

**STUDI IN SILICO SENYAWA-SENYAWA DARI DAUN REMEK
DAGING (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T.anderson) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI TERHADAP RESEPTOR COX-2**

Skripsi

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

**Disusun Oleh:
Mochamad Dicky Yanuar M R
1604015213**








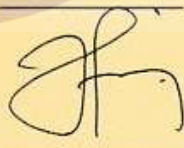
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA-SENYAWA DARI DAUN REMEK
DAGING (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T. Anderson) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI TERHADAP RESEPTOR COX-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Mochamad Dicky Yanuar M. R, NIM 1604015213

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua		
Wakil Dekan I		
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>7/6/21</u>
Penguji I		
apt. Hariyanti, M.Si.		<u>21/10/20</u>
Penguji II		
Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>19-10-2020</u>
Pembimbing I		
apt. Yeni, M.Si.		<u>20-10-2020</u>
Pembimbing II		
Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>22-10-2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Farmasi		
apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>22/10 2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **28 Agustus 2020**

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* SENYAWA-SENYAWA DARI DAUN REMEK DAGING (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T. Anderson) SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP RESEPTOR COX-2

Mochamad Dicky Yanuar M R
1604015213

Antiinflamasi adalah obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Target farmakologis dari obat antiinflamasi non steroid yaitu COX-1 dan COX-2 yang merupakan enzim kunci dalam pembentukan kelas mediator lipid yang dikenal sebagai prostanoide. Ekstrak etil asetat daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) menunjukkan penghambatan enzim antiinflamasi, salah satunya COX-2. Tujuan dari penelitian ini adalah memprediksi senyawa-senyawa berkhasiat antiinflamasi pada daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) yang memiliki aktifitas lebih baik terhadap zat perbandingan dalam menghambat COX-2 melalui *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Hasil *molecular docking* dengan program *DOCK6* menunjukkan nilai gridscore senyawa yang terdapat pada ekstrak etil asetat yaitu 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol memiliki nilai gridscore sebesar -32,85 kkal/mol dan senyawa perbandingan memiliki nilai gridscore sebesar -19,73 kkal/mol. Hasil *molecular dynamic* menggunakan program *Gromacs* menjelaskan bahwa RMSD dan RMSF senyawa uji lebih baik dibandingkan senyawa perbandingan. Nilai binding energy yang didapat senyawa uji pada saat analisis MM-PBSA juga lebih baik dari senyawa perbandingan dengan nilai -36,259 KJ/mol berbanding dengan 28,00 KJ/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan Natrium diklofenak.

Kata kunci: Inflamasi, COX-2, *Hemigraphis alternata*, *Docking*, *Molecular dynamic*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, karena dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul: **“STUDI *IN SILICO* SENYAWA-SENYAWA DARI DAUN REMEK DAGING (*Hemigraphis alternata* (Burm.f.) T. Anderson) SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP RESEPTOR COX-2”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menyelesaikan tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu apt. Yeni, M.Si. selaku pembimbing I dengan penuh keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
8. Bapak Dr. apt. Supandi, M.Si. selaku pembimbing 2 dengan penuh keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
9. Bapak Sriharsodjo Wijono Soewandi, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Ayahanda Nur Rohman dan Ibunda Nurul Hidayah selaku orang tua penulis

yang tidak henti-hentinya memberikan doa, dukungan moril dan materil kepada penulis, serta keluarga yang juga ikut memberikan dorongan dan motivasi sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.

