikan skripsi ini mendapatkan banyak bantuan, bimbingan, dukungan dan nasehat yang sangat berharga dari semua pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis dengan penuh kesungguhan dan kerendahan hati ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
7. Ibu apt. Hariyanti, M.Si., selaku Pembimbing I yang telah memberikan segenap kepercayaan, perhatian, dukungan, arahan, ilmu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Rizky Archintya Rachmania M.Si., selaku Pembimbing II atas kesabaran, perhatian, arahan, ilmu yang berarti selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku Pembimbing Akademik selama penulis mengikuti perkuliahan di kampus FFS UHAMKA.
10. Teruntuk bidadari tak bersayapku Almarhumah Hj. Nun Mairina, Papaku tersayang H. Buyon. Kakak-Kakak hebatku Dang Eka, Wo Iin, Wo Wiwik, Udo Yan serta seluruh keluarga besar. Terima kasih untuk setiap kasih sayang, nasehat, semangat, doa dan dukungan yang terasa tiada henti disepanjang perjalanan hidup Leli.
11. Teman – teman Apartement Bundo Kito (Gusmeini, Cica, Tiara, Hanum, Febi) yang telah mendukung, memberi semangat dan membantu penulis selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini
12. Sobat diskusi Amilia Citra, Riska Anggraini, Uswatun Hasanah yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk saling bertukar pikiran.
13. Sobat penelitian awal hingga akhir Tiara Syifa Azzumar, Sobat penelitian *In Silico* 2016 Widya, Revo, Dinda, Desynta, Zeta yang telah berjuang

bersama, teman berbagi dalam suka duka, memberikan semangat dan saling membantu, dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini.

14. Semua pihak yang tidak disebutkan satu per satu yang telah mendukung, memberi semangat dan membantu penulis selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat untuk ke depannya.

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Deskripsi Tanaman	5
2. Inflamasi	9
3. <i>Cyclooxygenase-1</i>	10
4. <i>Antiinflamasi Cyclooxygenase</i>	11
5. <i>Lipinski Rule of Five</i>	12
6. <i>Simulasi Molecular Docking</i>	13
7. <i>Simulasi Molecular Dynamic</i>	15
8. <i>Analisis Hasil Simulasi Molecular Dynamic</i>	15
B. Kerangka Berpikir	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Waktu Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Waktu Penelitian	18
B. Pola Penelitian	18
C. Alat dan Bahan Penelitian	19
1. Alat	19
2. Bahan	19
D. Prosedur Penelitian	20
1. <i>Screening</i> Senyawa Uji Berdasarkan <i>Lipinski Rule of Five</i>	20
2. Preparasi Ligan Uji dan Pembanding	20
3. Pemisahan Makromolekul	20
4. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	20
5. <i>Virtual Screening</i>	21
6. Visualisasi Hasil <i>Virtual Screening</i>	21
7. <i>Simulasi Molecular Dynamic</i>	21
8. <i>Analisis Hasil Simulasi Molecular Dynamic</i>	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
A. <i>Screening</i> Senyawa Uji Berdasarkan <i>Lipinski Rule of Five</i>	23
B. Preparasi Ligan Uji dan Pembanding	26
C. Preparasi Reseptor dan Ligan	26

D. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	27
E. <i>Virtual Screening</i>	28
F. Visualisasi Hasil <i>Virtual Screening</i>	30
G. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	32
H. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	33
1. RMSD	33
2. RMSF	34
3. Energi Potensial	35
4. Jari-Jari Girasi	37
5. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	38
6. MM-PBSA	40
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	42
A. Simpulan	42
B. Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	47



