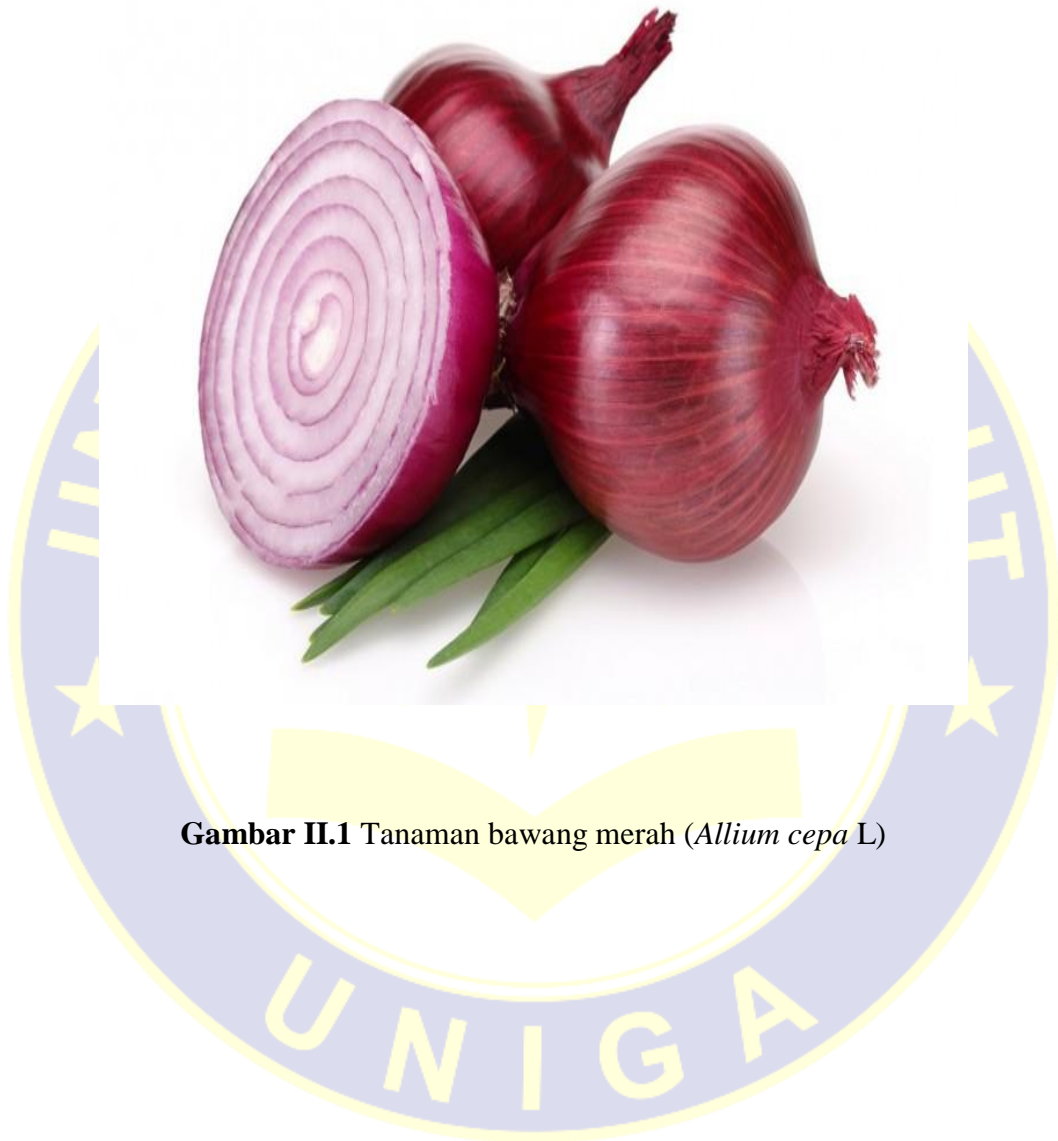


DAFTAR PUSTAKA

1. Farmasi, F. & Mahasaraswati, U. *Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja No.11 A, Denpasar, Bali. **5**, 97–104 (2019).
2. Dr. med. Abraham Simatupang, dr., Mk. *Farmakologi*. (2002).
3. Soemarie, Y. B. Uji Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L .) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *J. Ilm. Ibnu Sina* **1**, 163–172 (2016).
4. Bystrická, J., Musilová, J., Vollmannová, A., Timoracká, M. & Kavalcová, P. Bioactive components of onion (*Allium cepa* L.) - A Review. *Acta Aliment.* **42**, 11–22 (2013).
5. Widia I., marline A., A. Y. C. dan taufik R. *Farmaka Farmaka*. **16**, 213–221 (2018).
6. Berlian, E. R. dan N. *Mengenal Varietas Unggul dan Cara Budidaya Secara Kontinu Bawang Merah*. (PT. Penebar Swadaya, 2004).
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Tanaman Obat Indonesia*. (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 1985).
8. Željana Fredotovi´c 1,* , Barbara Soldo 2, Matilda Šprung 2, Z. M. 3 & Igor Jerkovi´c 4 and Jasna Puizina 1. Comparison of Organosulfur and Amino Acid Composition between Triploid Onion *Allium cornutum* Clementi ex Visiani, 1842, and Common Onion *Allium cepa* L., and Evidences for Antiproliferative Activity of Their Extracts. 1–16 (2020).
9. Richard A. Harvey, P. C. C. *Farmakologi*. (Penerbit Buku Kedokteran (EGC)).
10. Rachmania, R. A., Zikriah, R. & Soultan, A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L .) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX) In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L .) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX). **4**, 124–136 (2018).
11. *Kimia Medisinal (Dasar-dasar dalam perancangan obat)*.
12. Rouzer, C.A. dan Marnett, L. . Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J. Lipid Res.* 29–34 (2009).
13. Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G. & Andricopulo, A. D. *Molecular docking and structure-based drug design strategies*. *Molecules* vol. 20 (2015).
14. Thomas Nogrady. *Kimia Medisinal pendekatan secara biokimia*.
15. Siswandono dan B, S. *Prinsip Perancangan Obat*. (Surabaya : Airlangga Univercity Press, 1998.)).
16. *In Silico Drug Discovery and Design*.
17. PDB. Reseptir InhA. <http://www.rscb.org>.
18. PubChem. Senyawa Aktif. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

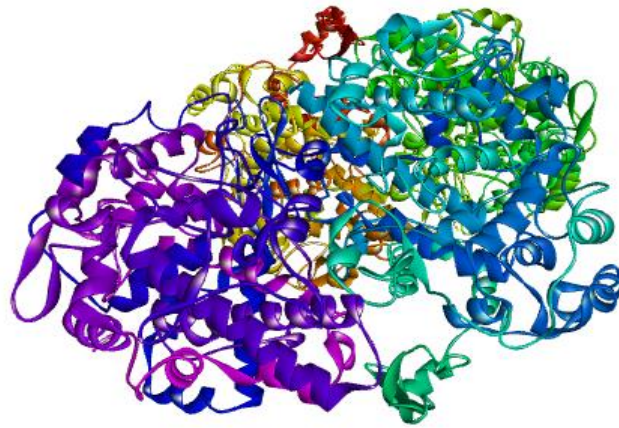
19. <http://www.3dsbiovia.com/products/datasheets>.
20. AutoDock. <http://autodock.scripps.edu/>.
21. Nursamsiar, Alprida Tandi Toding, A. A. STUDI IN SILICO SENYAWA TURUNAN ANALOG KALKON DAN PIRIMIDIN SEBAGAI ANTIINFLAMASI: PREDIKSI ABSORPSI, DISTRIBUSI, DAN TOKSISITAS. **13**, 92–100 (2016).
22. Riska Prasetiawati¹, Benny Permana², Dang Soni¹, S. N. A. MOLECULAR DOCKING STUDY OF XANTHONE DERIVATIVE COMPOUNDS OF MANGOSTEEN RIND (*Garcinia mangostana* L.) TO ER- α (ESTROGEN RECEPTOR ALFA) AND ER- β (ESTROGEN RECEPTOR BETA) AS ANTI-BREASTCANCER. *J. Imiah Farm. Bahari* **10**, 45–52 (2019).
23. Fauzan Zein Muttaqin, Halim Ismail, H. N. M. STUDI MOLECULAR DOCKING, MOLECULAR DYNAMIC, DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA TURUNAN ALKALOID NAFTIRIDIN SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN KASEIN KINASE 2- α PADA KANKER LEUKEMIA. *Pharmacoscript* **2**, 49–64 (2019).
24. Ratih Aryani, Y. P. S. KAJIAN SENYAWA ELEUTHERINE DAN ISOELEUTHERINE SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM COX-1 DAN COX-2 SECARA IN SILICO DENGAN METODE SIMULASI DOCKING MOLEKULAR. *J. Kesehat. Bakti Tunas Husada* **16**, 77–87 (2016).
25. N. M. P. Susanti*, N. P. L. Laksmiani, N. K. M. Noviyanti, K. M. Arianti, dan I. K. D. MOLECULAR DOCKING TERPINEN-4-OL SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA ATEROSKLEROSIS SECARA IN SILICO. *J. Kim. (JOURNAL Chem.* **13**, 221–228 (2019).
26. Susan Sulastril, Hafrizal Riza¹, I. F. Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid terhadap Enzim HMGCoA Reduktase.
27. Fauzan Zein Muttaqin¹, Muhammad Ferdian Pratama¹, F. K. 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. *J. Pharmacopolium* **2**, 112–121 (2019).
28. Meilia Suherman, Riska Prasetiawati, D. R. VIRTUAL SCREENING OF TAMARIND ACTIVE COMPOUNDS (*Tamarindus indica* L.) ON SELECTIVE INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2. *J. Ilm. Farm. Bahari* **11**, 125–136 (2020).

LAMPIRAN 1
BAWANG MERAH



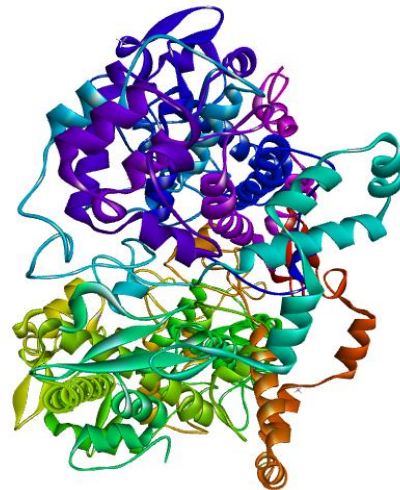
Gambar II.1 Tanaman bawang merah (*Allium cepa* L)

LAMPIRAN 2
STRUKTUR 3D PROTEIN



Gambar IV.1 Struktur 3D protein *Selektif Siklooksigenase 2*

(3LN1)



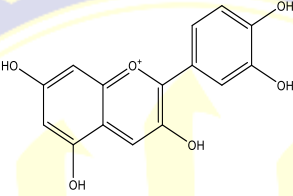
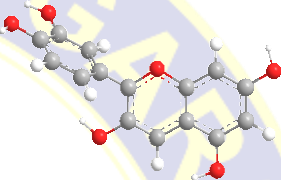
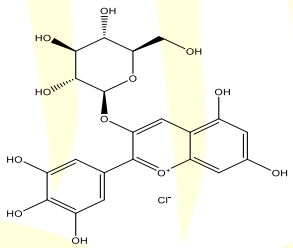
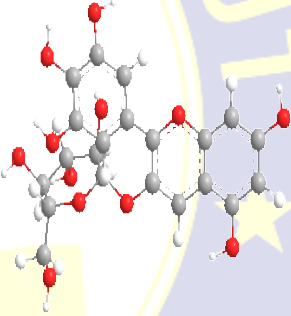
Gambar IV.2 Struktur 3D protein *Non Selektif Siklooksogenase 2*

(5IKR)

LAMPIRAN 3

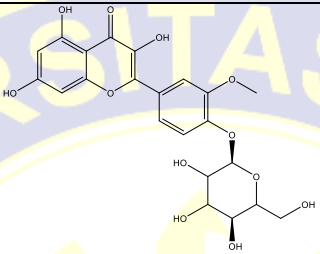
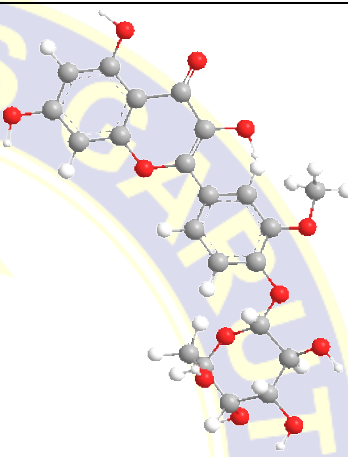
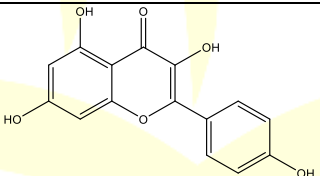
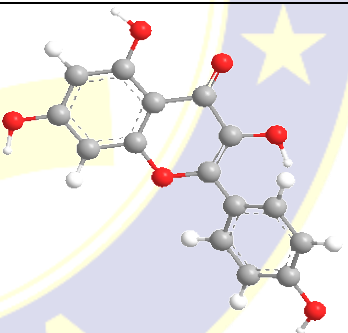
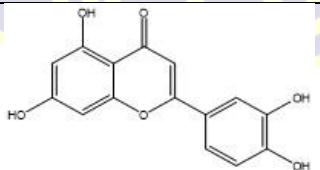
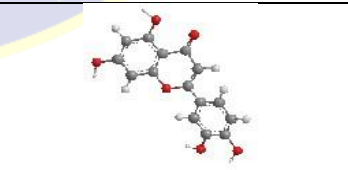
STRUKTUR 2D DAN 3D SENYAWA UJI