11. Sahabat, Teman, Laboran, Dosen serta semua Civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan namun tidak mengurangi rasa hormat penulis sehingga dengan bantuannya penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih ada banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umumnya bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Juli 2020

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	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Inflamasi	4
B. Enzim Siklooksigenase	4
C. Enzim Siklooksigenase-2	5
D. Inhibitor Siklooksigenase-2	5
E. Remek Daging (<i>Hemigraphis alternata</i>)	7
1. Klasifikasi Tanaman	7
2. Morfologi Tanaman	7
3. Khasiat dan Metabolit Sekunder	8
F. Studi <i>In Silico</i>	8
1. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	9
2. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	12
G. Lipinski Rules of Five	13
H. Kerangka Berpikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Metode Penelitian	15
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	15
C. Prosedur Penelitian	16
1. Persiapan Struktur Reseptor	16
2. Validasi metode dengan <i>re-docking</i>	17
3. Persiapan dan Optimasi Struktur Ligan	18
4. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	18
5. Analisis <i>Molecular Docking</i>	19
6. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	19
7. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	19
8. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
A. Hasil Analisis <i>Lipinski Rule of Five</i>	23

B. Hasil <i>Molecular Docking</i>	24
1. Validasi Metode	24
2. Hasil Analisis Ligan	25
C. Hasil Analisis Molecular Dynamic Ligan Uji dan Pemanding	29
1. Visualisasi Hasil <i>Molecular dynamic</i>	29
2. RMSD (<i>Root Mean Square Deviation</i>)	31
3. RMSF (<i>Root Mean Square Fluctuation</i>)	33
4. M-PBSA (Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area)	35
5. Ikatan Hidrogen	36
6. Energi Potensial	37
7. <i>Radius of Gyration</i>	37
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
A. Simpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil Analisis Lipinski Rules of Five	23
Tabel 2. Hasil molecular docking senyawa uji dan pembandingan dengan program dock6	26
Tabel 3. Hasil visualisasi molecular docking senyawa uji dengan software Discovery Studio	27
Tabel 4. Hasil Analisis MM-PBSA	35



DAFTAR GAMBAR

		Hlm.
Gambar 1.	Jalur asam arakidonat dan obat yang menghambat enzim siklooksigenase	6
Gambar 2.	Struktur Na. Diklofenak	7
Gambar 3.	(a); <i>Hemigraphis alternata</i> dengan warna ungu yang menarik (b); daun dan tangkai dari <i>Hemigraphis alternata</i>	8
Gambar 4.	Struktur 3D reseptor COX-2 dengan kode pdb 3LN1 yang diunduh dari <i>website Protein Data Bank</i>	16
Gambar 5.	Chain A yang dipilih dari reseptor 3LN1 (A) dan Ligan natif dari reseptor 3LN1 yang berupa Celecoxib (B).	17
Gambar 6.	Perbandingan konformasi struktur ligan celecoxib (hijau) dengan ligan celecoxib <i>copy</i> hasil simulasi <i>penambatan dengan program dock6</i> (merah).	25
Gambar 7.	(A) Visualisasi 3D interaksi ligan <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> (B) Visualisasi 2D interaksi ligan <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	29
Gambar 8.	(A) Visualisasi ligan <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> sebelum <i>Molecular Dynamic</i> (B) Visualisasi ligan <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> setelah <i>Molecular Dynamic</i>	30
Gambar 9.	(A) Visualisasi Natrium diklofenak sebelum <i>Molecular Dynamic</i> (B) Visualisasi Natrium diklofenak setelah <i>Molecular Dynamic</i>	31
Gambar 10.	Hasil RMSD senyawa uji (<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>)	32
Gambar 11.	Hasil RMSD Senyawa Perbandingan (Natrium Diklofenak)	33
Gambar 12.	Hasil RMSF senyawa uji <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	34
Gambar 13.	Hasil RMSF Senyawa Perbandingan Natrium Diklofenak	34
Gambar 14.	(A) ikatan hidrogen ligan <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> (B) ikatan hidrogen Natrium diklofenak	36
Gambar 15.	Hasil analisis energi potensial senyawa <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> (A) Hasil analisis energi potensial Natrium Diklofenak (B)	37
Gambar 16.	Hasil analisis <i>Radius of gyration</i> senyawa <i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i> (A) Hasil analisis <i>Radius of gyration</i> Natrium Diklofenak (B)	38
Gambar 17.	<i>Website</i> untuk mengunduh senyawa uji dan senyawa perbandingan.	45
Gambar 18.	Pembuatan surface pada reseptor	46