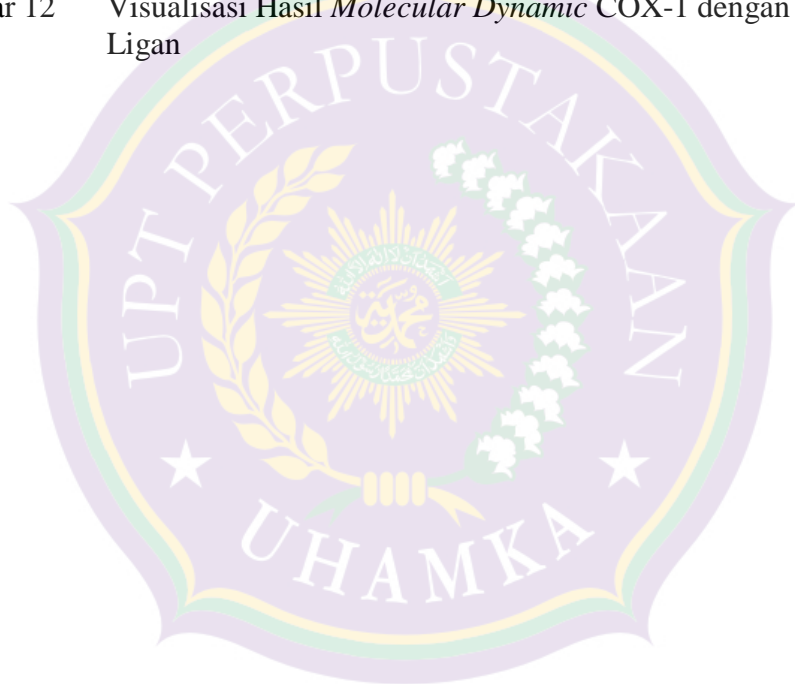
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1 Nama-nama <i>Alpinia zerumbet</i>	5
Tabel 2 Hasil <i>Screening</i> Lipinski	23
Tabel 3 Hasil <i>Virtual Screening</i> Ligan uji	29
Tabel 4 Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> COX-1 dengan Ligan	31
Tabel 5 Perbandingan Interaksi COX-1 dengan Ligan Setelah Simulasi	39
Tabel 6 Hasil Analisis MM-PBSA	40
Tabel 7 Visualisasi COX-1 dengan Ligan Selain Ligan Uji Terbaik	73



DAFTAR GAMBAR

		Hlm.
Gambar 1	Tanaman <i>Alpinia zerumbet</i>	6
Gambar 2	Struktur Kimia Senyawa Fenolik Ekstrak Metanol Daun Galoba Merah	9
Gambar 3	Mediator Inflamasi dan Sintesa Prostaglandin Jalur COX	11
Gambar 4	Struktur Pola Penelitian	18
Gambar 5	Struktur 3D COX-1 Kode PDB 1EQG	19
Gambar 6	Visualisasi Ligan Asli dan Ligan Hasil <i>Redocking</i>	28
Gambar 7	Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> COX-1 dengan Ligan	32
Gambar 8	Trajektori RMSD <i>Backbone</i> Simulasi Selama 50 ns	34
Gambar 9	Trajektori RMSF Simulasi Selama 50	35
Gambar 10	Trajektori Energi Potensial Simulasi Selama 50 ns	36
Gambar 11	Trajektori Jari-Jari Girasi Simulasi Selama 50 ns	37
Gambar 12	Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> COX-1 dengan Ligan	38



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1	47
Bagan Cara Kerja Simulasi <i>Molecular Docking</i> dan Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	
Lampiran 2	49
Tampilan <i>Software Online Screening</i> Lipinski	
Lampiran 3	50
Tampilan Situs <i>Pubchem</i> dan PDB RCSB	
Lampiran 4	51
Preparasi Makromolekul Kode PDB 1EQG Menggunakan <i>Discovery Studio</i>	
Lampiran 5	52
Analisis Hasil Validasi Menggunakan <i>Pymol</i>	
Lampiran 6	53
Optimasi Molekul Ligan Menggunakan <i>MarvinSketch</i>	
Lampiran 7	67
Tampilan Kerja Simulasi <i>Molecular Docking</i> dan Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	
Lampiran 8	68
Hasil <i>Binding Energy</i> dan Data Tabel <i>Discovery Studio</i> Ligan Uji Terbaik dan Ligan Pembanding Simulasi <i>Molecular Docking</i>	
Lampiran 9	69
Hasil Analisis MM-PBSA Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	
Lampiran 10	70
Data Tabel Simulasi <i>Molecular Dynamic</i> dan Visualisasi VMD 1.9.3	
Lampiran 11	71
IC ₅₀ BindingDB kode PDB 1EQG	
Lampiran 12	73
Visualisasi Ligan Uji Hasil <i>Molecular Docking</i> Selain	



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi (peradangan) merupakan keluhan yang paling sering muncul, suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat mikrobiologi. Kondisi membran sel yang terganggu oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis menyebabkan terjadinya aktivasi enzim *fosfolipase* untuk mengubah fosfolipid pada membran sel menjadi senyawa prostaglandin dan tromboksan (Nørregaard *et al.* 2015).