Tabel IV.1
Struktur 2D dan 3D Senyawa Uji

GOLONGAN FLAVONOID			
No.	Senyawa Uji	Struktur 2D	Struktur 3D
1	Cyanidin		
2	Delphinidin 3'- Glucoside		

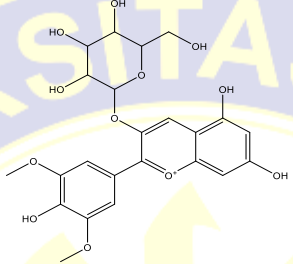
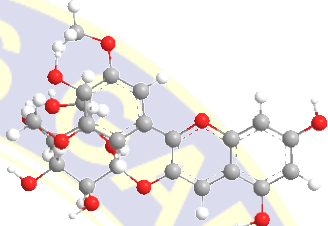
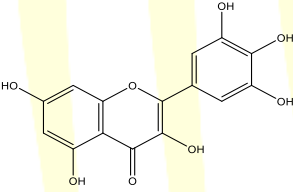
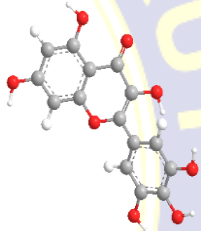
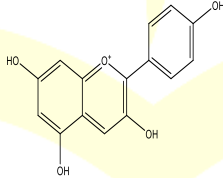
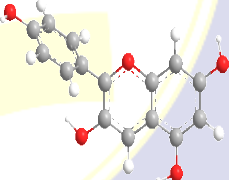
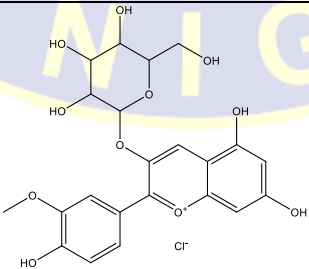
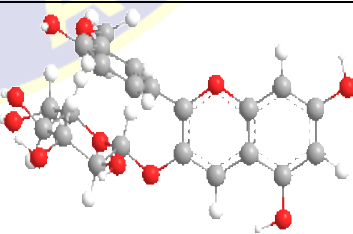
LAMPIRAN 3
(LANJUTAN)

Tabel IV.1
Lanjutan

3	Isorhamnetin-4'- Glucoside	 <p>The image shows the chemical structure of Isorhamnetin-4'-glucoside. It consists of an isorhamnetin aglycone (a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 3', and a methoxy group at position 6') linked to a glucose molecule at the 4' position via a glycosidic bond.</p>	 <p>A 3D ball-and-stick model of Isorhamnetin-4'-glucoside, showing the spatial arrangement of atoms. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, and hydrogen atoms are white.</p>
4	Kaempferol	 <p>The image shows the chemical structure of Kaempferol, a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 3', and a methoxy group at position 6'.</p>	 <p>A 3D ball-and-stick model of Kaempferol, showing the spatial arrangement of atoms. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, and hydrogen atoms are white.</p>
5	Luteolin	 <p>The image shows the chemical structure of Luteolin, a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 3', and a methoxy group at position 6'.</p>	 <p>A 3D ball-and-stick model of Luteolin, showing the spatial arrangement of atoms. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, and hydrogen atoms are white.</p>

LAMPIRAN 3
(LANJUTAN)

Tabel IV.1
Lanjutan

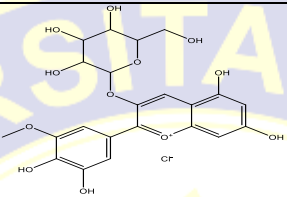
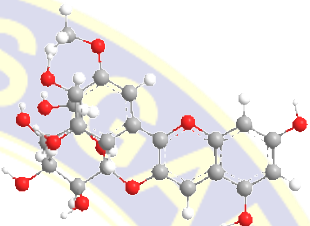
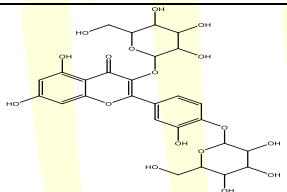
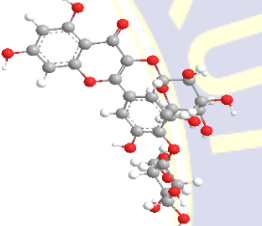
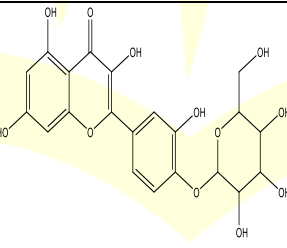
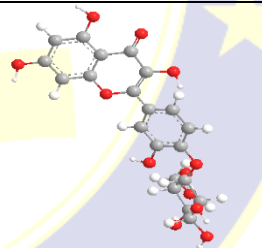
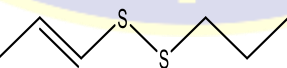
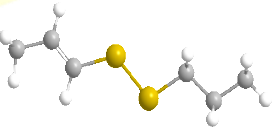
6	Malvidin 3- Glucoside	 <p>Chemical structure of Malvidin 3-glucoside, showing a glucose molecule linked to a malvidin aglycone.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of Malvidin 3-glucoside, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
7	Myrcetin	 <p>Chemical structure of Myrcetin, a flavonoid compound.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of Myrcetin, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
8	Pelargonidin	 <p>Chemical structure of Pelargonidin, a flavonoid compound.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of Pelargonidin, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
9	Peonidin 3- Glucoside	 <p>Chemical structure of Peonidin 3-glucoside, showing a glucose molecule linked to a peonidin aglycone.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of Peonidin 3-glucoside, showing the spatial arrangement of atoms.</p>

LAMPIRAN 3

(LANJUTAN)

Tabel IV.1

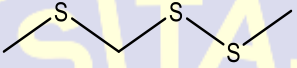

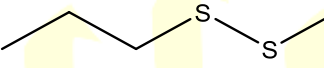

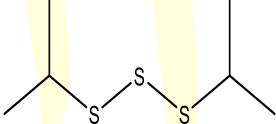
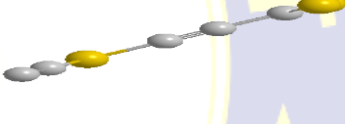
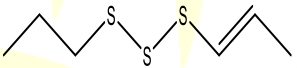
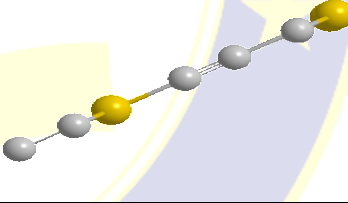
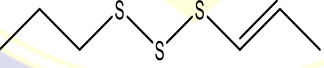
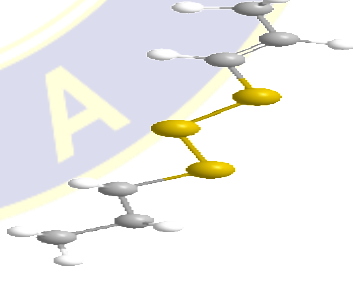
Lanjutan

10	Petunidin 3'- Glucoside		
11	Quercetin-3,4'- Diglucoside		
12	Quercetin-4'- Glucoside		
GOLONGAN SULFUR			
No	SENYAWA UJI	STRUKTUR 2D	STRUKTUR 3D
1.	(E)-prop-1-enyl propyl disulfide		

LAMPIRAN 3
(LANJUTAN)

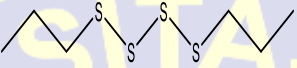

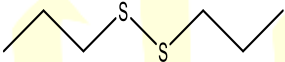
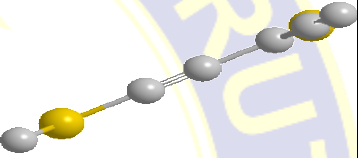
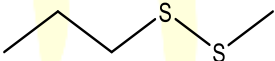
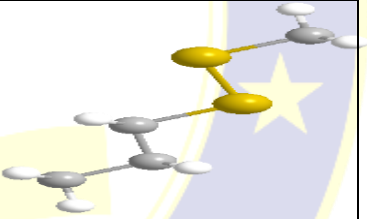
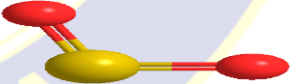
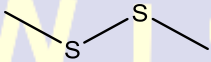
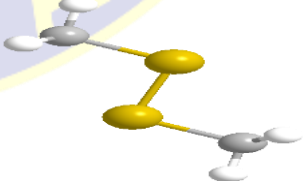
Tabel IV.1

Lanjutan

2.	Methyl methylthiomethyl disulfide		
3.	Methyl propyl trisulfide		
4.	Diisopropyl trisulfide		
5.	(Z)-Prop-1-enyl propyl trisulfide		
6.	(E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide(E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide		

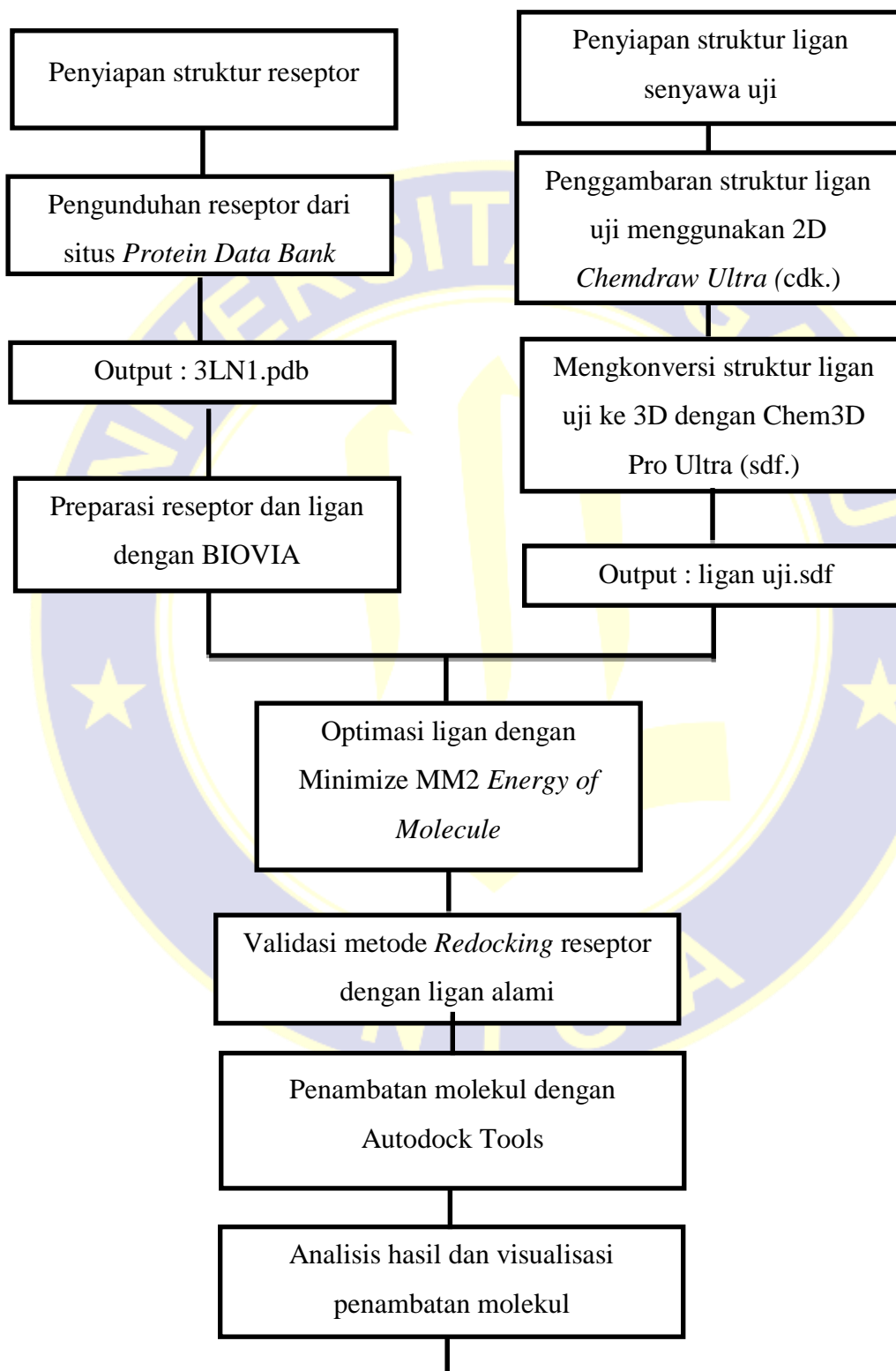
LAMPIRAN 3
(LANJUTAN)

