

***MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA
DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR
SIKLOOKSIGENASE 2 SEBAGAI ANTIINFLAMASI***

Skripsi

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

**Disusun oleh:
Dinda Permata Santi
1604015253**









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

Skripsi dengan Judul

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA
DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR
SIKLOOKSIGENASE 2 SEBAGAI ANTIINFLAMASI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Dinda Permata Santi, NIM 1604015253

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>7/6/21</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Farm.		<u>08/12/2020</u>
<u>Penguji II</u> Hanifah Rahmi, S.Si., M.Biomed.		<u>26/12/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>19-12-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Hariyanti, M.Si.		<u>28 Des-2020</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>6/12 2021</u>

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

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR SIKLOOKSIGENASE 2 SEBAGAI ANTI INFLAMASI

**Dinda Permata Santi
1604015253**

Daun Galoba Merah merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antiinflamasi. Ekstrak metanol daun Galoba Merah menunjukkan efek antiinflamasi menghambat COX-2. Penelitian bertujuan untuk mengetahui kandidat senyawa pada daun Galoba Merah yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi secara *molecular docking* dan *molecular dynamics*. *Molecular docking* dilakukan dengan menggunakan *software* Autodock4.2 sedangkan *molecular dynamic* menggunakan *software* GROMACS. Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa dengan *binding energy* terbaik adalah Diosmetin dengan *binding energy* -7,53 kkal/mol, K_i 1,41 μM , dan *cluster* 35 sedangkan senyawa dengan *cluster* terbaik adalah Chrysoeriol dengan *binding energy* 7,53 kcal/mol, K_i 3,01 μM , dan *cluster* 48. Hasil penelitian *molecular dynamic* ligan uji memiliki kestabilan sebanding dengan pembanding selektif Celecoxib berdasarkan parameter analisis *molecular dynamic* seperti RMSF, RMSD, jari-jari girasi, dan energi potensial, sedangkan berdasarkan parameter MM-PBSA, Celecoxib sebagai pembanding memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan ligan uji. Kesimpulan dari penelitian ini senyawa pembanding Celecoxib lebih berpotensi sebagai inhibitor COX-2 jika dibandingkan dengan senyawa uji Diosmetin dan Chrysoeriol.

Kata kunci: Inflamasi, COX-2, *Alpinia zerumbet*, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamic*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR SIKLOOKSIGENASE 2 SEBAGAI ANTI INFLAMASI

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi (S.Farm.) pada program studi fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang 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 Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si., selaku pembimbing I dan Ibu apt. Hariyanti, M.Si., selaku pembimbing II skripsi yang telah membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Bapak Drs. Sri Harsodjo Wijono Soewandi, M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan nasihat dan bimbingannya. Ibu dan Bapak Dosen Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta yang memberikan ilmu yang bermanfaat selama penulis kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
9. Ayahanda M. Iksan dan Ibunda Narti selaku orang tua tercinta atas doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi, serta kepada kakak-kakak tercinta yang telah memberikan dukungan dan supportnya.
10. Teman angkatan angkatan 2016, Sahabat, Laboran, Dosen, dan 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 dalam penulisan ini masih memiliki kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan. Maka diharapkan pembaca dapat memberikan kritik dan saran kepada penulis.

Jakarta, Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	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. Inflamasi	4
B. Enzim Siklooksigenase	4
C. Enzim Siklooksigenase-2	5
D. Inhibitor Siklooksigenase-2	6
E. Galoba Merah (<i>Alpinia zerumbet</i>)	7
1. Klasifikasi Tanaman	7
2. Morfologi Tanaman	8
3. Khasiat dan Metabolit Sekunder	8
F. Proses <i>Drug Discovery and Development</i>	11
G. Interaksi Ikatan	12
1. Ikatan Kovalen	12
2. Ikatan Hidrogen	13
3. Ikatan Ionik	13
4. Ikatan Ion-Dipol dan Dipol-dipol	13
5. Ikatan Van Der Waal's	14
6. Interaksi Hidrofobik	14
7. Transfer Muatan	14
H. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	15
I. Kimia Komputasi	15
1. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	16
2. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	17
J. Kerangka Berpikir	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
A. Tempat dan Waktu Penelitian	20
1. Tempat Penelitian	20
2. Waktu Penelitian	20
B. Alat dan Bahan Penelitian	20
1. Alat Penelitian	20
2. Perangkat Lunak	20
3. Bahan Penelitian	20
4. Pola Penelitian	21
C. Prosedur Penelitian	21