Prostaglandin merupakan mediator inflamasi, dihasilkan dari perubahan asam arakidonat oleh enzim *Cyclooxygenase* (COX). COX terdiri dari 2 isoform yaitu COX-1 dan COX-2 memiliki mekanisme kerja yang sama akan tetapi berbeda dalam hal efek samping pada penghambatan selektif. COX-1 dianggap memiliki peran dalam fungsi homeostatik tubuh, sedangkan COX-2 muncul sebagai suatu respon terjadinya inflamasi (Furst *et al.* 2013). Meskipun COX-2 adalah isoenzim utama dalam proses inflamasi namun data menunjukkan bahwa prostanoide yang dihasilkan COX-1 juga berperan pada proses inflamasi (Smith dan Langenbach, 2001). COX-1 berperan pada proses peradangan saraf (neuroinflamasi) salah satunya pada stroke iskemik (Perrone *et al.* 2010), hal ini berkaitan dengan COX-1 yang dianggap berperan penting dalam peningkatan tromboksan A₂ (TXA₂) pada proses terjadinya stroke iskemik (Rachmania *et al.* 2018).

Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) merupakan kelas obat utama yang bekerja sebagai inhibitor COX, terdiri dari AINS non-selektif dan AINS selektif, AINS non-selektif bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 (inhibitor COX) diantaranya adalah Aspirin, Diklofenak, Indometasin. AINS selektif bekerja dengan menghambat COX-2 (inhibitor COX-2) diantaranya adalah obat golongan Coxib (Furst *et al.* 2013).

AINS memiliki efek samping cukup serius pada penggunaan jangka panjang. Blokade COX-1 AINS non-selektif mengakibatkan tukak lambung (gangguan gastrointestinal) dan meningkatnya risiko pendarahan karena adanya hambatan agregasi platelet (Direktorat Bina Farmasi, 2006). Tukak lambung

adalah efek samping paling umum diketahui pada blokade COX-1 (Zahra dan Carolia, 2017). Oleh sebab itu, muncul kebutuhan akan penemuan antiinflamasi berasal dari tanaman, yang diduga memiliki efek samping yang lebih kecil (Apridamayanti dkk. 2018).

Alpinia zerumbet (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm. (sinonim: *Alpinia speciosa*) disebut juga *shell ginger*, merupakan spesies terbesar pada genus *Alpinia*. *Alpinia* adalah genus terbesar dari keluarga Zingiberaceae (jahe). Tanaman dari genus *Alpinia* memiliki banyak manfaat diantaranya adalah sebagai antimikroba, antiparasit, insektisida, antikanker, antiproliferatif, antiinflamasi, analgesik, antialergi, neuroprotektif dan antioksidan, bahkan dianggap menjadi tambang emas untuk terapi kesehatan masa depan (Teschke dan Xuan, 2018). *Alpinia zerumbet* merupakan tanaman yang tumbuh luas di zona tropis dan subtropis di seluruh dunia dan telah lama digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan tradisional. Bagian tanaman yang telah banyak digunakan adalah bagian daun (Teschke dan Xuan, 2018), daun galoba merah kaya akan kandungan senyawa fenolik yang lebih tinggi dibandingkan rimpangnya (Elzaawely *et al.* 2007).

Berdasarkan penelitian Ghareeb *et al.* (2018) mengenai pengaruh senyawa fenolik ekstrak metanol daun galoba merah terhadap aktivitas enzim COX-1 dengan menghitung nilai konsentrasi ekstrak yang menyebabkan 50% penghambatan aktivitas enzim (IC₅₀), Celecoxib, Diklofenak, dan Indometasin digunakan sebagai kontrol positif. Diperoleh nilai IC₅₀ Ekstrak 3,65± 0,45; Celecoxib 16.50± 0,45; Diklofenak 4,20 ± 0,46; Indometasin 0,042 ± 0,012; hasil tersebut menyatakan bahwa penghambatan COX-1 oleh ekstrak sebanding dengan Diklofenak.