Tabel IV.1
Lanjutan

7	Dipropyl tetrasulfide		
8	Dipropyl disulfide		
9	Methyl propyl disulfide		
10	Sulfur dioxide	$\text{O}=\text{S}=\text{O}$	
11	Dimethyl disulfide		

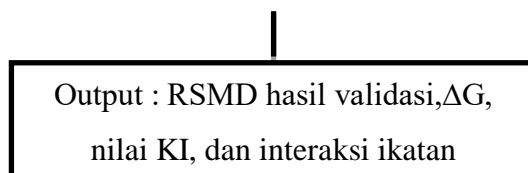
LAMPIRAN 4

ALUR PENELITIAN PENAMBATAN MOLEKUL

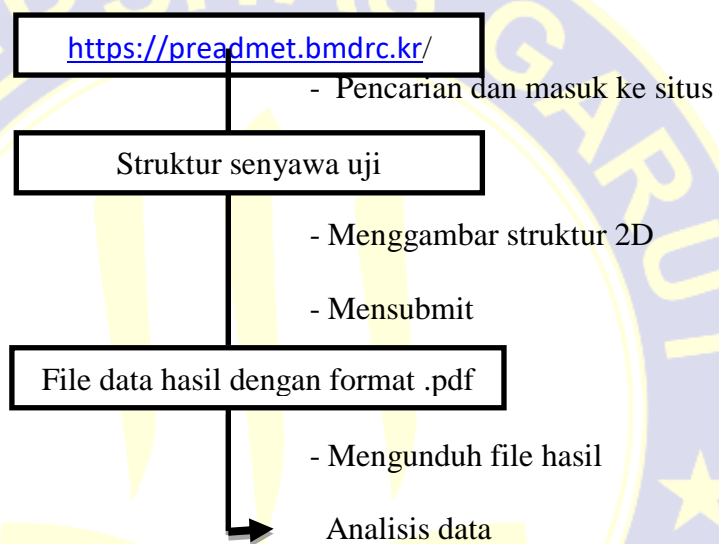


LAMPIRAN 4

(LANJUTAN)

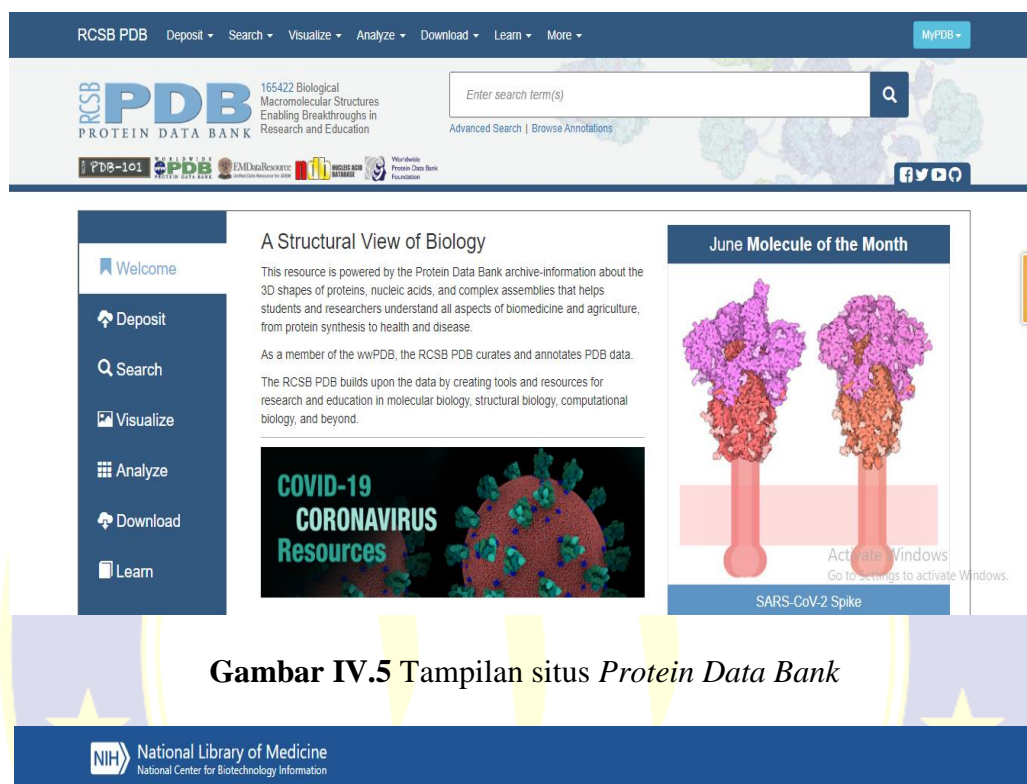


Gambar IV.3 Alur penelitian penambatan molekul

Gambar IV.4 Alur analisis *pre-ADME* dan toksisitas

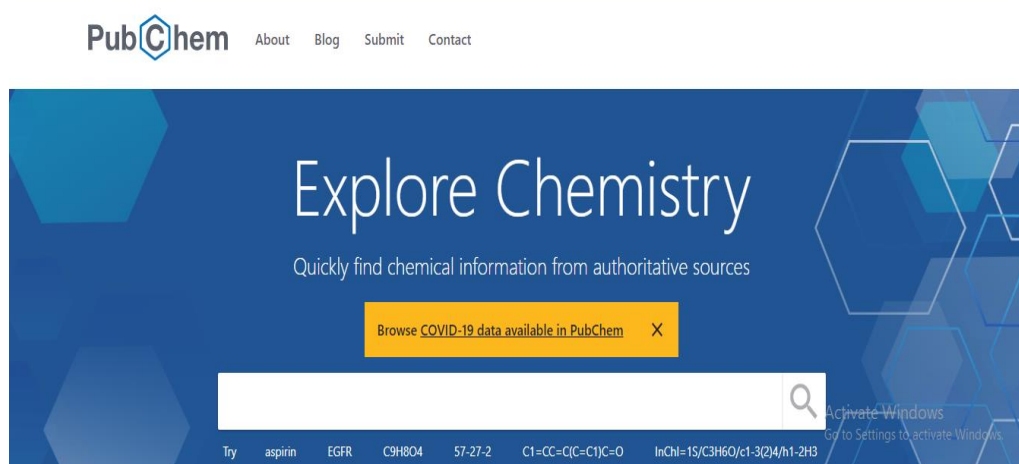
LAMPIRAN 5

SITUS DAN APLIKASI



The screenshot shows the Protein Data Bank (PDB) website homepage. At the top, there is a navigation bar with links for 'RCSB PDB', 'Deposit', 'Search', 'Visualize', 'Analyze', 'Download', 'Learn', and 'More'. A search bar is located on the right side of the header. Below the header, the main content area features a 'Welcome' sidebar on the left with links for 'Deposit', 'Search', 'Visualize', 'Analyze', 'Download', and 'Learn'. The main content area is divided into two columns. The left column is titled 'A Structural View of Biology' and contains text about the PDB's mission and a 'COVID-19 CORONAVIRUS Resources' section. The right column is titled 'June Molecule of the Month' and features a 3D model of the SARS-CoV-2 Spike protein. The footer of the page includes the NIH logo and the text 'National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information'.

Gambar IV.5 Tampilan situs *Protein Data Bank*

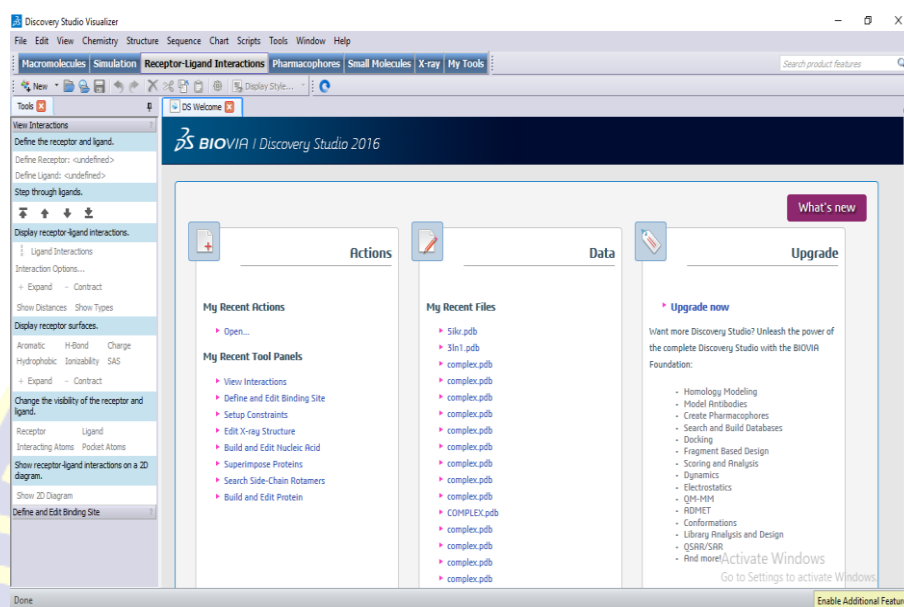


The screenshot shows the PubChem website homepage. At the top, there is a navigation bar with links for 'PubChem', 'About', 'Blog', 'Submit', and 'Contact'. The main content area features a large blue banner with the text 'Explore Chemistry' and 'Quickly find chemical information from authoritative sources'. Below the banner, there is a search bar and a button labeled 'Browse COVID-19 data available in PubChem'. The footer of the page includes a list of search results: 'Try aspirin EGFR C9H8O4 57-27-2 C1=CC=C(C=C1)C=O InChI=1S/C3H6O/c1-3(2)/1-2H3'.

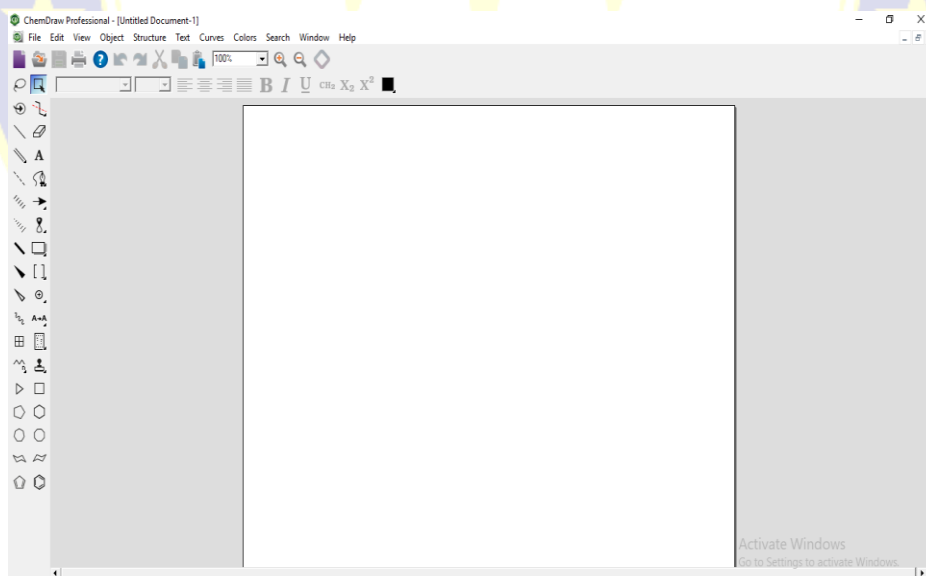
Gambar IV.6 Tampilan situs *PubChem*

LAMPIRAN 5

(LANJUTAN)

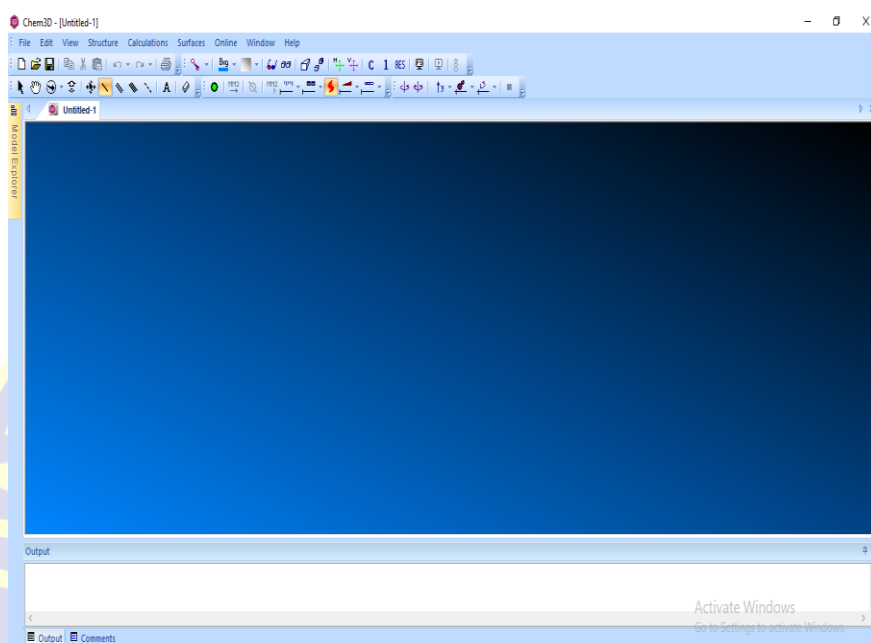


Gambar IV.7 Tampilan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*[®]

