



**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Disusun Oleh:
Rizki Lidia Putri
1504015336**


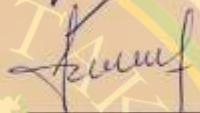






**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Rizki Lidia Putri, NIM 1504015336

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>29/6 2020</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Supandi, M.Si., Apt.		<u>11-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> Dr. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>10-03-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Hariyanti, M.Si., Apt.		<u>13-04-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>14-04-2020</u>
<u>Mengetahui:</u>		
<u>Ketua Program Studi</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>8-07-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

ABSTRAK

SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2

Rizki Lidia Putri

1504015336

Daun salam sering dipercaya masyarakat dapat digunakan sebagai terapi hipertensi, diabetes, asam urat, diare, hiperlipidemia dan antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas senyawa pada daun salam terhadap enzim siklooksigenase-2 sebagai antiinflamasi dan untuk menganalisis stabilitasnya dengan dinamika molekul. Penambatan molekul dilakukan dengan aplikasi PLANTS dan dinamika molekular dengan aplikasi GROMACS. Senyawa α -Humulene menghasilkan skor ChemPLP -20 kkal/mol berdasarkan metode penambatan molekul, senyawa tersebut mengasilkan interaksi dan jarak yang baik, toksisitas senyawa α -Humulene termasuk kedalam kelas V dan celecoxib kelas IV sehingga tingkat toksisitasnya lebih rendah dibandingkan dengan celecoxib. Stabilitas senyawa α -Humulene yang diuji melalui dinamika molekular berdasarkan parameter RMSD, RMSF, energi potensial, ikatan hidrogen dan MMPBSA memiliki stabilitasnya tidak baik jika dibandingkan dengan celecoxib. Senyawa pada daun salam yang memiliki aktifitas antiinflamasi yaitu α -Humulene tetapi tidak stabil jika dibandingkan dengan celecoxib.

Kata Kunci: Daun salam, penambatan molekul, dinamika molekul.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan praktikum dan penulisan laporan akhir, dengan judul:” **SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2**”

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 apt. Hariyanti, M.Si, selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si, selaku pembimbing II dan Pembimbing Akademik yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.
6. Terima kasih khususnya kepada kedua orang tuaku tercinta, serta keluarga atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materil.
7. Teman-teman penelitian terimakasih untuk kerjasama, motivasi, dan dukungannya selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Teman-teman angkatan 2015 yang telah berjuang bersama-sama melewati tiap tahunnya di UHAMKA, serta 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, Februari 2020
Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGHANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	x
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. Tanaman Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	4
2. Antiinflamasi	6
3. Enzim siklooksigenase-2	7
4. Celecoxib	8
5. Penambatan molekul	8
6. Lipinski's Rule of Five	10
7. Tipe-tipe Ikatan Kimia	11
8. Prediksi Toksisitas	12
9. Dinamika Molekul	13
B. Kerangka Berfikir	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	17
C. Prosedur Penelitian	17
1. Preparasi Struktur Reseptor	17
2. Preparasi dan Optimasi Struktur	17
3. Validasi Metode Dengan <i>Re-docking</i>	17
4. <i>Virtual Screening</i>	17
5. Analisis Hasil Penambatan Molekul	18
6. Visualisasi Hasil Penambatan Molekul	18
7. Analisis Hasil Berdasarkan Aturan <i>Lipinski Rule of Five</i>	18
8. Prediksi Toksisitas	18
9. Simulasi Dinamika Molekul	18
10. Analisis Hasil Dinamika Molekul	20
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
A. Hasil Validasi Protein	21
B. Hasil Penambatan Molekul	23
C. Hasil Visualisasi Penambatan Molekul	25

D. Aturan <i>Lipinski Rule of Five</i>	28
E. Analisis Berdasarkan Toksisitas	29
F. Hasil Simulasi Dinamika Molekular	29
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	37
A. Simpulan	37
B. Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	43