Gambar 19.	Pembentukan <i>Spheres</i>	46
Gambar 20.	Pembentukan <i>Gridbox</i>	46
Gambar 21.	<i>Cluster</i> yang telah dipilih secara otomatis dengan Program DOCK	47
Gambar 22.	Visualisasi Minimisasi Energi	48
Gambar 23.	Visualisasi Hasil Produksi Dinamika Molekul	49
Gambar 24.	Struktur 4-(2-Methoxyphenyl) piperidine	50
Gambar 25.	Struktur Cyclobutanol	50
Gambar 26.	Struktur Propylmalonic acid	50
Gambar 27.	Struktur 1-Hexadecyne	51
Gambar 28.	Struktur Octanenitrile,2-methylene	51
Gambar 29.	Struktur 10-Undecyn-1-ol	51
Gambar 30.	Struktur 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	51
Gambar 31.	Struktur 15-Chloro-4-pentadecyne	51
Gambar 32.	Struktur 2-Methylenecholestan-3-ol	52
Gambar 33.	Struktur Z-2-Dodecenol	52
Gambar 34.	Struktur 3,7,11-Trimethyldodeca-1,6,10-trien-3-ol	52
Gambar 35.	Struktur 4-Nitro-5-hydroxy-1,2-dimethylindole	53
Gambar 36.	Struktur 15-Chloro-4-pentadecyne	53
Gambar 37.	Struktur Acrylonitrile β -[3-(2,2 dimethylcyclopropyl)-2,2-dimethylcyclopropyl	53
Gambar 38.	Struktur L-Alanine	54
Gambar 39.	Struktur Cyclohexanecarboxylic acid	54
Gambar 40.	Struktur Glycylsarcosine	54
Gambar 41.	Struktur 5-Hydroxymethylfurfural	54
Gambar 42.	Struktur 2,7-Dioxa-tricyclo[4.4.0.0(3,8)]deca-4,9-diene	55
Gambar 43.	Struktur Levodopa	55
Gambar 44.	Struktur 8a-Methylhexahydro-1,8(2H,5H)-naphthalenedione	55
Gambar 45.	Struktur Palmitic acid	55
Gambar 46.	Struktur Bicyclo[3.3.1]nonane-2,4-dione,-9,9-dimethoxy	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Website untuk mengunduh Senyawa uji dan senyawa pembanding	45
Lampiran 2. Pembuatan <i>Surface, Spheres, Cluster</i> dan <i>Gridbox</i>	46
Lampiran 3. Visualisasi Minimisasi Energi	48
Lampiran 4. Visualisasi Hasil Produksi <i>Molecular Dynamic</i>	49
Lampiran 5. Struktur Ligan Uji	50



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi adalah respons patofisiologi terhadap infeksi atau kerusakan jaringan dimana oksigen yang reaktif dengan kadar tinggi dan nitrogen diproduksi oleh sel fagosit untuk membunuh mikroorganisme (Knoops *et al*, 2016). Inflamasi biasanya merupakan cerminan dari kerusakan sel disebabkan oleh infeksi, cedera fisik atau respons jaringan terhadap penolakan antibodi (Leonard, 2018).

Antiinflamasi adalah obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Aktivitas ini dapat dicapai melalui berbagai cara yaitu menghambat pembentukan mediator radang prostaglandin, menghambat migrasi sel-sel leukosit ke daerah radang, menghambat pelepasan prostaglandin dari sel-sel tempat pembentukannya. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat antiinflamasi terbagi dalam golongan steroid dan non steroid (Praja & Oktarlina, 2017). Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat yang paling sering diberikan dengan resep dokter atau *over the counter* (OTC) (Bozimowski, 2015).