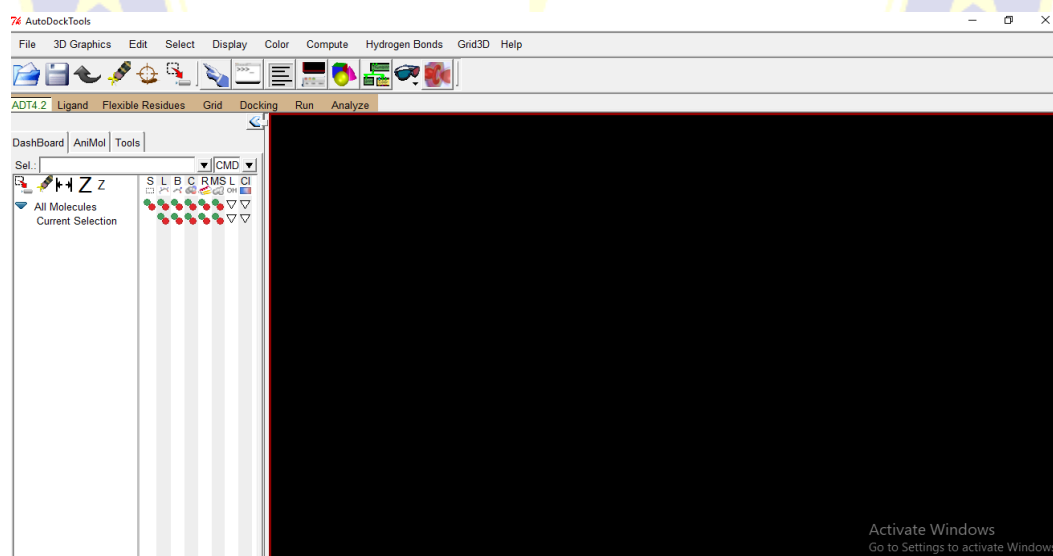


Gambar IV.8 Tampilan aplikasi *Chem Draw Professional*

LAMPIRAN 5
(LANJUTAN)



Gambar IV.9 Tampilan aplikasi *Chem 3D*



Gambar IV.10 Tampilan aplikasi *Autodock Tools*[®]

LAMPIRAN 5

(LANJUTAN)

Untitled - Notepad
File Edit Format View Help

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

Gambar IV.11 Tampilan aplikasi notepad

MDL mol and sd file Molecular descriptors Druglikeness ADME Prediction Toxicity prediction Log In Register Login f t g+ in

Pre ADMET +82 2 393 9550-1 webmaster@bmdrc.kr
B138A, YONSEI ENGINEERING RESEARCH COMPLEX, YONSEI UNIVERSITY, SEOUL, REPUBLIC OF KOREA.

Home About Druglikeness **ADME** Toxicity Community Commercial

ADME Home ADME

Oc1ccc(Oc2c(O)c(O)c(O)c2O)c(O)c1

Gambar IV.12 Tampilan situs *pre-ADMET*

LAMPIRAN 6
VALIDASI METODE

Tabel V.2

Hasil Validasi Metode Nilai RMSD, ΔG , dan Ki

No	Reseptor	Ligan Alami	RMSD (Å)	ΔG (kkal/mol)	Ki
1	COX-2 Active side ID 3LN1	Celecoxib	0.996 Å	-11,08	7,52 nM
2	Cyclooxygenase-2 ID 5IKR	Asam Mefenamat	1.309 Å	-8,04	1,28 μ M

Tabel V.3

Residu Asam Amino Hasil Validasi Reseptor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) Active side ID 3LN1

Reseptor	COX 2-Active side ID 3LN1
Ikatan Hidrogen	SER339, ARG499, HIS75, PHE504, ILE503
Ikatan Hidropobik	LEU370, MET508, TRP373, LEU388, PHE504, ALA513, VAL509, VAL335, SER339, TYR341

Tabel V.4

Residu Asam Amino Hasil Validasi Reseptor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) ID 5IKR

Reseptor	Cyclooxygenase-2 ID 5IKR
Ikatan Hidrogen	TYR385, SER530
Ikatan Hidropobik	GLY526, ALA527, LEU352, VAL349, LEU531, VAL523, TYR355

LAMPIRAN 7

SIMULASI MOLECULAR DOCKING

Tabel V.5

Hasil Simulasi *Molecular Docking* Nilai ΔG dan K_i Senyawa Golongan Flavonoid dan Golongan Sulfur pada Tanaman Bawang Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Reseptor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) Active Side ID 3LN1

GOLONGAN FLAVONOID			
No	Ligan Uji	ΔG (kkal/mol)	K_i
1	Cyanidin	-9,76	70,08 nM (nanomolar)
2	Delphinidin 3'-Glucoside	-12,51	679,23 pM (picomolar)
3	Isorhamnetin 4'-Glucoside	-8,76	381,44 nM (nanomolar)
4	Kaempferol	-9,43	121,68 nM (nanomolar)
5	Luteolin	-9,68	80,56 nM (nanomolar)
6	Malvidin 3-Glucoside	-12,31	942,11 pM (picomolar)
7	Myrcetin	-10,23	31,48 nM (nanomolar)
8	Pelargonidin	-8,90	301,43 nM (nanomolar)
9	Peonidin 3-Glucoside	-12,26	1,03 nM (nanomolar)
10	Petunidin 3'-Glucoside	-11,60	3,15 nM (nanomolar)
11	Quercetin-3,4'- Diglucoside	-12,82	401,90 pM (picomolar)
12.	Quercetin-4'-Glucoside	-9,46	116,57 nM (nanomolar)

LAMPIRAN 7
(LANJUTAN)

Tabel V.5

Lanjutan

GOLONGAN SULFUR			
No.	Ligan Uji	ΔG (kkal/mol)	Ki
1.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Disulfide	-4,41	588,95 μ M (micromolar)
2.	Methyl Methylthiomethyl Disulfide	-3,22	4,34 mM (millimolar)
3.	Methyl Propyl Trisulfide	-3,86	1,47 mM (millimolar)
4.	Diisopropyl Trisulfide	-4,82	293,14 μ M (micromolar)
5.	(Z)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-4,75	329,95 μ M (micromolar)
6.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-4,72	346,85 μ M (micromolar)
7.	Dipropyl Tetrasulfide	-5,09	187,17 μ M (micromolar)
8.	Dipropyl Disulfide	-4,00	1,17 mM (millimolar)
9.	Methyl Propyl Disulfide	-3,41	3,15 mM (millimolar)
10.	Sulfur Dioxide	-3,15	4,92 mM (millimolar)
11.	Dimethyl Disulfide	-2,72	10,20 mM (millimolar)

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.6

Hasil Simulasi *Molecular Docking* Nilai ΔG dan K_i Senyawa Golongan Flavonoid dan Golongan Sulfur pada Tanaman Bawang Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Reseptor *Cyclooxygenase-2* (COX-2) ID 5IKR

GOLONGAN FLAVONOID			
No	Ligan Uji	ΔG (kkal/mol)	K_i
1	Cyanidin	-9,54	101,60 nM (nanomolar)
2	Delphinidin 3'-Glucoside	-10,85	11,19 nM (nanomolar)
3	Isorhamnetin 4'- Glucoside	-5,34	121,36 μ M (micromolar)
4	Kaempferol	-9,66	82,68 nM (nanomolar)
5	Luteolin	-9,64	85,87 nM (nanomolar)
6	Malvidin 3-Glucoside	-10,71	14,20 nM (nanomolar)
7	Myrcetin	-9,99	47,76 nM (nanomolar)
8	Pelargonidin	-9,22	174,38 nM (nanomolar)
9	Peonidin 3-Glucoside	-11,66	2,86 nM (nanomolar)
10	Petunidin 3'-Glucoside	-9,29	155,85 nM (nanomolar)
11	Quercetin-3,4'- Diglucoside	-10,00	46,91 nM (nanomolar)
12.	Quercetin-4'-Glucoside	-6.04	37,47 μ M (micromolar)
GOLONGAN SULFUR			
No.	Ligan Uji	ΔG (kkal/mol)	K_i
1.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Disulfide	-4,44	553.17 μ M (micromolar)

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.6

Lanjutan

No.	Ligan Uji	ΔG (kkal/mol)	Ki
2.	Methyl Methylthiomethyl Disulfide	-3,24	4,21 mM (millimolar)
3.	Methyl Propyl Trisulfide	-3,91	1,36 mM (millimolar)
4.	Diisopropyl Trisulfide	-5,02	210,08 μ M (micromolar)
5.	(Z)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-5,00	215,39 μ M (micromolar)
6.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-4,79	305,91 μ M (micromolar)
7.	Dipropyl Tetrasulfide	-5,60	78,95 μ M (micromolar)
8.	Dipropyl Disulfide	-4,10	994,71 μ M (micromolar)
9.	Methyl Propyl Disulfide	-3,44	3.02 mM (millimolar)
10.	Sulfur Dioxide	-3,12	5,20 mM (millimolar)
11.	Dimethyl Disulfide	-2,66	11,25 mM (millimolar)

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Residu Asam Amino Senyawa Golongan Flavonoid dan Golongan Sulfur pada
Tanaman Bawang Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Reseptor *Cyclooxygenase-2*
(COX-2) Active side ID 3LN1

GOLONGAN FLAVONOID					
No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino			
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik	Elektrostatik	Lain-lain
1	Cyanidin	SER339, HIS75, GLN178, ILE503, PHE504, SER516, TYR371	ALA502, VAL509, VAL355, LEU388,	-	-
2	Delphinidin 3'-Glucoside	TYR371, SER516, VAL509, GLN178, ARG106, TYR341, ARG499, HIS75,	ALA513, VAL335, LEU338, VAL509, ALA502,	-	-
3	Isorhamnetin 4'-Glucoside	ALA513, HIS75, ILE503, PHE504	TYR341, VAL335, SER339, LEU338, VAL509, HIS75, ARG499, ALA502	-	-

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
5	Luteolin	SER516, GLY512, GLN178, ILE503, HIS75	TRP373, LEU338, VAL509, ALA502	-	-
6	Malvidin 3-Glucoside	ARG499, HIS75, TYR341, ARG106, ALA513, TYR371	VAL509, LEU338	-	-
7	Myrcetin	VAL335, SER339, HIS75, GLN178, ILE503, PHE504, GLY512, SER516	ALA502, VAL509, LEU338, TRP373	-	-
8	Pelargonidin	SER339, HIS75, PHE504, ILE503, GLN178	LEU338, ALA513, VAL509, ALA502,	-	-
9	Peonidin 3-Glucoside	SER516, ARG106, MET508, PHE504, ARG499	ALA513, VAL509, LEU338, SER339, ALA502	-	-

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
10	Petunidin 3'-Glucoside	ARG106, TYR341, HIS75, GLN178, ILE503, PHE504	VAL335, ALA513, VAL509	-	-
11	Quercetin-3,4'-Diglucoside	SER339, GLN178, PHE504, HIS75. ARG499, VAL509, GLY512, TYR371	VAL335, LEU338, SER339, TYR341, VAL509, ARG499, HIS75, ALA502, ALA513	-	-
12.	Quercetin-4'-Glucoside	TYR341, ARG106, ALA513, ARG499, GLN178, ILE503, PHE504	ALA513, VAL335, SER339, LEU338, HIS75, VAL509, ARG499, ALA502	-	-

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Lanjutan

GOLONGAN SULFUR					
No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik		
1.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Disulfide	-	ALA513, VAL509, LEU338, VAL335, TYR334, TYR371,		PHE367, TRP373
2.	Methyl Methylthiomethyl Disulfide	-	VAL335, TYR334, TYR371, LEU338, PHE504, MET508		TRP373, PHE367,
3.	Methyl Propyl Trisulfide	-	VAL335, TYR334, ALA513, VAL509	-	TRP373, PHE367
4.	Diisopropyl Trisulfide	-	VAL509, LEU338, PHE504, MET508, LEU370, TRP373, TYR371, PHE367	-	PHE504,

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik		
5.	(Z)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-	VAL335, LEU338, VAL509, PHE504, PHE367, TYR371, TRP373	-	PHE504, TRP373
6.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide(E)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-	VAL335, TYR334, LEU338, VAL509, PHE504	-	TRP373, PHE367
7.	Dipropyl Tetrasulfide	-	ALA502, ARG499, PHE504, VAL509, TYR371, PHE367	-	PHE504
8.	Dipropyl Disulfide	-	VAL335, LEU338, TYR334, TYR371, ALA513, VAL509	-	TRP373, PHE367