1. Screening <i>Lipinski's Rule of Five</i>	21
2. Analisis Hasil Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	21
3. Preparasi Ligan untuk <i>Docking</i>	22
4. Preparasi Reseptor untuk <i>Docking</i>	22
5. Validasi Metode dengan <i>Re-Docking</i>	22
6. <i>Virtual Sreening</i>	23
7. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	23
8. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	23
9. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	23
10. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	25
BAB IV PEMBAHASAN	26
A. <i>Screening Lipinski's Rule of Five</i>	26
B. Preparasi Protein dan Ligan	28
C. Validasi Metode dengan <i>Re-Docking</i>	29
D. <i>Virtual Screening</i>	30
E. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	30
F. Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	32
G. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	37
H. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	38
1. RMSD	38
2. RMSF	40
3. Energi Potensial	41
4. Jari-jari Girasi	42
5. MM-PBSA	43
I. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	44
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	51
A. Simpulan	51
B. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Sifat Ligan Berdasarkan <i>Screening Lipinski's Rule Of Five</i>	26
Tabel 2. Hasil Analisis <i>Molecular Docking</i>	31
Tabel 3. Hasil Interaksi pada Kompleks Chrysoeriol dengan Reseptor 5IKQ	32
Tabel 4. Hasil Interaksi pada Kompleks Diosmetin dengan Reseptor 5IKQ	33
Tabel 5. Hasil Interaksi pada Kompleks Celecoxib dengan Reseptor 5IKQ	34
Tabel 6. Hasil Interaksi pada Kompleks Diklofenak dengan Reseptor 5IKQ	36
Tabel 7. Hasil Analisis MM-PBSA	43
Tabel 8. Hasil Interaksi pada Kompleks Celecoxib dengan Reseptor 5IKQ	45
Tabel 9. Hasil Interaksi pada Kompleks Diklofenak dengan Reseptor 5IKQ	47
Tabel 10. Hasil Interaksi pada Kompleks Chrysoeriol dengan Reseptor	48
Tabel 11. Hasil Interaksi pada Kompleks Diosmetin dengan Reseptor 5IKQ	49



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Jalur Siklooksigenase	5
Gambar 2. Jalur Asam Arakidonat dan Obat yang Menghambat Enzim Siklooksigenase	6
Gambar 3. Struktur Diklofenak (a) dan Celecoxib (b)	7
Gambar 4. <i>Alpinia zerumbet</i>	8
Gambar 5. Struktur Senyawa Daun Galoba Merah	11
Gambar 6. Proses <i>Drug Discovery and Development</i>	12
Gambar 7. Tampilan Situs RCSB	28
Gambar 8. Perbandingan Struktur Ligan Natif Hasil <i>Docking</i> (Kuning) dengan Ligan Kristalografi (Merah)	29
Gambar 9. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Chrysoeriol	32
Gambar 10. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Diosmetin	33
Gambar 11. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Celecoxib	33
Gambar 12. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Diklofenak	35
Gambar 13. Trajektori RMSD	38
Gambar 14. Trajektori RMSF	40
Gambar 15. Trajektori Energi Potensial	41
Gambar 16. Trajektori Jari-jari Girasi	42
Gambar 17. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Celecoxib	44
Gambar 18. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Diklofenak	46
Gambar 19. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Chrysoeriol	46
Gambar 20. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Diosmetin	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Alur Penelitian	55
Lampiran 2. Optimasi Geometri Ligan Uji	56
Lampiran 3. Visualisasi Struktur 3D Protein PDB: 5IKQ	59
Lampiran 4. Tampilan <i>Software</i> BIOVIA Discovery Studio Visualizer	60
Lampiran 5. Tampilan <i>Software</i> AutoDock Tools 1. 5.6	61
Lampiran 6. Tampilan Perangkat Lunak PyMOL	62
Lampiran 7. Tampilan <i>Software</i> UCSF Chimera	63
Lampiran 8. Tampilan <i>Software</i> Gromacs 5.1.2	64
Lampiran 9. Trajektori RMSD Celecoxib	65
Lampiran 10. Trajektori RMSD Chryseoriol	66
Lampiran 11. Trajektori RMSD Diklofenak	67
Lampiran 12. Trajektori RMSD Diosmetin	68
Lampiran 13. Trajektori RMSF Celecoxib	69
Lampiran 14. Trajektori RMSF Chrysoeriol	70
Lampiran 15. Trajektori RMSF Diklofenak	71
Lampiran 16. Trajektori RMSF Diosmetin	72
Lampiran 17. Trajektori Energi Potensial Celecoxib	73
Lampiran 18. Trajektori Energi Potensial Chrysoeriol	74
Lampiran 19. Trajektori Energi Potensial Diklofenak	75
Lampiran 20. Trajektori Energi Potensial Diosmetin	76
Lampiran 21. Trajektori Jari-jari Girasi Celecoxib	77
Lampiran 22. Trajektori Jari-jari Girasi Chrysoeriol	78
Lampiran 23. Trajektori Jari-jari Girasi Diklofenak	79
Lampiran 24. Trajektori Jari-jari Girasi Diosmetin	80