Target farmakologis dari obat antiinflamasi non steroid yaitu COX-1 dan COX-2 yang merupakan enzim kunci dalam pembentukan kelas mediator lipid yang dikenal sebagai prostanooid (Grosser *et al*, 2017). Prostaglandin terbentuk melalui reaksi COX-1 yang dimana penting untuk berbagai proses fisiologis normal seperti perlindungan saluran cerna dan ginjal, diferensiasi makrofag dan agregasi trombosit. Sedangkan COX-2 ditemukan terutama pada inflamasi dan sel imun kemudian diekspresikan melalui rangsangan spesifik, seperti sitokin dan mediator inflamasi lainnya. COX-2 aktif di lokasi cedera dan menghasilkan respons peradangan, demam, nyeri dan karsinogenesis (Bozimowski, 2015).

Natrium Diklofenak merupakan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) yang banyak digunakan untuk penyakit penyakit kerusakan muskolo skeletal, artritis, sakit gigi dan *dysmenorrheal* sebagai penghilang rasa sakit dan inflamasi. Diklofenak merupakan obat dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Diklofenak bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase-2*

(COX-2) (Esti & Isnaeni, 2011). Natrium Diklofenak memiliki IC_{50} sebesar $3.38\mu\text{g/ml}$ (Kamalakararao *et al.*, 2018).

Penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional juga semakin banyak diminati oleh masyarakat karena telah terbukti bahwa obat yang berasal dari tumbuhan lebih menyehatkan dan tanpa menimbulkan adanya efek samping jika dibandingkan dengan obat-obatan yang berasal dari bahan kimia. Namun, yang menjadi permasalahan bagi peminat obat tradisional adalah kurangnya pengetahuan dan informasi yang memadai mengenai berbagai jenis tumbuhan yang biasa digunakan sebagai ramuan obat-obatan tradisional dan bagaimana pemanfaatannya. (Lestari, 2016).

Hemigraphis alternata (Sinonim *H.colorata*), atau lebih dikenal sebagai *red ivy* adalah tanaman asli Asia tropis, dan umumnya dibudidayakan sebagai tanaman hias karena dedaunan berwarna ungu yang menarik. Tanaman ini memiliki sejarah panjang sebagai etnomedisin untuk penyembuhan luka, dengan catatan berasal dari 3000 SM dalam teks-teks obat india kuno (Ming, 2019). Ekstrak etil asetat daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) menunjukkan penghambatan enzim 5-LOX dengan nilai IC_{50} sebesar $90\mu\text{g/ml}$, COX-1 IC_{50} sebesar $10\mu\text{g/ml}$ dan COX-2 IC_{50} sebesar $48\mu\text{g/ml}$. Ekstrak etil asetat daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) dapat membantu dalam penyelesaian proses inflamasi dengan menghambat enzim tersebut (Kashyap *et al.*, 2013).

Studi *In Silico* merupakan simulasi komputer individual untuk pengembangan atau evaluasi obat-obatan, alat Kesehatan, atau intervensi medis (Viceconti *et al.*, 2016). Berdasarkan pemaparan di atas, maka perlu dilakukan penelitian ini guna mendapatkan mekanisme penghambatan enzim dari senyawa-senyawa pada daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) terhadap enzim COX-2 melalui *molecular docking* dan *molecular dynamic* dengan pembanding natrium diklofenak menggunakan program DOCK dan GROMACS. Natrium diklofenak digunakan sebagai pembanding untuk uji aktivitas antiinflamasi *Hemigraphis alternata*.

B. Permasalahan Penelitian

Permasalahan penelitian dalam penelitian ini adalah bagaimana afinitas yang terjadi antara senyawa pada daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) dengan

reseptor COX-2 dan apakah terjadi kestabilan antara kompleks ligan-reseptor pada pelarut yang diikutsertakan pada simulasi *Molecular dynamic*.