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Struktur 20 Senyawa Uji	5
Tabel 2. Hasil Validasi Reseptor Enzim Siklooksigenase-2	22
Tabel 3. Hasil Penambatan Moelekul 20 Senyawa Daun Salam	24
Tabel 4. Hasil Visualisasi Dengan <i>Discovery Studio</i>	25
Tabel 5. Hasil Visualisasi senyawa Celecoxib dan α -Humulene	28
Tabel 6. Hasil Senyawa Berdasarkan aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	29
Tabel 7. Hasil Uji Toksisitas Berdasarkan Aplikasi ProTox	29
Tabel 8. Hasil Visualisasi Pada Dinamika Molekul Senyawa	33
Tabel 9. Hasil Visualisasi Dinamika Molekul Senyawa Celecoxib	35
Tabel 10. Hasil MM-PBSA Pada Senyawa α -Humulene dan Celecoxib	36



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Daun Salam	4
Gambar 2. Biositensis Prostonoid Terhadap AINS	7
Gambar 3. Struktur Senyawa Celecoxib	8
Gambar 4. Hasil RMSD kode 5F1A	23
Gambar 5. Hasil Visualisasi Penmabatan Molekul Senyawa Celecoxib	26
Gambar 6. Hasil Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa α -Humulen	26
Gambar 7. Hasil RMSD Celecoxib dan α -Humulen	31
Gambar 8. Hasil RMSF Celecoxib dan α -Humulen	31
Gambar 9. Hasil Energi Potensial Celecoxib dan α -Humulen	32
Gambar 10. Hasil Visualisasi α -Humulene Dinamika Molekul	32
Gambar 11. Hasil Visualisasi α -Humulene Dinamika Molekul	33
Gambar 12. Hasil Visualisasi Dinamika Molekul Senyawa Celecoxib	34
Gambar 13. Hasil Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa Celecoxib	34



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Kompleks Protein 5F1A	43
Lampiran 2. Konformasi Senyawa	44
Lampiran 3. Hasil Running Penambatan Molekul	45
Lampiran 4. Hasil Validasi Kode PDB 5IKT	45
Lampiran 5. Hasil Validasi Kode PDB 5IKR	46
Lampiran 6. Hasil Validasi Kode PDB Kode 5KIR	46
Lampiran 7. Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa Kariofilen	47
Lampiran 8. Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa Azulen	47
Lampiran 9. Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa Pirogalol	48
Lampiran 10. Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa Alfa Pinen	48
Lampiran 11. Visualisasi Penambatan Molekul Senyawa 1,3-Dihidro-3,5-dihidroksi-6-meetil-4H-piran-4-one	49
Lampiran 12. Hasil Toksisitas Senyawa Celecoxib	49
Lampiran 13. Hasil Toksisitas Senyawa α -Humulen	50
Lampiran 14. Dinamika Molekular Menggunakan Aplikasi Gromacs	50
Lampiran 15. RMSD Celecoxib	51
Lampiran 16. Hasil RMSD α -Humulen	51
Lampiran 17. Hasil RMSF Celecoxib	52
Lampiran 18. Hasil RMSF α -Humulen	52
Lampiran 19. Hasil Energi Potensial Senyawa α -Humulen	53
Lampiran 20. Hasil Energi Potensial Senyawa Celecoxib	53
Lampiran 21. Hasil MMPBSA Senyawa Celecoxib	54
Lampiran 22. Hasil MMPBSA Senyawa α -Humulene	54

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia kaya akan tanaman yang berkhasiat sebagai obat. Penelitian terhadap tanaman yang berkhasiat sebagai obat terus dilakukan. Salah satu tanaman yang sering digunakan masyarakat yaitu daun salam (*Syzygium polyanthum*). Telah banyak dilakukan penelitian untuk mengetahui khasiat daun salam sebagai obat tradisional. Manfaat daun salam diantaranya sebagai anti bakteri, terapi hipertensi, diabetes, asam urat, diare, hiperlipidemia dan antiinflamasi (Utami 2013).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Rahim menunjukkan bahwa hasil sintesis menggunakan metode GC-MS terdapat 20 senyawa pada daun salam (Rahim *et al.* 2018). Berdasarkan hasil penelitian Hasanah dan Hidayah (2018) menunjukkan bahwa ekstrak air daun salam dengan dosis 50mg/kgbb adalah dosis yang paling efektif sebagai antiinflamasi terhadap tikus wistar jantan yang diinduksi karagenan 1%. Sedangkan pada ekstrak etanol daun salam dengan dosis 50mg/kgbb, 150mg/kgbb, dan 250mg/kgbb memberikan efek antiinflamasi (Agustina dkk. 2015).