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi merupakan suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin. Kerusakan sel yang terkait dengan inflamasi berpengaruh pada selaput membran sel yang menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim-enzim lisosomal dan asam arakhidonat. Metabolisme asam arakhidonat yang dikatalis oleh enzim *siklooksigenase* (COX) menghasilkan prostaglandin-prostaglandin mempunyai efek pada pembuluh darah, ujung saraf, dan pada sel-sel yang terlibat dalam inflamasi (Katzung, 2004). Tanda-tanda paling khas yang menandakan adanya inflamasi adalah reaksi lokal seperti kemerahan (rubor), panas (kalor), nyeri (dolor), bengkak (tumor) dan disertai dengan perubahan fungsi local (Garna & Rengganis, 2012).

Inflamasi merupakan respon sistem kekebalan terhadap infeksi dan cedera yang terlibat dalam patogenesis radang sendi, kanker, dan stroke, serta di neurodegeneratif dan penyakit kardiovaskular (Ricciotti & Fitzgerald, 2011). Obat antiinflamasi yang biasa digunakan adalah antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang termasuk ke dalam golongan kortikosteroid, golongan ini dapat bekerja mengikat COX, COX berfungsi mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin yang akan merangsang timbulnya tanda-tanda inflamasi. Untuk itu, menghambat enzim COX yang digunakan untuk mensintesis prostaglandin sama artinya dengan mengontrol pembentukan prostaglandin. Enzim COX ada 2 macam yaitu COX-1 dan COX-2. Obat AINS dibagi menjadi 2 yaitu AINS selektif dan AINS non selektif.

Diklofenak merupakan salah satu AINS non selektif yang dapat menghambat COX-1 dan COX-2 sehingga dapat menimbulkan iritasi lambung hingga pendarahan, gangguan ginjal, anemia, serta pada lansia penggunaannya harus diperhatikan. Celecoxib merupakan salah satu AINS selektif yang hanya mengikat COX-2 sehingga tidak mengiritasi lambung karena tidak melindungi mukosa lambung (Priyanto, 2008). Namun berbagai penelitian penggunaan

OAINS menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, sehingga penggunaan OAINS perlu perhatian terutama bagi pasien yang sejak awal sudah memiliki penyakit kardiovaskular. Selain itu, penghambatan COX-2 juga menyebabkan remodelling ventrikel jantung, hipertensi, serta eksaserbasi gagal jantung (Marsico et al., 2017).