C. Tujuan Penelitian

Memprediksi senyawa-senyawa berkhasiat antiinflamasi pada daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) yang memiliki aktivitas lebih baik terhadap zst pembanding dalam menghambat COX-2 melalui *molecular docking* dan *molecular dynamic*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memperoleh kandidat obat baru sebagai antiinflamasi dari daun remek daging (*Hemigraphis alternata*) serta menjadi pengetahuan dan informasi dalam pemanfaatan obat herbal.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah, M.Nur. , Ilmiah, N.R., M. A. B. (2015). Penambatan Molekuler Senyawa Polifenolat Terhadap Enzim Reverse Transcriptase Sebagai Senyawa Antiretroviral (HIV-1). *JSTFI Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 4(2), 36–44.
- Abroshan, H., Akbarzadeh, H., & Parsafar, G. A. (2010). Molecular dynamics simulation and MM-PBSA calculations of sickle cell hemoglobin in dimer form with Val, Trp, or Phe at the lateral contact. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 23(9), 866–877.
- Adangampurath, S., & Sudhakaran, S. (2018). Anti-inflammatory potential of flavonoids from *Hemigraphis colorata*. *International Journal of Life Sciences*, 6(2), 569–574.
- Albert, C. A. (2019). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In A. Abd-Elseyeed (Ed.), *Pain* (1st ed.). New York: Springer.
- Anandan, N., & Purushothaman, K. (2014). Molecular dynamics simulation of a binary mixture lubricant for use in hard disk interfaces. *International Journal Nano Dimens.*, 5(5), 453–462.
- Atmajani, W., Kurniawan, A. B., Hapsari, R., & Santoso, B. (2019). Kajian in Silico Agonis Ppar Gamma-Receptor Protein (5Y2O) Sebagai Antihiperlikemia Menggunakan Dock6. *Proceeding 9th URECOL 2019*: 193-200 , Purworejo : 9 Maret 2019. Universitas Muhammadiyah Purworejo
- Awik, P. D., Rihandoko, A., Santoso, M., & Setiawan, E. (2019). Visualisasi Interaksi Ligan Ibuprofen terhadap Protein Cyclooxygenase secara Komputasi. *Proceeding Biology Education Conference* : 2-5, Surakarta : 11 oktober 2019. Universitas Negeri Surakarta
- Bozimowski, G. (2015). A review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Association of Nurse Anesthetists Journal*, 83(6), 425–433.
- Brünger, A. T., Adams, P. D., & Rice, L. M. (1997). New applications of simulated annealing in X-ray crystallography and solution NMR. *Structure*, 5(3), 325–336.
- Chatrabhuji, P. M., Nimavat, K. S., Vyas, K. B., & Undavia, N. K. (2010). Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical. *Science*, 1(3), 451.
- Choy, Y. Bin, & Prausnitz, M. R. (2011). The rule of five for non-oral routes of drug delivery: Ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharmaceutical Research*, 28(5), 943–948.
- Coşkun, G. P., Djikic, T., Hayal, T. B., Türkel, N., Yelekçi, K., Şahin, F., &