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.7

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
9.	Methyl Propyl Disulfide	-	LEU338, VAL509, PHE504, TRP373, TYR371	-	TRP373, PHE367
10.	Sulfur Dioxide	-	-	-	-
11.	Dimethyl Disulfide	-	TYR371, TRP373, PHE504, MET508	-	PHE367, TRP373

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.8

Residu Asam Amino Senyawa Golongan Flavonoid dan Golongan Sulfur pada
Tanaman Bawang Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Reseptor *Cyclooxygenase-2*
(COX-2) ID 5IKR

GOLONGAN FLAVONOID					
No	Ligan Uji	Residu Asam Amino			
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik	Elektrostatik	Lain-lain
1	Cyanidin	TYR355, ARG120, TYR385	ALA527, GLY526, VAL349, LEU352	-	-
2	Delphinidin 3'- Glucoside	TYR385, SER353, TYR355	LEU531, LEU359, ALA527, VAL439, VAL523	-	-
3	Isorhamnetin 4'- Glucoside	TYR385, PHE518, MET522, ARG120, TYE355	LEU352, VAL523, ALA527, VAL349, ILE345, LEU531, LEU359, VAL116	-	-
4	Kaempferol	MET522, TYR385, SER530, TYR355	LEU352, VAL349, ALA527	-	-

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.8

Lanjutan

GOLONGAN FLAVONOID					
No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
5	Luteolin	TYR355, ARG120, TYR385, SER530	ALA527, VAL349, LEU352	-	-
6	Malvidin 3-Glucoside	ARG120, TYR355, SER353, HIS90, PHE518	VAL509, LEU338, SER353, VAL523, LEU352, ALA527	-	MET522
7	Myrcetin	TYR355, ARG120, PHE518, SER530	VAL523, ALA527, LEU531, VAL349, LEU352, GLY526	-	-
8	Pelargonidin	TYE355, ARG120, SER530	LEU531, ALA527, GLY526 VAL349, LEU352	-	-
9	Peonidin 3-Glucoside	HIS90, VAL523, MET522, SER353, TYR385, SER530	SER353, VAL523, ALA527, VAL349, LEU531	ARG513, ARG120	-

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.8

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
10	Petunidin 3'-Glucoside	HIS90, SER353, MET522, GLY526	VAL523, SER353, LEU352, ALA527, VAL349, LEU531	-	-
11	Quercetin-3,4'-Diglucoside	TYR385, ARG120, HIS90	LEU352, VAL523, ALA527	ARG513	-
12.	Quercetin-4'-Glucoside	ARG120, SER353, TYR385	LEU352, ALA527, VAL349, VAL344	-	SER530
GOLONGAN SULFUR					
No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
1.	€-Prop-1-Enyl Propyl Disulfide	-	ALA527, VAL349, TYR348, LEU352, VAL523	-	PHE381, TRP387

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.8

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
2.	Methyl Methylthiomethyl Disulfide	-	LEU352, VAL349, TYR348, TRP387, PHE518, MET522	-	TYR348, PHE381, TRP387
3.	Methyl Propyl Trisulfide	-	LEU384, MET522, TRP387, PHE381, PHE205, TYR385	-	PHE381, PHE205, TYR385, TYR348
4.	Diisopropyl Trisulfide	-	VAL349, TYR348, LEU352, TYR385, PHE518, MET522, VAL523, ALA527	-	TRP387
5.	(Z)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-	ALA527, VAL523, MET522, PHE518, LEU352, VAL349, TYR385, TYR348	-	TRP387,

LAMPIRAN 7

(LANJUTAN)

Tabel V.8

Lanjutan

No.	Ligan Uji	Residu Asam Amino		Elektrostatik	Lain-lain
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidropobik		
6.	(E)-Prop-1-Enyl Propyl Trisulfide	-	TYR348, VAL349, TYR385, LEU352, ALA527	-	TRP387, PHE381
7.	Dipropyl Tetrasulfide	-	LEU384, MET522, TRP387, LEU534, PHE209, VAL228, PHE205	-	PHE381, TYR385, TYR348, PHE205, PHE209
8.	Dipropyl Disulfide	-	VAL349, TYR348, LEU352, ALA527	-	PHE381, TRP387
9.	Methyl Propyl Disulfide	-	LEU352, VAL523, PHE518, MET522, TRP387, TYR385	-	TRP387, PHE381
10.	Sulfur Dioxide	-	-	-	-
11.	Dimethyl Disulfide	-	LEU352, VAL523, ALA527, TRP387, LEU384, TYR385	-	TRP387

LAMPIRAN 8
PENGUJIAN ADMET

Tabel V.9

Pengujian ADME Berdasarkan Kaidah Lapinski

No.	Senyawa	Log P	BM (mg/mol)	Donor Ikatan H	Aseptor Ikatan H	Memenuhi syarat/ Tidak
1.	Cyanidin	1,764	287,055	5	5	Memenuhi
2.	Delphinidin 3'-Glucoside	-0,479	465,103	9	11	Tidak memenuhi
3.	Isorhamnetin -4'-Glucoside	0,345	478,111	7	12	Tidak memenuhi
4.	Kaempferol	2,1	286,048	4	6	Memenuhi
5.	Luteolin	2,311	286,048	4	6	Memenuhi
6.	Malvidin 3- Glucoside	0,415	493,134	7	11	Tidak memenuhi
7.	Myrcetin	0,837	318,038	6	8	Tidak memenuhi
8.	Pelargonidin	2,361	271,06	4	4	Memenuhi
9.	Peonidin 3- Glucoside	0,636	463,123	7	10	Tidak memenuhi
10.	Petunidin 3'- Glucoside	0,09	479,118	8	11	Tidak memenuhi
11.	Quercetin- 3,4- Diglucoside	-1,973	626,148	11	17	Tidak memenuhi
12.	Quercetin-4- Glucoside	-0,131	464,095	8	12	Tidak memenuhi

LAMPIRAN 8
PENGUJIAN ADMET

Tabel V.9

Lanjutan

No.	Senyawa	Log P	BM (mg/mol)	Donor Ikatan H	Aseptor Ikatan H	Memenuhi syarat/ Tidak
13.	(E)-prop-1-enyl propyl disulfide	3,774	148,038	0	0	Memenuhi
14.	Methyl methylthiomethyl disulfide	1,961	139,979	0	0	Memenuhi
15.	Methyl propyl trisulfide	3,232	153,994	0	0	Memenuhi
16.	Diisopropyl trisulfide	3,85	182,026	0	0	Memenuhi
17.	(Z)-Prop-1-enyl propyl trisulfide	4,206	180,01	0	0	Memenuhi
18.	(E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide	4,206	180,01	0	0	Memenuhi
19.	Dipropyl tetrasulfide	4,29	213,998	0	0	Memenuhi
20.	Dipropyl disulfide	3,858	150,054	0	0	Memenuhi
21.	Methyl propyl disulfide	2,8	122,022	0	0	Memenuhi

LAMPIRAN 8

(LANJUTAN)

Tabel V.9

Lanjutan

No.	Senyawa	Log P	BM (mg/mol)	Donor Ikatan H	Aseptor Ikatan H	Memenuhi syarat/ Tidak
22.	Sulfur dioxide	1,745	63,962	0	0	Memenuhi
23.	Dimethyl disulfide	1,742	93,991	0	0	Memenuhi

- Syarat :
1. BM < 500 mg/mol
 2. Log P < 5
 3. Donor Hidrogen < 5
 4. Akseptor Hidrogen < 10

Tabel V.10

Prediksi hasil pengujian ADME

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi
		HIA (%)	CaCO-2 cell (nm sec ⁻¹)	Plasma Protein Binding (%)
1.	Cyanidin	72,50 ^a	0,65 ^c	100 ^a

LAMPIRAN 8

(LANJUTAN)

Tabel V.10

Lanjutan

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi
		HIA (%)	CaCO-2 cell (nm sec ⁻¹)	Plasma Protein Binding (%)
2.	Delphinidin 3'- Glucoside	8,81 ^c	4,86 ^b	80,18 ^b
3.	Isorhamnetin-4'- Glucoside	21,61 ^b	7,20 ^b	49,97 ^b
4.	Kaempferol	79,44 ^a	9,58 ^b	89,61 ^b
5.	Luteolin	79,43 ^a	4,54 ^b	99,72 ^a
6.	Malvidin 3- Glucoside	30,95 ^b	6,78 ^b	51,78 ^b
7.	Myrcetin	40,96 ^b	0,99 ^c	96,78 ^a
8.	Pelargonidin	83,58 ^a	1,29 ^c	100 ^a
9.	Peonidin 3- Glucoside	35,22 ^b	6,85 ^b	65,41 ^b
10.	Petunidin 3'- Glucoside	17,26 ^c	6,14 ^b	70,60 ^b
11.	Quercetin-3,4'- Diglucoside	1,27 ^c	7,33 ^b	35,22 ^b
12.	Quercetin-4'- Glucoside	11,78 ^c	6,24 ^b	58,75 ^b
13.	(E)-prop-1-enyl propyl disulfide	98,20 ^a	21,99 ^b	100 ^a

LAMPIRAN 8

(LANJUTAN)

Tabel V.10

Lanjutan

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi
		HIA (%)	CaCO-2 cell (nm sec ⁻¹)	Plasma Protein Binding (%)
14.	Methyl methylthiomethyl disulfide	97,96 ^a	57,89 ^b	65,28 ^b
15.	Methyl propyl trisulfide	97,83 ^a	23,54 ^b	82,33 ^b
16.	Diisopropyl trisulfide	98,77 ^a	25,20 ^b	100 ^a
17.	(Z)-Prop-1-enyl propyl trisulfide	98,93 ^a	57,54 ^b	100 ^a
18.	(E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide	98,93 ^a	57,54 ^b	100 ^a
19.	Dipropyl tetrasulfide	99,06 ^a	58,53 ^b	98,00 ^a
20.	Dipropyl disulfide	98,14 ^a	22,03 ^b	100 ^a
21.	Methyl propyl disulfide	97,83 ^a	23,54 ^b	82,33 ^b
22.	Sulfur dioxide	94,93 ^a	17,44 ^b	75,68 ^b
23.	Dimethyl disulfide	97,19 ^a	22,44 ^b	50,57 ^b

Keterangan :

% human intestinal absorption (% HIA) : 70-100% well absorbed (a)

20-70% moderately absorbed (b)

0-20% poorly absorbed (c);

LAMPIRAN 8

(LANJUTAN)

In Vitro Caco-2 cell permeability (nm sec⁻¹) : > 70 higher permeability (a),
 4-70 medium permeability (b),
 <4 low permeability (c)

% plasma protein binding : > 90% strongly bound (a),
 <90% weakly bound (b)

Tabel V.11

Hasil Pengujian Prediksi Toksisitas

No	Senyawa	Karsinogenik	Mutagenik
1.	Cyanidin	Negative	Mutagenik
2.	Delphinidin 3'-Glucoside	Positif	Non-mutagenik
3.	Isorhamnetin-4'-Glucoside	Negative	Mutagenik
4.	Kaempferol	Negative	Mutagenik
5.	Luteolin	Negative	Mutagenik
6.	Malvidin 3-Glucoside	Negative	Non-mutagenik
7.	Myrcetin	Negative	Mutagenik
8.	Pelargonidin	Negative	Mutagenik
9.	Peonidin 3-Glucoside	Negative	Non-mutagenik
10.	Petunidin 3'-Glucoside	Negative	Non-mutagenik

LAMPIRAN 8
(LANJUTAN)

Tabel V.11

Lanjutan

No	Senyawa	Karsinogenik	Mutagenik
11.	Quercetin-3,4'-Diglucoside	Positif	Non-mutagenik
12.	Quercetin-4'-Glucoside	Negative	Mutagenik
13.	(E)-prop-1-enyl propyl disulfide	Positif	Mutagenik
14.	Methyl methylthiomethyl disulfide	Negative	Mutagenik
15.	Methyl propyl trisulfide	Negative	Mutagenik
20.	Dipropyl disulfide	Negative	Mutagenik
21.	Methyl propyl disulfide	Negative	Mutagenik
22.	Sulfur dioxide	Diluar jangkauan	Mutagenik
23.	Dimethyl disulfide	Negative	Non-mutagenik

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama : Eneng Isma Yulianti

Tempat/Tanggal Lahir : Garut, 25 Juli 1998

Jenis Kelamin : Perempuan

Agama : Islam

Warga Negara : Indonesia

Status : Mahasiswa

Alamat : Kp. Cikarees RT 001/RW 010
Ds. Padasuka, Kec. Cibatu Kab. Garut
Prov. Jawa Barat-ID