Di Indonesia terdapat banyak tumbuhan obat yang menguntungkan jika digunakan dengan maksimal (Purnomo, 2013). Saat ini belum ada penelitian senyawa pada galoba merah yang memiliki aktivitas terhadap COX-2. Ekstrak metanol daun galoba merah menunjukkan efek inflamasi yang signifikan dan memiliki aktifitas inhibitor COX-2 yang memiliki IC_{50} 0,078 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan dengan Diklofenak IC_{50} 0,76 $\mu\text{g/mL}$ dan Celecoxib 0,046 $\mu\text{g/mL}$. Senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun galoba merah dalam galoba merah adalah senyawa polifenol. Jenis senyawa polifenol yang terkandung dalam daun galoba merah antara lain quinic acid, malic acid, gallic acid, cinnamic acid, eucomic acid, 3-dehydroquinic acid, 5-hydroxyferulic acid, protocatechuic, vanillic acid 4- β -D-glucoside, caffeic acid, salicylic acid, vanillic acid, syringic acid, *p*-coumaric acid, sinapic acid 3-*O*-glucoside, epicatechin 3-*O*-gallate, sinapic acid, isoferulic acid 3-*O*- β -glucopyranoside, isoferulic acid, isovitexin, quercetin 3-*O*-glucoside, ferulic acid acyl-glucoside, isorhamnetin 3-*O*-rutinoside, kaempferol 3-*O*-rutinoside, isorhamnetin 3-*O*-glucoside, quersetin 3-*O*-pentoside, isorhamnetin-3-*O*- β -D-glucuronide, kaempferol-3-*O*- β -D-glucuronide, ferulic acid propionyl-glucoside, ferulyl *O*-glyceryl glucuronic acid, apigenin, chrysoeriol, diosmetin, pinocembrin, genistein (Ghareeb et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan yaitu metode terbantuan computer (*Computer Assisted Drug Design*, CADD) atau desain molekuler terbantuan komputer (*Computer-Assisted Molecular Design*, CAMD) atau *in silico* dari daun galoba merah untuk mencari senyawa yang efektif dari daun galoba merah sebagai antiinflamasi pada penghambat COX-2. Metode *in silico*, yaitu suatu metode yang menggunakan kemampuan komputer dalam perancangan obat sebagai komplemen dari *in vitro* dan *in vivo*. Perancangan *in silico* digunakan untuk mempercepat dan memudahkan identifikasi *hit* atau senyawa yang diduga memiliki aktivitas (Kapetanovic, 2008).

Metode *in silico* dilakukan dengan menggunakan *molecular modeling* yaitu *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Pada metode *molecular docking*, menggunakan *software* AutoDock. AutoDock adalah program penambatan molekuler yang efektif yang secara cepat dan akurat dapat memprediksi konformasi dan energi dari suatu ikatan antara ligan dan target makromolekul (Morris et al., 2009). Selanjutnya untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan enzim serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software* GROMACS.

Berdasarkan data yang telah diuraikan, maka pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mempelajari interaksi antara senyawa yang terkandung dalam daun galoba merah dengan reseptor COX-2. Untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa bioaktif dengan target, dilakukan dengan *molecular docking* menggunakan *software* AutoDock. Untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software* GROMACS.

B. Permasalahan Penelitian

Memprediksi senyawa manakah pada daun galoba merah yang memiliki potensial sebagai kandidat antiinflamasi terhadap penghambatan COX-2 secara *molecular docking* dan *molecular dynamics*.

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui dan mendapatkan kandidat senyawa pada daun galoba merah yang memiliki potensi sebagai kandidat antiinflamasi penghambat COX-2 secara *molecular docking* dan *molecular dynamics*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memperoleh kandidat obat baru dari senyawa pada daun galoba merah yang nantinya dapat dikembangkan untuk pengobatan penyakit antiinflamasi penghambat COX-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Jakarta: Deepublish.
- Albert, C. A. (2019). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Abd-Elsayed A. (Eds) Pain. Springer, Cham*, 261–265.
- Astuti, A. D., Refianti, R., & Mutiara, A. B. (2011). Molecular Dynamics Simulation on Protein Using Gromacs. *Journal of Computer Science*, 9(2), 16–20.
- Burt, B. L., & Smith, R. M. (1972). *Alpinia zerumbet*. *Plant Resources of South-East Asia*, 31(2), 75-80.
- Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A. L., Harris, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2010). Virtual Screening with AutoDock: Theory and Practice. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(6), 597–607.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and Cancer. *Nature*, 420(6917), 860–867.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againsts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65– 76.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., Ji, X. L., & Liu, S. Q. (2016). Insights Into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1–34.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384– 13421.
- Garna, K., & Rengganis, I. (2012). *Imunologi Dasar* (edisi ke-1, hlm. 257). Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Ghareeb, M. A., Sobeh, M., Rezaq, 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(12), 1–14.
- Gilman, E. F. (1999). *Alpinia zerumbet*. *University of Florida*, 21(5), 35–37.
- Hospital, A., Goñi, J. R., Orozco, M., & Gelpí, J. L. (2015). Molecular Dynamics Simulations: Advances and Applications. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 8(1), 37–47.
- Kapetanovic, I. M. (2008). Computer-Aided Drug Discovery and Development (CADD): *In Silico*-Chemico-Biological Approach. *Chemico-Biological Interactions*, 171(2), 165–176.