- Küçükgül, G. (2018). Synthesis, molecular docking and anticancer activity of diflunisal derivatives as cyclooxygenase enzyme inhibitors. *Molecules*, 23(1969), 1–19.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76.
- Dewi, P. P. P. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-ol pada Protein IKK sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), 44–49.
- Doak, B. C., Over, B., Giordanetto, F., & Kihlberg, J. (2014). Oral druggable space beyond the rule of 5: Insights from drugs and clinical candidates. *Chemistry and Biology*, 21(9), 1115–1142.
- Efron, N. (2017). Contact lens wear is intrinsically inflammatory. *Clinical and Experimental Optomsmithetry*, 100(1), 3–19.
- Esti, H., & Isnaeni. (2011). Optimasi sediaan transdermal patch natrium diklofenak tipe matriks. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(3), 112–119.
- Farkhani, A. (2012). Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks α -Glukosidase Dengan Sulokrin Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks α -Glukosidase Dengan Sulokrin. *Skripsi*. Universitas Indonesia, Depok. Hlm 52 – 53.
- Feng, T., Li, M., Zhou, J., Zhuang, H., Chen, F., Ye, R., Campanella, O., Fang, Z. (2015). Application of molecular dynamics simulation in food carbohydrate research - A review. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 31(1), 1–13.
- Gilson, M. K., & Zhou, H. X. (2007). Calculation of protein-ligand binding affinities. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 36(1), 21–42.
- Grosser, T., Theken, K. N., & FitzGerald, G. A. (2017). Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(4), 611–622.
- Hati, J. (2014). Analisis Kestabilan Protein 1Gb1 Menggunakan Simulasi Dinamika Molekul. *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor, Bogor. Hlm. 239
- Hodos, R. A., Kidd, B. A., Shameer, K., Readhead, B. P., & Dudley, J. T. (2016). In silico methods for drug repurposing and pharmacology. In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. New Jersey: Wiley Periodicals.

- Jain, A. N. (2006). Scoring Functions for Protein-Ligand Docking. *Current Protein & Peptide Science*, 7(5), 407–420.
- K. Kashyap, A., P. Reddy, N., Chaitannya, & Karnati, R. (2013). Ethyl acetate extract of *Hemigraphis colorata* leaves shows anti-inflammatory and wound healing properties and inhibits 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-1 and 2 enzymes. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(37), 2783–2791.
- Kamalakararao, K., Gopalakrishnan, V. K., Hagos, Z., Rao, G. D., Padal, S. B., & Karri, K. C. (2018). Anti-inflammatory Activity of Bioactive Flavonoid Apigenin- 7-O-β-D- Glucuronide Methyl Ester from Ethyl Acetate Leaf Extract of *Manilkara zapota* on Lipopolysaccharideinduced Pro-inflammatory Mediators Nitric oxide (NO), Prostaglandin E2(PGE2) in Raw 264. *Drug Invention Today*, 8(6), 46.
- Kembaren, S. (2015). *Karakterisasi Ekstrak Daun Hemigraphis colorata Sebagai Dye Pada Dye Sensitized Solar Cell*. 8(2), 7–37.
- Knoops, B., Argyropoulou, V., Becker, S., Ferte, L., & Kuznetsova, O. (2016). Multiple roles of peroxiredoxins in inflammation. *Molecules and Cells*, 39(1), 60–64.
- Kumar, K. M., Anbarasu, A., & Ramaiah, S. (2014). Molecular docking and molecular dynamics studies on β-lactamases and penicillin binding proteins. *Molecular BioSystems*, 10(4), 891–900.
- 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(1), 1951–1962.
- Laksmiani, N. P. L., Widiastari, M. I., & Reynaldi, K. R. (2017). Skrining Potensi Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F.) Ness.) sebagai Antikanker Payudara secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 6(1), 50–54.
- Lang, P. T., Moustakas, D., Brozell, S., Carrascal, N., Mukherjee, S., Pegg, S., & Shoichet, B. (2015). (2015). DOCK 6.0 Users Manual. The Official UCSF DOCK Web-Site. *Manual DOCK*, pp. 1–65.
- Leonard, B. E. (2018). Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica*, 30(1), 1–16.
- Lestari, P. (2016). Studi Tanaman Khas Sumatera Utara Yang Berkhasiat Obat. *Jurnal Farmanesia*, 9(11), 11–21.
- 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.
- Loi, F., Córdova, L. A., Pajarinen, J., Lin, T. hua, Yao, Z., & Goodman, S. B. (2016). Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*, 86(1), 119–130.
- Mandour, Y., Handoussa, H., Swilam, N., Hanafi, R., & Mahran, L. (2016). Structural Docking Studies of COX-II Inhibitory Activity for Metabolites Derived from *Corchorus olitorius* and *Vitis vinifera*. *International Journal of Food Properties*, 19(10), 2377–2384.
- Mardiana, M., & Ruswanto. (2019). Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Pyridin Pada Protein 2XNB. *Jurnal Stikes Bhakti Husada*, 9(5), 1–15.
- Ming, W. K. (2019). Bioassay-Guided Purification and Identification of Chemical Constituents from *Hemigraphis alternata*. *Thesis*, Monash University, Melbourne. hlm. 59
- Mohan, V., Gibbs, A., Cummings, M., Jaeger, E., & DesJarlais, R. (2005). Docking: Successes and Challenges. *Current Pharmaceutical Design*, 11(3), 323–333.
- Muttaqin, F. Z. (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 prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.
- Neidle, S. (2012). Therapeutic Applications of Quadruplex Nucleic Acids. In S. Neidle (Ed.), *Therapeutic Applications of Quadruplex Nucleic Acids*. London: Elsevier.
- Ningtyas, K. W., Zulfikar, & Piluharto, B. (2015). Identifikasi Ibuprofen, Ketoprofen dan Diklofenak Menggunakan Test Strip Berbasis Reagen Spesifik yang Diimobilisasi pada Membran Nata De Coco. *Jurnal Ilmu Dasar*, 16(2), 49–54.
- 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(1), 194–200.
- Noviardi, H., & Fachrurrazie, F. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 65–73.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(1), 91–102.
- Pamungkas, M. A., & Widiyatmoko, R. (2017). Simulasi Dinamika Molekular Reaktif Proses Amorfisasi Silikon Kristal. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 18(3), 123.