Proses inflamasi terutama dikendalikan oleh enzim siklooksigenase (COX), yang merupakan enzim utama dalam biosintesis prostaglandin (PG) dan bertanggung jawab untuk peradangan dan rasa sakit (Anna *et al.* 2007). Penghambatan siklooksigenase-2 secara langsung terlibat dalam peradangan, sedangkan penghambatan siklooksigenase-1 telah dikaitkan dengan efek samping pada saluran pencernaan. Peradangan terjadi ketika asam arakidonat dilepaskan dari membran fosfolipid oleh fosfolipase A2, yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan (peradangan, fisik, kimia, dan mitogenik). Ekspresi siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 peran mereka dalam tubuh sebagian besar berbeda (Tomic *et al.* 2017).

Siklooksigenase-1 adalah enzim dominan konstitutif yang banyak diekspresikan di sebagian besar jaringan termasuk mukosa saluran cerna, trombosit, endotelium, ginjal, dan uterus. Enzim siklooksigenase-1 ini memiliki peran "house-keeping", karena terutama terlibat dalam homeostasis jaringan. Enzim siklooksigenase-1 juga memiliki peran sebagai sekresi lendir pelindung di

duodenum. Penghambatan produksi prostaglandin dianggap sebagai penyebab efek samping AINS yang paling sering dan paling berbahaya karena dapat menyebabkan ulserasi dan perdarahan lambung / duodenum (Tomic *et al.* 2017).

Siklooksigenase-2 tidak terdapat dalam keadaan normal melainkan diinduksi dalam keadaan inflamasi. Dengan demikian, pendekatan baru adalah membuat penghambat selektif siklooksigenase-2 untuk mengurangi efek samping pada saluran pencernaan (Harirforoosh *et al.* 2013). Celecoxib adalah obat antiinflamasi golongan coxib yang memiliki potensi toksisitas kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan dengan obat AINS dan coxib lainnya yang memiliki aktivitas selektif terhadap siklooksigenase-2 sehingga tidak memiliki efek samping terhadap saluran cerna (Moodley 2008).

Beberapa tahun terakhir studi *in silico* mulai banyak dikembangkan sebagai metode untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencairan obat baru. Studi ini dikembangkan dalam rangka menekan biaya dan mengurangi lamanya proses yang dibutuhkan untuk suatu bahan aktif menjadi obat yang dapat dipasarkan ke masyarakat (Ferreira *et al.* 2015). Penambatan molekul dapat digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, yang memungkinkan untuk mengkarakterisasi ikatan antara molekul senyawa dengan protein target. Proses penambatan molekul melibatkan dua langkah dasar yaitu prediksi konformasi senyawa dan penilaian afinitas pengikatan (Meng *et al.* 2011).

Keberadaan *database* adalah syarat utama dalam rancangan obat berbasis komputer. Protein Data Bank merupakan kumpulan arsip tunggal mengenai data struktural makromolekul biologi dari seluruh dunia. Penentuan struktur molekul protein yang terdapat pada berkas PDB diperoleh dengan menggunakan data eksperimen. Data eksperimen ini berasal dari kristalografi sinar-x atau spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR). Kemudian dilakukan proses dengan program komputer untuk membuat model molekul yang paling sesuai dengan data eksperimen. Pemilihan makromolekul target pada PDB database berdasarkan hasil X-Ray kristalografi karena struktur dalam bentuk kristal bentuknya identik dengan struktur asli, pemilihan protein dengan resolusi kurang dari 2,5 Å karena pergerakan protein yang tidak banyak sehingga hasil uji tidak jauh beda pada uji *in vitro*

maupun *in vivo*, dan *organisme* yang digunakan berasal dari *Homo sapiens* (Yanuar 2012).

Dinamika molekular merupakan suatu metode simulasi yang memungkinkan untuk mempresentasikan interaksi molekul-molekul atom dalam jangka waktu tertentu. Teknik ini berdasarkan pada persamaan hukum newton dan hukum mekanika klasik. Metode ini dapat digunakan untuk mempelajari pengaruh molekul pelarut eksplisit pada struktur dan stabilitas protein untuk mendapatkan sifat rata-rata waktu dari sistem biomolekul (Alonso *et al.* 2006). Parameter yang akan dianalisis untuk melihat kestabilan senyawa adalah energi potensial, *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), ikatan hydrogen dan *Molecular Mechanics Poisson–Boltzmann Surface Area* (MM-PBSA).