Saat ini, penemuan obat baru dengan pendekatan konvensional dianggap kurang efisien, biaya yang relatif besar dan waktu yang lama. Selain itu, penemuan zat aktif baru jumlahnya semakin banyak, sehingga penggunaan hewan coba pada uji senyawa tersebut dianggap tidak lagi memadai. *Computer-Aided Drug Design* (CADD) atau desain obat terbantuan komputer menjadi salah satu alternatif pilihan untuk mengurangi, membatasi atau bahkan mengganti uji-uji yang menggunakan hewan coba (Arba 2019). Studi *in silico* menggunakan kemampuan

komputer dalam merancang obat (disebut *in silico* karena komponen komputer dibuat dari silikon) sebagai komplemen dari *in vitro* dan *in vivo*, terdiri dari simulasi *molecular docking* yang mampu meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan-reseptor pada uji *in vitro* dan simulasi *molecular dynamic* yang digunakan untuk menghasilkan model realistik pergerakan struktur interaksi ligan-reseptor. Parameter pemilihan senyawa potensial adalah dengan mengetahui ikatan antara ligan dengan reseptor, serta evaluasi afinitas ligan dengan reseptor berdasarkan *binding energy* semakin rendah nilai *binding energy* yang diperoleh maka, ikatan ligan dengan reseptor akan semakin stabil (Muchtaridi 2018). Simulasi *molecular docking* dapat menggunakan program AutoDock (Morris *et al.* 2009), AutoDock merupakan program yang telah umum digunakan, menjadi pilihan utama khususnya di bidang akademis yang dapat digunakan secara gratis serta tersedia dibawah lisensi terbuka (Vieira dan Sousa, 2019). Adapun simulasi *molecular dynamic* dapat menggunakan program GROMACS (Hess *et al.* 2015) merupakan program yang juga dapat digunakan secara gratis.

Identifikasi senyawa ekstrak metanol pada daun galoba merah dengan metode *High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry* (HPLC-ESI-MS/MS) oleh Ghareeb *et al.* (2018) menyatakan bahwa terdapat 37 senyawa fenolik ekstrak metanol pada daun galoba merah. Senyawa-senyawa tersebut diduga dapat dijadikan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX-1, senyawa-senyawa tersebut juga dapat diketahui kekuatan dan kestabilan interaksinya dengan reseptor melalui simulasi secara langsung dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamic*.

Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan studi *in silico* yang memiliki kelebihan dari segi efisiensi waktu dan biaya serta dapat memprediksi ikatan ligan terhadap reseptor dalam kondisi yang mirip dengan sistem tubuh manusia. Studi *in silico* dilakukan guna mengetahui kemampuan senyawa fenolik daun galoba merah sebagai ligan dalam menghambat reseptor COX-1 melalui simulasi *molecular docking* berdasarkan parameter *binding energy* sekaligus mengetahui senyawa yang memiliki afinitas paling baik antar senyawanya dan pembanding Aspirin, serta untuk melihat kestabilan ikatan ligan-reseptor melalui simulasi *molecular dynamic*.

B. Permasalahan Penelitian

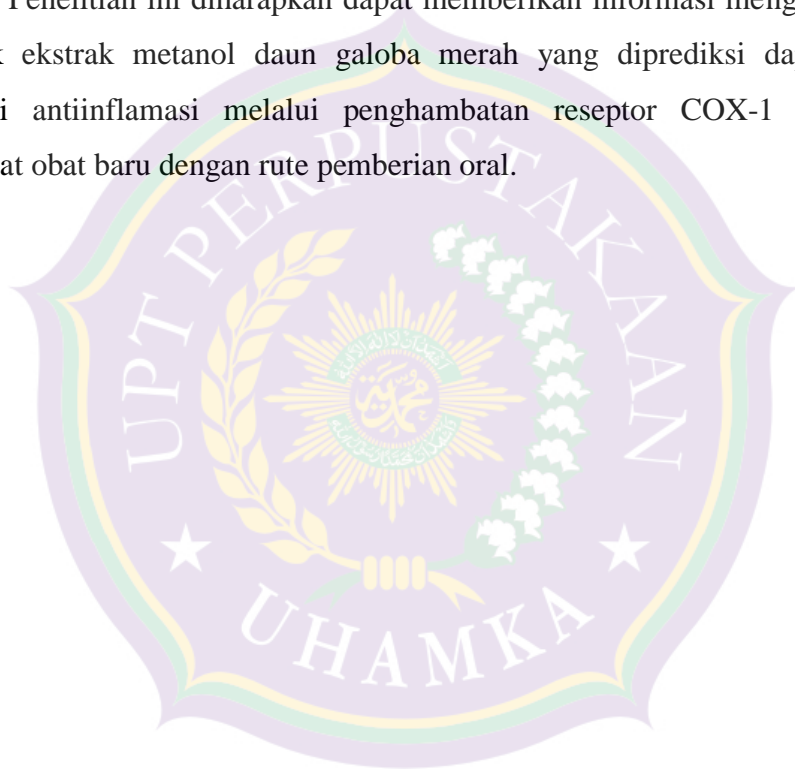
Apakah senyawa fenolik ekstrak metanol daun galoba merah dapat dijadikan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan reseptor COX-1 secara *in silico*.