No. Telepon : +6285220853793

Email : ismayulianti055@gmail.com

PENDIDIKAN

Formal

SDN Padasuka 1, Padasuka 2004-2010

SMPN 1 Cibatu, Cibatu 2010-2013

SMK Kes. Bhakti Kencana Limbangan, Limbangan 2013-2016

Universitas Garut Prodi S1 Farmasi, Garut 2016-2020

Non Formal

PKL Puskesmas Cibatu

PKL Apotek Citra

PKL PT. Bio Farma Persero

PENGALAMAN ORGANISASI

-



**STUDI SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN
FLAVONOID DAN SULFUR PADA TANAMAN BAWANG MERAH
(*Allium cepa* L.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI**

Eneng Isma Yulianti
Program Studi Farmasi Universitas Garut
Email : ismayulianti055@gmail.com

Abstrak

Inflamasi merupakan respon dari suatu organisme terhadap invasi akibat benda asing di mana enzim siklooksigenase memiliki peranan penting di dalamnya. Efek samping yang sering ditimbulkan pada penggunaan obat AINS yaitu ulkus peptikum, serta peningkatan gangguan kardiovaskular. Bawang merah (*Allium cepa* L.) memiliki kandungan senyawa flavonoid dan sulfur yang diduga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah memprediksi 12 senyawa flavonoid dan 11 sulfur yang potensial menjadi kandidat obat antiinflamasi dengan metode penambatan molekul. Hasil dari penambatan molekul menyatakan bahwa dua senyawa memiliki afinitas lebih baik dari pada ligan pembandinya yaitu senyawa quercetin-3,4-Diglucoside dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -12,89 kkal/mol dan 401,90 pM, dan senyawa peonidin 3-Glucoside dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -12,66 kkal/mol dan 2,86 nM. Berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five* kedua senyawa perlu modifikasi lebih lanjut agar dapat digunakan secara oral. Hasil prediksi profil absorpsi dan distribusi menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki prediksi profil absorpsi dan distribusi yang kurang baik. Hasil prediksi sifat toksisitas menunjukkan bahwa hanya satu senyawa yang aman untuk dikonsumsi. Berdasarkan seluruh hasil yang diperoleh disimpulkan bahwa kedua senyawa memiliki potensial sebagai kandidat obat baru akan tetapi kedua senyawa memerlukan modifikasi lanjutan supaya dapat dikonsumsi.

Kata Kunci : antiinflamasi, bawang merah, dan penambatan molekul

***SIMULATION STUDY MOLECULAR DOCKING OF FLAVONOID AND
SULFUR COMPOUNDS IN RED ONION PLANTS (*Allium cepa* L.) AS
ANTI-INFLAMATION***

Abstract

Inflammation is the response of an organism to invasion due to foreign bodies in which the cyclooxygenase enzyme has an important role in it. Side effects that are often caused by the use of NSAIDs are peptic ulcer, and increased cardiovascular

disorders. Shallots (*Allium cepa* L.) contain flavonoids and sulfur compounds which are thought to have anti-inflammatory activity. The aim of this study was to predict 12 flavonoid compounds and 11 sulfur compounds that could potentially be candidates for anti-inflammatory drugs using the molecular docking method. The results of the molecular docking stated that the two compounds had better affinity than the comparative ligands, namely the quercetin-3,4-Diglucoside compound with the lowest ΔG and K_i values, namely -12.89 kcal / mol and 401.90 pM, and the peonidin 3 compound. -Glucoside with the lowest ΔG and K_i values, namely -12.66 kcal / mol and 2.86 nM. Based on Lipinski's Rule of Five, both compounds need further modification to be used orally. The results of the prediction of absorption and distribution profiles indicate that the two compounds have a poor predictive profile of absorption and distribution. The results of the prediction of toxicity showed that only one compound was safe for consumption. Based on all the results obtained, it was concluded that the two compounds had potential as new drug candidates, but both compounds required further modification so that they could be consumed.

Keywords: anti-inflammatory, onion, and molecular docking

I. PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon dari suatu organisme terhadap invasi akibat benda asing, seperti bakteri, parasit dan virus. Respon inflamasi merupakan suatu reaksi protektif yang penting terhadap iritasi, luka, atau infeksi, yang ditandai dengan kemerahan, rasa panas, bengkak, hilangnya fungsi dan rasa sakit.¹ Respon inflamasi yang terjadi itu diproduksi dan dikendalikan oleh interaksi berbagai mediator inflamasi, ada yang berasal dari leukosit dan ada juga yang berasal dari jaringan yang rusak. Mediator nyeri yaitu histamin, kinin (bradikinin), neuropeptide (substansi-P, calcitonin gene-related peptide), sitokin (interleukin/IL), dan metabolit asam arakidonat (eikosanoid). Salah satu contohnya mediator inflamasi berupa prostaglandin yang disintesis dari asam arakidonat dengan bantuan enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX 2) ketika terjadi proses inflamasi kadar COX 2 akan meningkat sehingga prostaglandin yang diproduksi semakin meningkat. Pada saat kondisi tersebut dibutuhkan antiinflamasi untuk mengurangi rasa nyeri.²

Umumnya obat yang digunakan untuk inflamasi ini yaitu golongan glikokortikoid atau *Anti-Inflamasi Non Steroid* (AINS). Tetapi yang paling banyak digunakan yaitu golongan *Anti-Inflamasi Non Steroid* (AINS) yang bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Efek samping penggunaan obat *Anti-Inflamasi Non Steroid* (AINS) ini paling sering terjadi yaitu ulkus peptikum, sehingga telah dikembangkan AINS yang selektif menghambat enzim siklooksigenase-2 dan diyakini lebih aman untuk lambung.³ Namun berbagai penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada

penggunaan AINS, sehingga penggunaan AINS saat ini menjadi perhatian terutama bagi pasien yang sejak awal sudah memiliki penyakit kardiovaskular.²

Akibat dari efek samping AINS yang beragam bagi kesehatan maka perlu dikembangkan penemuan obat baru yang dapat mengurangi efek samping dari AINS tersebut. Senyawa flavonoid diduga memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan flavonoid yaitu bawang merah (*Allium cepa* L).⁴ Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa bawang merah memiliki kandungan senyawa flavonoid. Flavonoid sebagai anti-inflamasi bekerja dengan cara memproduksi pro inflamatori mediator menstimulasi sel yang berkaitan dengan inflamasi seperti limfosit, monosit, *natural killer* sel, neutrophil, makrofaga, dan sel mastosit.⁵ Flavonoid juga bisa menghambat kerja enzim siklooksigenase dimana enzim ini berperan dalam pelepasan reseptor nyeri dan inflamasi yaitu prostaglandin.¹ Adapun sumber lain mengatakan turunan senyawa flavonoid yaitu senyawa rutin dan kuersetin yang terkandung dalam suatu ekstrak kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) dapat memberikan aktivitas antiinflamasi pada tikus.³ Dalam penelitian yang lain juga menyatakan bahwa spesies *Allium* memiliki kandungan kimia berupa golongan sulfur yaitu allisin yang dapat digunakan sebagai anti inflamasi.⁴

Berdasarkan uraian diatas, interaksi yang dihasilkan dari senyawa turunan flavonoid dan sulfur menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi secara *in vivo*. Hal tersebut penting untuk dikaji lebih lanjut seberapa besar potensi senyawa tersebut dalam penghambatan enzim siklooksigenase. Permodelan reseptor dan molekul ligan adalah penggambaran

secara kimia medisinal untuk melihat ikatan antara reseptor dengan ligan. Sehingga metode yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu studi penambatan molekul.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas anti-inflamasi secara studi penambatan molekul dari senyawa turunan flavonoid dan sulfur pada tanaman bawang merah (*Allium cepa L.*) sebagai antiinflamasi terhadap reseptor mediator inflamasi tepatnya terhadap siklooksigenase 2.

Adapun manfaat dari hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai aktivitas antiinflamasi dari senyawa turunan flavonoid dan sulfur tumbuhan bawang merah (*Allium cepa L.*) terhadap reseptor mediator inflamasi tepatnya terhadap siklooksigenase 2 secara *in silico*.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan perancangan obat berbasis komputer atau nama lain *Computer Aided Design (CADD)*. CADD merupakan metode *in silico* yaitu suatu metode yang menggunakan kemampuan komputer dalam perancangan obat sebagai complement dari *in vitro* dan *in vivo*. Tujuan dari CADD adalah untuk mengidentifikasi dan merancang molekul kecil yang memiliki efek terapi klinik yang efisien dan efektif.

Pada penelitian ini dilakukan studi *penambatan molekul* dari senyawa turunan flavonoid dan turunan sulfur tanaman bawang merah (*Allium Cepa L.*). Penelitian dilakukan dengan melakukan studi *molecular docking* terlebih dahulu. Tahapan melakukan *docking* yaitu persiapan makromolekul, persiapan ligan, validasi metode penambatan (*re-docking*) dan penambatan molekul (*docking*). Pada proses

penambatan molekul dilakukan empat tahap yaitu persiapan reseptor dan ligan, mengatur *grid-box*, mengatur parameter *docking* dan *running docking* ligan uji serta yang terakhir yaitu analisis dan visualisasi hasil *docking*.

Selanjutnya dilakukan pengujian farmakokinetika yang meliputi ADME (Absorpsi, distribusi, Metabolisme dan Ekresi) serta dilakukan pengujian toksisitas

III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tahapan awal dalam penelitian ini yaitu pengunduhan makromolekul siklooksigenase-2 sebagai target penambatan yang terdapat pada Data Bank Protein dengan situs <http://www.rscb.org/pdb/>. Hasil pencarian melalui Data Bank Protein dihasilkan dua makromolekul siklooksigenase-2 yang diunduh strukturnya dengan format .pdb. Struktur pertama memiliki identitas 3LN1 dengan ligan yang berikatan yaitu celecoxib. kedua yaitu struktur dengan identitas 5IKR dengan ligan yang berikatan yaitu asam mefenamat. Kondisi dan kualitas dari struktur siklooksigenase-2 yang telah diunduh tercantum dalam tabel V.1

Tabel V.1

Identitas Senyawa Makromolekul

No.	Identitas	Metode	Ligan yang terikat	Organisme	Resolusi	Mutasi
1	3LN1	Kristalografi sinar X	Celecoxib	Mus mucus (mencit)	2,40 Å	Tidak

2	5IKR	Kristalografi sinar X	Asam Mefenamat	Homo sapiens	2,34 Å	Tidak
---	------	--------------------------	-------------------	-----------------	--------	-------

Struktur siklooksigenase-2 yang tersedia dalam situs Data bank protein berupa struktur markomolekul yang terikat dengan ligan. Struktur-struktur tersebut terdiri dari berbagai kondisi dapat berupa struktur asli, hasil mutasi ataupun belum mengalami modifikasi. Dalam penelitian ini pemilihan struktur dengan identitas 3LN1 dan 5IKR didasarkan atas strukturnya yang utuh belum mengalami mutasi serta modifikasi.

Setelah pengunduhan makromolekul siklooksigenase-2 pada Data Bank Protein dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>, maka dilakukan preparasi markomolekul untuk memisahkan makromolekul dari residu-residu yang lain seperti air serta ligan pembanding yang tertempel di reseptor. Pemisahan molekul air bertujuan agar molekul air tidak mengganggu proses *docking*, sehingga dapat dipastikan yang berinteraksi hanya ligan dengan protein.²⁵ Pemisahan ini melalui program *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*[®] (DSV) kemudian disimpan dalam format (.pdb)

Dalam penelitian ini ligan uji yang digunakan terdiri dari dua golongan yaitu golongan flavonoid dan golongan sulfur. Untuk golongan flavonoid terdiri dari luteolin, kaempferol, Myrcetin, quercetin-3,4'-diglucoside, quercetin-4'-glucoside, isorhamnetin-4'-glucoside, Peonidin 3-glucoside, Petunidin 3'-glucoside, Delphinidin 3'-glucoside, Malvidin 3-glucoside, cyanidin, dan pelargonidin. Sedangkan untuk golongan sulfur yaitu

(E)-prop-1-enyl propyl disulfide, Methyl methylthiomethyl disulfide, Methyl propyl trisulfide, Diisopropyl trisulfide, (Z)-Prop-1-enyl propyl trisulfide, (E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide, Dipropyl tetrasulfide, Dipropyl disulfide, Methyl propyl disulfide, Sulfur dioxide dan Dimethyl disulfide. Struktur dua dimensi dan tiga dimensi dapat diunduh dari situs PubChem kemudian disimpan dalam bentuk format (.sdf) . Untuk ligan yang tidak terdapat dalam situs pubchem maka digambar strukturnya menggunakan program chem office professional 15.0 dengan cara menyalin kode Canonical SMILES yang terdapat dalam PubChem, kemudian kode itu dimasukkan dalam program Chem office profesional dan akan terbentuk struktur 2D nya. Setelah struktur 2D nya terbentuk maka selanjutnya data akan diubah menjadi struktur 3D, kemudian senyawa optimasi dengan melakukan minimize energy_bertujuan untuk meminimalkan energi sterik dari senyawa sehingga konformasi tiga dimensi suatu senyawa menjadi stabil yang dekat dengan ikatan senyawa dan reseptor yang sebenarnya dalam tubuh manusia,²⁶ setelah itu disimpan dalam format .pdb

Validasi metode dilakukan dengan menambatkan kembali ligan alami celexocib pada sisi aktif siklooksigenasi-2 (3LN1) serta ligan alami asam mefenamat pada siklooksigenase-2 (5IKR) dengan menggunakan perangkat lunak yaitu program AutoDockTools (versi 1.5.6). hasil dari validasi metode pada ligan alami celexocib dengan kode reseptor 3LN1 mendapatkan nilai RMSD 0,996Å sedangkan pada ligan alami asam mefenamat dengan lode reseptor 5IKR mendapatkan nilai RMSD 1,309Å dapat terlihat dengan jelas

pada tabel 5.2 hasil validasi metode, lampiran 5. Hal tersebut sesuai dengan parameter validasi yang menyatakan bahwa validasi metode yang valid memiliki nilai RMSD $< 2\text{\AA}$.²² maka metode ini dinyatakan valid serta pengaturan parameter docking yang digunakan telah memenuhi kriteria validitas metode docking, sehingga baik metode maupun pengaturan parameter docking dapat digunakan untuk proses penambatan pada ligan uji.