B. Permasalahan Penelitian

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Rahim *et al.* (2018) menunjukkan bahwa hasil sintesis menggunakan metode GC-MS terdapat 20 senyawa pada daun salam. Hasil ekstrak etanol daun salam dengan dosis 50mg/kgbb, 150mg/kgbb, dan 250mg/kgbb memberikan aktivitas antiinflamasi (Agustina dkk. 2015). Pada penelitian ini akan dilakukan pencarian pada 20 senyawa daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap enzim siklooksigenase-2 dengan pembanding celecoxib secara *in silico* atau yang berbasis komputasi menggunakan beberapa *software* dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul.

C. Tujuan Penelitian

Untuk menguji efektivitas senyawa pada daun salam terhadap enzim siklooksigenase-2 dengan pembanding celecoxib sebagai antiinflamasi melalui penambatan molekul dan untuk menganalisis stabilitas senyawa dengan dinamika molekul.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas antiinflamasi pada senyawa yang terdapat pada daun salam dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham MJ, Murtolad T, Schulzb R, Palla S, Smithb JC, Hessa B, Lindahla E. 2015. GROMACS: High Performance Molecular Simulations Through Multi level Parallelism from Laptops to Supercomputers. *SoftwareX*. 1(2):19-25.
- Agustina R, Indrawati DTMM. 2015. Aktivitas Ekstrak Daun Salam. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistr*. 3(2):120–123.
- Allena MP. 2004. Introduction to Molecular Dynamic Simulation. *Neumann Institute for Computing*. 23(1):1-28.
- Alonso H, Bliznyuk AA, Gredy EJ. 2006. Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design. *Medicinal Research Reviews*. 26(5): 531–568.
- Anna L, Blobaum, Lawrence J, Manett. 2007. Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*. 50(7):1425–1441.
- Banerjee P, Eckert OA, Schrey AK, Preissner R. 2018. ProTox-II: A Webserver for The Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Research*. 46(1):257–263.
- Bortolat A, Moro S. 2008. Designing a ligand for pharmaceutical purposes. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 3(5):579-590.
- Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisari D. 2019. Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 6(2): 65-76.
- Ferreira LH, Santos RND, Oliva G, Andricopulo A. 2015. Molecular Docking and Structure Based Drug Design Strategies. *Molecules*. 20(1):13384-13421.
- Garret A, Fitzferald MD, Carlo PM. 2001. The Coxib Selective Inhibitor of Cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*. 345(6):433–442.
- Hasanah F, Hidayah N. 2018. Uji Aktivitas Antiinflamsi Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum Wight.*) Terhadap Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Karagenan 1%. *Journal of Pharmaceutical and Science*. 1(1):16-22.

- Harirforoosh S, Asghar W, Amali F. 2013. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 16(5):821–847.
- Korb O, Stutzel T, Exner TE. 2009. Empirical Scoring Functions for Advanced Protein-Senyawa d Docking with PLANTS. *American Chemical Societ*. 49(1): 84-96.
- 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.
- Leach AR, Shoichet BK, Peishoff CE. 2006. Prediction of Protein-Ligand Interactions: Docking and Scoring. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(20): 5851-5855.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BWFP. 2002. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews Experimental*. 23(3): 1–12.
- Manna A, Laksitorini MD, Hudiyanti D, Siahaan P. 2017. Molecular Docking of Interaction Between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPCNH2) Simulated on 20 ns. *Journal of Scientific and Applied Chemistry*. 20(1):30–36.
- Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. 2012. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current ComputerAided-Drug Design*. 7(2):146–157.
- Moodley I. 2008. Review of The Cardiovascular Safety of Coxibs Compared to NSAIDS. *Cardiovascular Journal of Africa*. 19(2):102–107.
- Mukesh B, Kumar R. 2011. Molecular Docking: A Rvwview. *International Journal of Recent Advances in Physics*. 2(6):1746-1751.
- Mycek MJ, Haeverly RA, Champe PC. 2001. *Farmakologi: Ulasan Bergambar Edisi II*. Terjemah: Agoes A. Widya Medika. Jakarta. Hlm. 405