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui senyawa fenolik ekstrak metanol daun galoba merah yang dapat dijadikan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan reseptor COX-1 secara *in silico* dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamic*.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai senyawa fenolik ekstrak metanol daun galoba merah yang diprediksi dapat dijadikan sebagai antiinflamasi melalui penghambatan reseptor COX-1 dan menjadi kandidat obat baru dengan rute pemberian oral.



DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., & Lindahl, E. (2015). Gromacs: High Performance Molecular Simulations through Multi-level Parallelism from Laptops to Supercomputers. *SoftwareX*, 1–2, 19–25.
- Adelina, R. (2014). Uji Molecular Docking Annomuricin E dan Muricapentocin pada Aktivitas Antiproliferasi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(1), 32–36.
- Apridamayanti, P., Sanera, F., & Robiyanto, R. (2018). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Karas (*Aquilaria malaccensis* Lamk.). *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(3), 152–158.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Arba, M., Ruslin, Ihsan, S., Tri Wahyudi, S., & Tjahjono, D. H. (2017). Molecular Modeling of Cationic Porphyrin-Anthraquinone Hybrids as DNA Topoisomerase II β Inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*, 71(C), 129–135.
- Astuti, A. D., & Mutiara, A. B. (2011). Simulasi Dinamika Molekuler Protein dengan Aplikasi Gromacs. *Teknik Informatika Dan Industri*, 1(2), 1–9.
- Bissantz, C., Kuhn, B., & Stahl, M. (2010). A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(14), 5061–5084.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Simulasi Dinamika Molekuler Reseptor Estrogen Alfa dengan Andrografolid sebagai Anti Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan. (2006). *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. 1–68.
- Elzaawely, A. A., Xuan, T. D., & Tawata, S. (2007). Essential oils, Kava Pyrones and Phenolic Compounds from Leaves and Rhizomes of *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt. & R.M. Sm. and their Antioxidant Activity. *Food Chemistry*, 103(2), 486–494.
- Furst, D.E., Ulrich, R.W. & Prakash, S. (2013). *Anti-inflamasi Non-steroid, Antirematik, Pemodifikasi Penyakit, Analgetik Non-opioid, & untuk Gout*. (12th ed.; B. G. Katzung, ed.). Jakarta: EGC.

- Ghareeb, M. A., Sobeh, M., Rezq, S., El-Shazly, A. M., Mahmoud, M. F., & Wink, M. (2018). HPLC-ESI-MS/MS Profiling of Polyphenolics of a Leaf Extract from *Alpinia zerumbet* (Zingiberaceae) and Its Anti-inflammatory, Anti-nociceptive, and Antipyretic Activities In Vivo. *Molecules*, 23(3238), 1–14.
- Hati, J. (2014). Analisis Kestabilan Protein IGB1 Menggunakan Simulasi Dinamika Molekul. *Skripsi. Departemen Fisika Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor*.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.
- Lindahl, E., Abraham, M. J., Berk, H., & Van Der Spoel, D. (2019). GROMACS Documentation. *GROMACS Development Team*, 1–680.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25.
- Loeffler, A. G., & Hart, M. N. (2017). Patofisiologi untuk Profesi Kesehatan: Epidemiologi, Diagnosis, & Pengobatan. In A. fitrah Umara, M. Dewi, W. Praptiani, & R. M. Syamsi (Eds.), *EGC* (6th ed.). Jakarta: EGC.
- Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudiayanti, 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), 30–36.
- Mishra, S., Ojha, K. K., Pandey, P. N., & Shukla, A. (2018). In Silico Studies for Potential Natural Inhibitors for *Isocitrate Dehydrogenase* Type II of *Mycobacterium Tuberculosis* (H37Rv). *Trends Bioinformatics*, 11(1), 7–16.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & J., O. A. (2009). Software News and Updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
- Muchtaridi. (2018). *Teori dan Praktek Penambatan Molekul(Molecular Docking)* (M. Yusuf, ed.). Bandung: Unpad Press.
- Muttaqin, F. Z., Pratama, M. F., Kurniawan, F., Tinggi, S., Bandunng, F., & Farmasi, S. (2019). Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (SIRT3) *Histone Deacetylase* Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.