Ligan uji yang digunakan pada proses penambatan sebanyak 23 senyawa, diantaranya 12 senyawa yaitu golongan flavonoid terdiri dari luteolin, kaempferol, Myrcetin, quercetin-3,4'-diglucoside, quercetin-4'-glucoside, isorhamnetin-4'-glucoside, Peonidin 3-glucoside, Petunidin 3'-glucoside, Delphinidin 3'-glucoside, Malvidin 3-glucoside, cyanidin, dan pelargonidin. 11 senyawa yang lain merupakan golongan sulfur yang terdiri dari E)-prop-1-enyl propyl disulfide, Methyl methylthiomethyl disulfide, Methyl propyl trisulfide, Diisopropyl trisulfide, (Z)-Prop-1-enyl propyl trisulfide, (E)-Prop-1-enyl propyl trisulfide, Dipropyl tetrasulfide, Dipropyl disulfide, Methyl propyl disulfide, Sulfur dioxide dan Dimethyl disulfide. Ligan uji ini akan dilakukan penambatan dengan reseptor siklooksigenase-2 pada dua kode reseptor yang berbeda yaitu 3LN1 dengan ligan pembanding celecoxib dan 5IKR dengan pembanding asam mefenamat. Tujuan dilakukannya proses penambatan molekul ini yaitu untuk mengetahui konformasi interaksi senyawa uji pada sisi aktif dari reseptor target (siklooksigenase-2) dan pada senyawa uji mana yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor protein target. Parameter yang diamati pada proses

penambatan ini yaitu meliputi analisis energy bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) yang berkaitan dengan afinitas pengikatan. Afinitas pengikatan merupakan aspek penting yang harus diperhatikan dalam interaksi antara ligan dengan reseptor. Afinitas pengikatan yang lebih rendah diartikan bahwa senyawa tersebut akan membutuhkan energy yang lebih sedikit untuk melakukan pengikatan atau berinteraksi dengan reseptor. Dengan kata lain, suatu nilai afinitas pengikatan yang lebih rendah akan berbanding terbalik dengan potensi dalam berinteraksi dengan reseptor, bisa disebut potensi interaksi dengan reseptor akan lebih besar.²⁷

Analisis energy bebas digunakan untuk mengetahui spontanitas suatu reaksi dan kestabilan interaksi antara ligan dengan reseptor. Kestabilan interaksi ini dicerminkan dengan nilai ΔG yang rendah (negative). Kestabilan interaksi sebanding dengan potensi suatu senyawa dalam membentuk ikatan. Secara eksperimental ΔG berkaitan langsung dengan K_i , hal tersebut sesuai dengan persamaan $\Delta G = -RT \ln K_i$ maka nilai ΔG mampi memprediksi kemampuan senyawa dalam menghambat protein.²⁷

Hasil penambatan senyawa uji golongan flavonoid yang terdiri dari 12 senyawa secara keseluruhan memiliki nilai $\Delta G < 0$ baik ketika ditambatkan dengan reseptor siklooksigenase kode 3LN1 maupun dengan reseptor kode 5IKR hal tersebut menandakan bahwa senyawa uji memiliki afinitas pada sisi aktif dari reseptor. Pada reseptor siklooksigenase 3LN1 yang telah ditambatkan dengan 12 senyawa uji, nilai ΔG dan K_i yang rendah ditunjukkan

hanya pada 4 senyawa uji. karena senyawa uji tersebut memiliki nilai ΔG dan K_i yang lebih baik dari pembanding yaitu celecoxib dengan nilai ΔG -11,08 kkal/mol dan K_i 7,52 nM, secara jelas dapat dilihat pada tabel V.5 Lampiran 6. Pada 12 senyawa uji yang memiliki afinitas terbaik adalah senyawa quercetin-3,4-Diglucoside. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -12,89 kkal/mol dan 401,90 pM. Sedangkan pada reseptor siklooksigenase 5IKR yang telah ditambatkan dengan 12 senyawa, ada 10 senyawa memiliki nilai nilai ΔG dan K_i yang rendah (Lampiran 6 Tabel V.6) karena senyawa uji tersebut memiliki nilai ΔG dan K_i yang lebih baik dari pembanding yaitu asam mefenamat dengan nilai ΔG -8,04 kkal/mol dan K_i 1,28 μ M secara jelas dapat dilihat pada lampiran 8. Pada 12 senyawa uji yang memiliki afinitas terbaik adalah senyawa peonidin 3-Glucoside. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -12,66 kkal/mol dan 2,86 nM.

Hasil penambatan senyawa uji golongan sulfur yang terdiri dari 11 senyawa secara keseluruhan memiliki nilai $\Delta G < 0$ baik ketika ditambatkan dengan reseptor siklooksigenase kode 3LN1 maupun dengan reseptor kode 5IKR hal tersebut menandakan bahwa senyawa uji memiliki afinitas pada sisi aktif dari reseptor. Pada reseptor siklooksigenase 3LN1 telah ditambatkan dengan 11 senyawa uji, tidak ada senyawa uji yang memiliki nilai ΔG dan K_i lebih baik agar dapat digunakan sebagai kandidat obat. Hal tersebut dikarenakan senyawa uji memiliki nilai ΔG dan K_i kurang baik dari pembanding yaitu celecoxib dengan nilai ΔG -11,08 kkal/mol dan K_i 7,52

nM, secara jelas dapat dilihat pada Lampiran 8. Pada 11 senyawa uji yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah adalah senyawa dipropyl tetrasulfide ditunjukkan dengan nilai ΔG dan K_i , yaitu -5,09 kkal/mol dan 187,17 μM . Sedangkan pada reseptor siklooksigenase 5IKR yang telah ditambahkan dengan 11 senyawa, tidak ada senyawa uji yang memiliki nilai ΔG dan K_i lebih baik agar dapat digunakan sebagai kandidat obat. Hal tersebut dikarenakan senyawa uji memiliki nilai ΔG dan K_i kurang baik dari pembanding yaitu asam mefenamat dengan nilai ΔG -8,04 kkal/mol dan K_i 1,28 μM (Lampiran 7). Pada 11 senyawa uji yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah adalah senyawa dipropyl Tetrasulfide ditunjukkan dengan nilai ΔG dan K_i , yaitu -5,60 kkal/mol dan 78,95 μM .

Untuk mengetahui interaksi yang terjadi maka dilakukan visualisasi ligan uji yaitu terhadap ligan uji golongan flavonoid maupun golongan sulfur kemudian senyawa uji tersebut dibandingkan satu dengan yang lainnya. Ikatan hydrogen adalah interaksi spesifik yang paling berpengaruh pada proses interaksi antara ligan-reseptor. Oleh karena itu, ikatan hydrogen sangat berkontribusi pada suatu afinitas molekul terhadap protein target sehingga membentuk interaksi elektrostatis (donor dan akseptor hydrogen). Analisis ini memiliki kriteria ikatan hydrogen sebagai donor dan akseptor hydrogen ialah dengan jarak ikatan $< 3,9\text{\AA}$.²⁷

Pada reseptor siklooksigenase 3LN1 dengan ligan pembanding celecoxib memiliki ikatan hidrogen dengan beberapa asam amino diantaranya

SER339, ARG499, HIS75, PHE504, ILE503 serta memiliki ikatan hidrofobik dengan beberapa asam amino diantaranya LEU370, MET508, TRP373, LEU388, PHE504, ALA513, VAL509, VAL335, SER339, TYR341. Untuk hasil visualisasi senyawa uji golongan flavonoid dan golongan sulfur menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*[®]. Senyawa uji golongan flavonoid yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah yaitu senyawa quercetin-3,4-Diglucoside memiliki ikatan hydrogen yang hampir mirip dengan celecoxib yaitu SER339, GLN178, PHE504, HIS75. ARG499, VAL509, GLY512, TYR371, sedangkan untuk senyawa uji golongan sulfur tidak terdapat ikatan hydrogen yang menyerupai celecoxib tetapi pada senyawa dipropyl tetrasulfide yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah mempunyai ikatan hidrofobik yang hampir sama dengan celecoxib yaitu sama-sama mengikat asam amino PHE504.

Pada reseptor siklooksigenase 5IKR dengan ligan pembanding asam mefenamat memiliki ikatan hidrogen dengan dua asam amino diantaranya TYR385, SER530 serta memiliki ikatan hidrofobik dengan beberapa asam amino diantaranya GLY526, ALA527, LEU352, VAL349, LEU531, VAL523, TYR355. Untuk hasil visualisasi senyawa uji golongan flavonoid dan golongan sulfur menggunakan aplikasi yang sama yaitu *Discovery Studio Visualizer*[®]. Senyawa uji golongan flavonoid yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah yaitu senyawa peonidin 3-Glucoside memiliki ikatan hydrogen yang hampir mirip dengan asam mefenamat bahkan lebih banyak yaitu HIS90, VAL523, MET522, SER353, TYR385, SER530, sedangkan untuk senyawa

uji golongan sulfur tidak terdapat ikatan hydrogen yang menyerupai asam mefenamat akan tetapi pada senyawa dipropyl tetrasulfide yang memiliki nilai ΔG dan K_i terendah tidak memiliki ikatan hidrofobik yang sama dengan asam mefenamat. Setelah melakukan visualisasi senyawa uji maka selanjutnya dilakukan pengujian ADME dan toksisitas.

Pengujian Pre-ADMET dilakukan terhadap senyawa uji baik golongan flavonoid maupun sulfur semuanya berjumlah 23 senyawa, pengujian ini menggunakan server admetSAR. Dalam pengujian adme hal yang diperhatikan yaitu Protein Plasma Binding, CaCo-2 probabilitas, dan probabilitas HIA. Protein plasma binding yaitu prediksi proses distribusi berdasarkan keterikatan dengan protein plasma. Skor HIA (penyerapan usus manusia) dengan nilai tinggi menunjukkan suatu proses absorpsi yang lebih baik pada saluran usus setelah pemberian oral. Pengujian toksisitas dilakukan oleh tes Toksisitas Ames disitus Pre-ADMET. Pengujian toksisitas ini meliputi Hit bersifat mutagenik atau tidak serta tes karsinogenisitas.²⁸

Sebelum dilakukan pengujian ini terlebih dahulu dilakukan pengujian berdasarkan kaidah Lapinski dimana dalam suatu pengembangan obat maupun penemuan kandidat obat yang digunakan secara oral harus memenuhi lima syarat yang dikenal dengan “*rule of five*” yaitu harus memiliki berat molekul < 500 , donorikatan hidrogen < 5 , akseptor ikatan hidrogen < 10 , dan $\log P < 5$.²¹ menurut kaidah Lapinski hampir semua memenuhi kaidah Lapinski kecuali senyawa delphinidin 3-glucoside, isorhamnetin 4-glucoside, malvidin 3-

glucoside, myrcetin, peonidin 3-glucoside, petunidin 3-glucoside, quercetin-3,4-diglucoside, dan quercetin-4-glucoside. (Lampiran 8 Tabel V.8)

Hasil prediksi parameter absorpsi dan distribusi menunjukkan bahwa senyawa uji hampir semua sesuai dengan persyaratan prediksi adme. Untuk senyawa uji yang telah ditambatkan pada reseptor siklooksigenase 3LN1 dengan nilai ΔG dan K_i terendah yaitu senyawa quercetin-3,4-diglucoside (Golongan flavonoid) dan senyawa dipropyl tetrasulfide (Golongan sulfur) didapatkan hasil bahwa quercetin-3,4-diglucoside memiliki hasil yang kurang baik dengan nilai % human intestinal absorption (HIA) 1,27% (penyerapan buruk) ; In Vitro Caco-2 cell permeability 7,33 nm sec-1 (medium permeabilitas) dan 35,22% (Terikat lemah) sedangkan untuk dipropyl tetrasulfide memiliki hasil yang baik dengan nilai % human intestinal absorption (HIA) 99,06% (penyerapan baik) ; In Vitro Caco-2 cell permeability 58,53 nm sec-1 (medium permeabilitas) dan 98,00% (Terikat kuat). Secara jelas dapat dilihat pada (Lampiran 8 Tabel V.10)

Sedangkan hasil dari penambatan pada reseptor 5IKR dengan nilai ΔG dan K_i terendah yaitu senyawa peonidin 3-Glucoside (Golongan flavonoid) dan senyawa dipropyl tetrasulfide (Golongan sulfur) didapatkan hasil bahwa senyawa peonidin 3-Glucoside ini memiliki hasil yang kurang baik dengan nilai % human intestinal absorption (HIA) 35,22% (penyerapan sedang) ; In Vitro Caco-2 cell permeability 6,85 nm sec-1 (medium permeabilitas) dan

65,41 % (Terikat lemah) sedangkan untuk dipropyl tetrasulfide memiliki hasil yang sama seperti sebelumnya. (Lampiran 8)

Dalam pengujian toksisitas hasil dari penambatan molekul pada reseptor siklooksigenase 3LN1 senyawa quercetin-3,4-diglucoside yaitu tidak bermutagen tetapi bersifat karsinogenik dan untuk senyawa dipropyl tetrasulfide yaitu tidak bermutagen dan tidak bersifat karsinogenik. Sedangkan hasil dari penambatan molekul pada reseptor 5IKR senyawa peonidin 3-Glucoside dan senyawa dipropyl tetrasulfide memiliki hasil yang sama yaitu tidak bermutagen dan tidak bersifat karsinogenik.