- Nandave M, Ojha S, Arya D. 2009. Should Selective Cox-2 Inhibitors Be Used More. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 68(3):235-347.
- Pollastri MP. 2010. Overview on the Rule of Five. *Drug Discovery Technologies*. 1(1):1-8.
- Praja RA, Pratiwi D, Nuraini. 2018. Studi Penambatan Molekuler Ligan Scopoletin dari Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L.*) Pada Enzim ACE Sebagai Antihipertensi. *Farmagazine*. 5(1):40-47.
- Priyanto. 2015. *Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi. Leskonfi. Depok. Hlm. 7-8.
- Purnomo H. 2011. *Kimia Komputasi: Molecular Docking PLANTS (Protein Ligan Ant Sistem)*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 1-2.
- Purnomo H, Tegar M. 2013. Tea Leaves Extracted as Anti-malaria Based on Molecular Docking PLANTS. *Procedia Environmental Sciences*. 17(1):188-194.
- Rahim ENAA, Ismail A, Omar MN, Ahmad WANW. 2018. GC-MS Analysis of Phytochemical Compounds in *Syzygium polyanthum* Leaves Extracted using Ultrasound-Assisted Method. *Pharmacognosy Journal*. 10(1):110–119.
- Russell RI. 2014. Non-steroid Anti-inflammatory Drugs and Gastrointestinal Damage-Problem and Solutions. *Postgraduate Medicine*. 6 (1):1-8.
- Ruswanto. 2015. Docking Empat Turunan Isonicotinohidrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl carrier Protein Reductase ASE (InhA). *Jurnal Kesehatan*. 13 (1):135-141.
- Ruswanto, Mardiana M. 2019. Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Pyridin Pada Protein 2XNB Sebagai Antikanker Menggunakan Aplikasi Gomacs. *Jurnal Kesehatan*. 1(1):1-15.
- Sabri MZ, Hamid AAA, Sharifah, Hitam SMS, Rahim MZA. 2019. In Silico Screening of Aptamers Configuration against Hepatitis B Surface Antigen. *Advances in Bioinformatics*. 1(1):1-12.

- Sam H, Waheed A. 2013. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 16(5):821–847.
- Simanjuntak RM. 2015. Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekuler Kompleks α -Glukosidase dengan Sepuluh Senyawa Kimia Tanaman Hasil Virtual Screening dari Basis Data Herbal. Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 3-5.
- Siswodihardjo S. 2016. *Kimia Medisinal Edisi Kedua*. Airlangga. Surabaya. Hlm. 202-205.
- Soekardjo SB. 2000. *Kimia Medicinal*. Airlangga. Surabaya. Hlm. 125-126.
- Tegar M, Purnomo H. 2013. Tea Leaves Extracted as Anti-malaria Based on Molecular Docking PLANTS. *Procedia Environmental Sciences*. 17(1):188–194.
- Theoduloz C, Alzate MJ, Jiménez-Aspee F, Isla MI, Alberto MR, Pertino MW, Schmeda-Hirschmann G. 2018. Inhibition of Key Enzymes in The Inflammatory Pathway by Hybrid Molecules of Terpenes and Synthetic Drugs: In Vitro and In Silico Studies. *Chemical Biology and Drug Design*. 2(1):2-18.
- Tjitrosoepomo G. 2005. *Morfologi Tumbuhan*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm. 5.
- Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R. 2017. Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. *Pharmacology medicine*. 1(1):1–29.
- Touw WG, Baakman C, Black J, Beek TAH, Krieger E, Joosten RP, Vriend G. 2014. A Series of PDB-related Databanks for Everyday Needs. *Nucleic Acids Research*. 43(1):364–368.
- Utami P. 2013. *The Miracle of Herbs*. Agromedia Pustaka. Jakarta. Hlm. 8.
- Yanur, A. 2012. *Penambatan Molekul*. Fakultas Farmasi Universitas. Depok. Hlm. 3-5.

Wang C, Greene D, Xiao LQR, Luo R. 2018. Recent Developments and Applications of the MMPBSA Method. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 4(87): 1-18.

Zhan JH, Zhao X, Huang RI, Sun CC. 2009. Molecular Dynamics and Free Energy Analyses of ERK2–Pyrazolyloyrrole Inhibitors Interactions: Insight into Structure-Based Ligand Design. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*. 8(5):887–908.