- Nørregaard, R., Kwon, T. H., & Frøkiær, J. (2015). Physiology and Pathophysiology of *Cyclooxygenase-2* and Prostaglandin E2 in the Kidney. *Kidney Research and Clinical Practice*, 34(4), 194–200.
- Patil, R., Das, S., Stanley, A., Yadav, L., Sudhakar, A., & Varma, A. K. (2010). Optimized Hydrophobic Interactions and Hydrogen Bonding at the Target-Ligand Interface Leads the Pathways of Drug-Designing. *PLoS ONE*, 5(8), 1–10.
- Perrone, M. G., Scilimati, A., Simone, L., & Vitale, P. (2010). Selective COX-1 Inhibition: A Therapeutic Target to be Reconsidered. *Current Medicinal Chemistry*, 17(32), 3769–3805.
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., & Rochmah, N. (2018). Molecular Docking Study of Lemon (*Citrus limon* (Linn) Burm. f) Flavonoid Derivatives Compound in Receptor *Cyclooxygenase-1* (COX-1) as Antiplatelet in Ischaemic Stroke Disease. In *Proceedings of the 1st Muhammadiyah International Conference on Health and Pharmaceutical Development (MICH-PhD 2018)*, 1, 19–25.
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., Zikriah, R., & Sultana, A. (2018). Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim *Siklooksigenase* (COX). *Jurnal Kimia Valensi*, 4(2), 124–136.
- Setiaji, M. A. (2012). Analisis Dinamika Molekul Hasil Penambatan Molekul Kompleks *Siklooksigenase-2* Dengan beberapa senyawa 3-fenil-2-steril-4(3H)-Kuiazolinon Tersubstitusi Sulfonamida atau Sulfasetamid. *Skripsi. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Farmasi, Program Studi Farmasi Universitas Indonesia*.
- Sianturi, M., & Malau, N. D. (2016). Simulasi Dinamika Molekul Enzim *Xilanase Aspergillus niger* untuk Meningkatkan Kestabilan Termal. *Prosiding Seminar Nasional MIPA 2016*, 15–23.
- Smith, W. L., Langenbach, R., & Rao. (2001). Why There are Two *Cyclooxygenase* Isozyme. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(12), 1491–1495.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bismetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim *12-Lipoksigenase*. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Teschke, R., & Xuan, T. D. (2018). Viewpoint: A Contributory Role of Shell Ginger (*Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm) for Human Longevity in Okinawa, Japan? *Nutrients*, 10(166), 1–22.

- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2002). *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., & Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, Flexible, and Free. *Journal of Computational Chemistry*, 26(16), 1701–1718.
- Vieira, T. F., & Sousa, S. F. (2019). Comparing AutoDock and Vina in Ligand/Decoy Discrimination for Virtual Screening. *Applied Sciences*, 9(4538), 1–18.
- Xuan, T. D., Quan, N. V., Quan, N. T., Rayee, R., Khanh, T. D., Tran, H. D., & Trung, N. T. (2019). Allelopathic Plants: 26. *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L.Burt & R.M.Sm. (Zingiberaceae). *Allelopathy Journal*, 48(1), 1–14.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekular: Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- Zahra, A. P., & Carolia, N. (2017). Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoxik. *Majority*, 6(3), 153–158.
- Zarghi, A., & Arfaei, S. (2011). Selective COX-2 Inhibitors: A Riview of Their Structure-Activity Relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4), 655–683.