Untuk senyawa quercetin-3,4-diglucoside apabila ingin dibuat obat maka harus melakukan modifikasi kembali agar bisa diabsorpsi dengan baik serta tidak menyebabkan karsinogenik, sedangkan untuk senyawa peonidin 3-Glucoside dan senyawa dipropyl tetrasulfide dapat digunakan sebagai obat karena memiliki sifat absorpsi yang baik dan tidak bersifat karsinogenik.

IV. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dalam penambatan molekul beberapa senyawa uji golongan flavonoid dan golongan sulfur terhadap reseptor siklooksigenase-2 dengan kode yang berbeda yaitu 3LN1 dengan ligan pembanding celecoxib dan 5IKR dengan ligan pembanding asam mefenamat, didapatkan hasil nilai ΔG dan K_i terendah setelah ditambatkan dengan 3LN1 pada golongan flavonoid yaitu senyawa quercetin-3,4-Diglucoside

nilai ΔG -12,89 kkal/mol dan K_i 401,90 pM, sedangkan golongan sulfur tidak mendapatkan hasil yang lebih baik dari pada pembanding celexocib tetapi nilai nilai ΔG dan K_i terendah terdapat pada senyawa dipropyl tetrasulfide nilai ΔG -5,09 kkal/mol dan K_i 187,17 μM . Untuk senyawa uji yang ditambahkan dengan 5IKR pada golongan flavonoid yaitu senyawa peonidin 3-Glucoside nilai ΔG -12,66 kkal/mol dan 2,86 nM, sedangkan golongan sulfur tidak mendapatkan hasil yang lebih baik dari pada pembanding asam mefenamat tetapi nilai nilai ΔG dan K_i terendah terdapat pada senyawa dipropyl tetrasulfide nilai ΔG -5,60 kkal/mol dan K_i 78,95 μM .

Setelah melakukan uji penambatan molekul dilanjutkan dengan pengujian prediksi ADMET, berdasarkan kaidah lapinski senyawa quercetin-3,4-Diglucoside dan peonidin 3-Glucoside tidak memenuhi kaidah lapinski sehingga harus dilakukan modifikasi kembali apabila akan digunakan sebagai kandidat obat baru dalam penggunaan oral. Sedangkan untuk senyawa dipropyl tetrasulfide dapat digunakan sebagai kandidat obat oral.

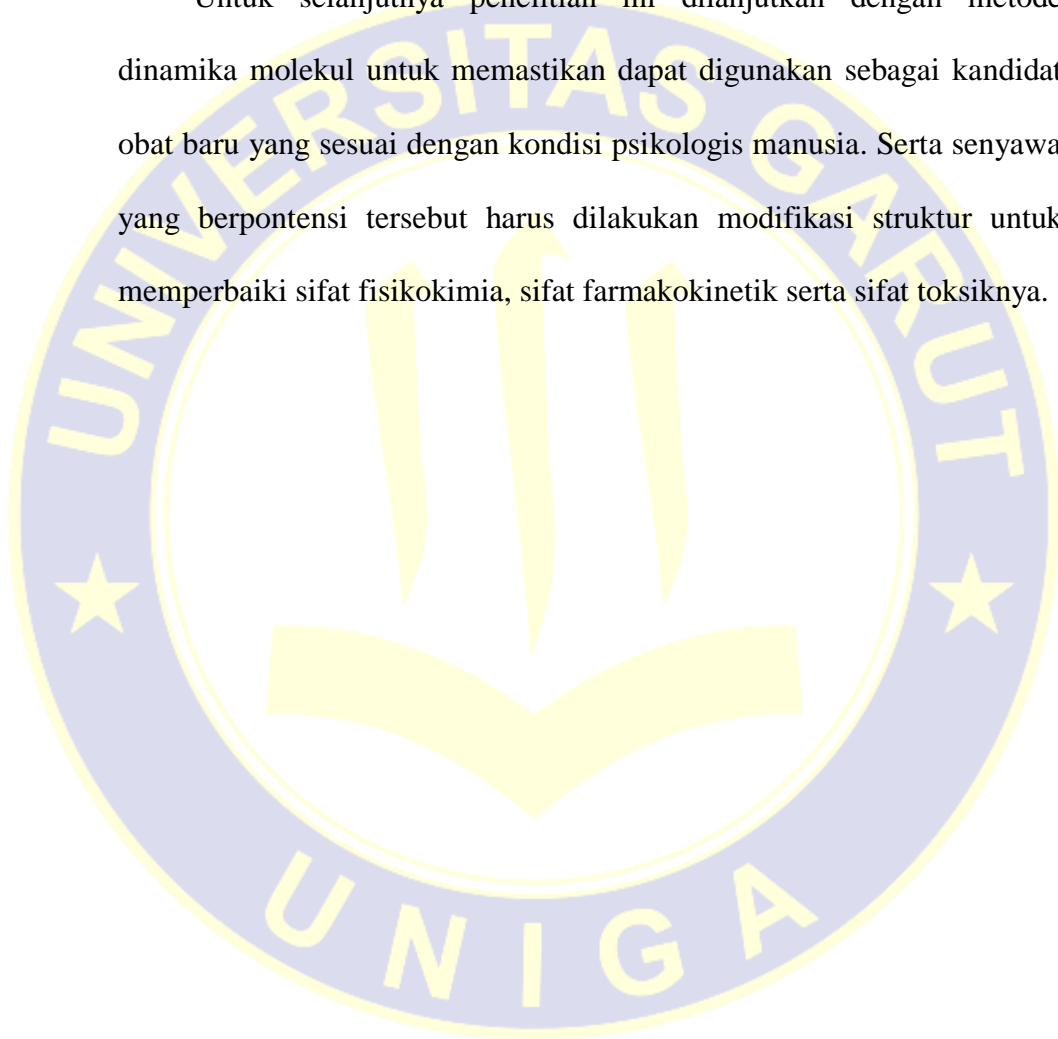
Dalam pengujian ADME senyawa quercetin-3,4-Diglucoside dan peonidin 3-Glucoside memiliki hasil yang kurang baik, sedangkan untuk senyawa dipropyl tetrasulfide mendapatkan hasil yang baik.

Untuk pengujian toksisitas senyawa quercetin-3,4-Diglucoside mendapatlan hasil bersifat karsinogenik dan tidak bermutagen jika digunakan sebagai kandidat obat harus melalui modifikasi, sedangkan

senyawa peonidin 3-Glucoside dan dipropyl tetrasulfide mendapatkan hasil tidak bersifat karsinogenik dan tidak bermutagen dapat digunakan sebagai kandidat obat.

5.2 Saran

Untuk selanjutnya penelitian ini dilanjutkan dengan metode dinamika molekul untuk memastikan dapat digunakan sebagai kandidat obat baru yang sesuai dengan kondisi psikologis manusia. Serta senyawa yang berpotensi tersebut harus dilakukan modifikasi struktur untuk memperbaiki sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik serta sifat toksiknya.



V. DAFTAR PUSTAKA

- Farmasi, F. & Mahasaraswati, U. *Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja No.11 A, Denpasar, Bali. **5**, 97–104 (2019).
- Dr. med. Abraham Simatupang, dr., Mk. *Farmakologi*. (2002).
- Soemarie, Y. B. Uji Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L .) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *J. Ilm. Ibnu Sina* **1**, 163–172 (2016).
- Bystrická, J., Musilová, J., Vollmannová, A., Timoracká, M. & Kavalcová, P. Bioactive components of onion (*Allium cepa* L.) - A Review. *Acta Aliment.* **42**, 11–22 (2013).
- Widia I., marline A., A. Y. C. dan taufik R. *Farmaka Farmaka*. **16**, 213–221 (2018).
- Berlian, E. R. dan N. *Mengenal Varietas Unggul dan Cara Budidaya Secara Kontinu Bawang Merah*. (PT. Penebar Swadaya, 2004).
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Tanaman Obat Indonesia*. (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 1985).
- Željana Fredotović 1,* , Barbara Soldo 2, Matilda Šprung 2, Z. M. 3 & Igor Jerković 4 and Jasna Puizina 1. Comparison of Organosulfur and Amino Acid Composition between Triploid Onion *Allium cornutum* Clementi ex Visiani, 1842, and Common Onion *Allium cepa* L., and Evidences for Antiproliferative Activity of Their Extracts. 1–16 (2020).
- Richard A. Harvey, P. C. C. *Farmakologi*. (Penerbit Buku Kedokteran (EGC)).
- Rachmania, R. A., Zikriah, R. & Souldan, A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L .) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX) In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L .) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX). **4**, 124–136 (2018).
- Kimia Medisinal (Dasar-dasar dalam perancangan obat)*.
- Rouzer, C.A. dan Marnett, L. . Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J. Lipid Res.* 29–34 (2009).

Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G. & Andricopulo, A. D. *Molecular docking and structure-based drug design strategies. Molecules* vol. 20 (2015).

Thomas Nogrady. *Kimia Medisinal pendekatan secara biokimia*.

Siswandono dan B, S. *Prinsip Perancangan Obat*. (Surabaya: Airlangga University Press, 1998.)).

Nursamsiar, Alprida Tandi Toding, A. A. STUDI IN SILICO SENYAWA TURUNAN ANALOG KALKON DAN PIRIMIDIN SEBAGAI ANTIINFLAMASI: PREDIKSI ABSORPSI, DISTRIBUSI, DAN TOKSISITAS. **13**, 92–100 (2016).

Riska Prasetiawati¹, Benny Permana², Dang Soni¹, S. N. A. MOLECULAR DOCKING STUDY OF XANTHONE DERIVATIVE COMPOUNDS OF MANGOSTEEN RIND (*Garcinia mangostana* L.) TO ER- α (ESTROGEN RECEPTOR ALFA) AND ER- β (ESTROGEN RECEPTOR BETA) AS ANTI-BREASTCANCER. *J. Imiah Farm. Bahari* **10**, 45–52 (2019).

Fauzan Zein Muttaqin, Halim Ismail, H. N. M. STUDI MOLECULAR DOCKING, MOLECULAR DYNAMIC, DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA TURUNAN ALKALOID NAFTIRIDIN SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN KASEIN KINASE 2- α PADA KANKER LEUKEMIA. *Pharmacoscript* **2**, 49–64 (2019).

Ratih Aryani, Y. P. S. KAJIAN SENYAWA ELEUTHERINE DAN ISOELEUTHERINE SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM COX-1 DAN COX-2 SECARA IN SILIKO DENGAN METODE SIMULASI DOCKING MOLEKULAR. *J. Kesehat. Bakti Tunas Husada* **16**, 77–87 (2016).

N. M. P. Susanti*, N. P. L. Laksmiani, N. K. M. Noviyanti, K. M. Arianti, dan I. K. D. MOLECULAR DOCKING TERPINEN-4-OL SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA ATEROSKLEROSIS SECARA IN SILICO. *J. Kim. (JOURNAL Chem.* **13**, 221–228 (2019).

Susan Sulastri¹, Hafrizal Riza¹, I. F. Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid terhadap Enzim HMGCoA Reduktase.

Fauzan Zein Muttaqin¹, Muhammad Ferdian Pratama¹, F. K. 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. *J. Pharmacopolium* **2**, 112–121 (2019).

Meilia Suherman, Riska Prasetiawati, D. R. VIRTUAL SCREENING OF TAMARIND ACTIVE COMPOUNDS (*Tamarindus indica* L.) ON SELECTIVE INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2. *J. Ilm. Farm. Bahari* **11**, 125–136 (2020).