- Patrono, C. (2016). Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 8(2), 957–964.
- Praja, M. H., & Oktarlina, R. Z. (2017). Uji Efektivitas Daun Petai Cina (*Laucaena glauca*) Sebagai Antiinflamasi Dalam Pengobatan Luka Bengkok. *Majority*, 6(1), 60–63.
- Priya, M. D. (2013). Review on pharmacological activity of *Hemigraphis colorata* (Blume) H. G. Hallier. *International Journal of Herbal Medicine*, 1(3), 120–121.
- Protein Data Bank. (2019). RCSB PDB: Homepage. www.rcsb.org (Diakses pada tanggal 3 Maret 2020).
- Singh, A., Vanga, S. K., Orsat, V., & Raghavan, V. (2018). Application of molecular dynamic simulation to study food proteins: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(16), 2779–2789.
- Siswandono. (2016). *Kimia Medisinal 1, Edisi Kedua, 2016* (2nd ed.; Siswandono, Ed.). Surabaya: Airlangga University Press.
- Sushma, M., Lahari, S., Jeevitha Naidu, M., Kavya Sree, K., & Kavitha, G. (2020). Biological effects of *Hemigraphis alternata*- A review. *International Journal of Indigenous Herbs and Drugs*, 5(3), 27–30.
- Viceconti, M., Henney, A., & Morley-Fletcher, E. (2016). In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*, 3(2), 37–46.
- Vinsiah, R., & Fadhillah, F. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1), 14–22.
- Waller, D. G., & Sampson, A. P. (2018). Diuretics. *Medical Pharmacology and Therapeutics. Side Effects of Drugs Annual*, 40(1), 363–372.
- Wang, J. L., Limburg, D., Graneto, M. J., Springer, J., Hamper, J. R. B., Liao, S., Pawlitz, J. L., Kurumbail, R. G., Maziasz, T., Talley, J. J., Kiefer, J. R., Carter, J. (2010). The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(1), 7159–7163.
- Yuriev, E., Holien, J., & Ramsland, P. A. (2015). Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012-2013 in review. *Journal of Molecular Recognition*, 28(10), 581–604.