- Katzung, B. G. (2004). *Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi XIII. Buku 3. Translation of Basic and Clinical Pharmacology Eight Edition Alih bahasa oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (Eight)*. Jakarta: Salemba Medika.
- Kellenberger, E., Springael, J. Y., Parmentier, M., Hachet-Haas, M., Galzi, J. L., & Rognan, D. (2007). Identification of Nonpeptide CCR5 Receptor Agonists by Structure-Based Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(6), 1294–1303.
- Kellogg, A., Pop-Busui, R., & Cheng, H. T. (2008). Cyclooxygenase-2 Pathway as a Potential Therapeutic Target in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Current Drug Targets*, 9(1), 68–76.
- Kusumastuti, E., Handajani, J., & Susilowati, H. (2014). Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (Studi *In Vivo* Pada Tikus Wistar). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 21(1), 13–19.
- Libby, P. (2006). Inflammation and Cardiovascular Disease Clinical, Mechanisms. *The American Journal of Nutrition*, 83(2), 456S-460.
- Libby, Peter. (2012). Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045–2051.
- Lipinski, C. ., Lombardo, F., Dominy, B., & Feeney, P. (1997). Experimental and Computational Approaches To Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Review*, 23, 3–25.
- Marsico, F., Paolillo, S., & Filardi, P. P. (2017). NSAIDs and Cardiovascular Risk. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 18, 40–43.
- 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 in Bioinformatics*, 11(1), 7–16.
- Morris, G., Huey, R., Lindstrom, W., & SAN. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 174–182.
- Muchtaridi, M., Bing, C. S., Abdurrahim, A. S., & Wahab, H. A. (2014). Evidence of Combining Pharmacophore Modeling-Docking Simulation for Screening on Neuraminidase Inhibitors Activity of Natural Product Compounds. *Asian Journal of Chemistry*, 26(January), 59–63.
- Muctaridi, M., & Lestari, K. (2014). *In Silico* Evaluation Of Potent For PPAR-Gamma Agonist Of Lignan Derivatives From *Myristica fragrans* HOUTT Seeds. *Int Pharm Pharmac Sci*, 6, 795.
- Murniasih, T. (2003). Metabolit Sekunder dari Spons sebagai Bahan Obat-

- Obatan. *Jurnal Oseana*, 28(3), 27–33.
- Mustarichie, R., Levitas, J., & Arpina, J. (2014). *In Silico* Study of Curcumol, Curcumenol, Isocurcumenol, and β -sitosterol as Potential Inhibitors of *Estrogen Receptor Alpha* of Breast Cancer. *Medical Journal of Indonesia*, 23(1), 15–24.
- 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.
- Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives is Dependent on Peroxide Tone. *Journal of Biological Chemistry*, 291(29), 15069–15081.
- Prianto, B. (2007). Pemodelan Kimia Komputasi. *Berita Dirgantara*, 8(1), 7–9.
- Priyanto. (2008). *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Farmasi dan Keperawatan (II)*. Jakarta: Leskonfi.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi Untuk Farmasi Dan Ilmu Terkait*. Jakarta: Pustaka Pelajar.
- Purwanto, & Hardjono, S. (2016). *Hubungan Struktur, Ikatan Kimia Dan Aktivitas Biologis Obat. Dalam Kimia Medisinal*. Jakarta: Airlangga University Press.
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., Zikriah, R., & Sultan, 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.
- Ramadhani, N., & Sumiwi, S. A. (2015). Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid. *Farmaka*, 14(2), 111–123.
- Ricciotti, E., & Fitzgerald, G. A. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Journal of American Heart Association*, 31(5), 986–1000.
- Sianturi, M., & Danianty, N. (2014). *Simulasi Dinamika Molekul Enzim Xilanase Aspergillus niger untuk Meningkatkan Kestabilan Termal*. 978-602-72216-0-4, 158–162.
- Siswandono & Soekardjo, B. (2017). *Kimia Medisinal*. Jakarta: Erlangga.
- 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.
- Taylor, N. R., & von Itzstein, M. (1994). Molecular Modeling Studies on Ligand Binding to *Sialidase* from Influenza Virus and the Mechanism of Catalysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(5), 616–624.
- White, W. B., & Cruz, C. (2011). Impact of NSAIDs on Cardiovascular Risk and Hypertension. *Italian Journal of Medicine*, 5(3), 175–183.