

[NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH]

UJI ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum wight*) DENGAN METODE *IN VIVO* DAN *IN SILICO* PADA SENYAWA KUERSITRIN

*Hari Widada, **Nazila Ayu Muthmainnah
Lecturer, Muhammadiyah University of Yogyakarta*
Undergraduated, Muhammadiyah University of Yogyakarta**
nazilamuthmainnah@gmail.com

ABSTRACT

Inflammation is a local protection responses which develop from injury or tissue damage, that responses will not occur by inhibition of COX-2. Generally, medication of inflammation use synthetic drugs but the cost are relatively expensive and has more side effect. Development of medical research, salam leaves can be used as traditional medicine. One of the most chemical contains in it, is flavonoid which is can be used as antiinflammatory. The aim of this research are to find out binding score of chemical marker in salam leaves or *Syzygium polyanthum wight* (quercitrin) as antiinflammatory through *in silico* and *in vivo* to find out conformity between *in silico* and *in vivo* in paw Rats induced carragenan.

This research used experimental laboratories method (*in vivo*) with *in silico* method. *In silico* method used quercitrin ligand from salam leaves (*Syzygium polyanthum wight*), S58 as native ligand 6COX and ligand of natrium diclofenac as compared ligan through molecular docking Autodock Vina. *In vivo* method used Wistar male rats. 15 Rats, divided by 5 groups. Group I: without experiment. Group II: Natrium diclofenac as compared compound. Group III, IV, V: extract *Syzygium polyanthum wight* leaves with different doses 33,3; 100 and 300 mg/KgBB. Data analysis used One-Way ANOVA and LSD test.

The result from this research are *in silico* method showed quercitrin is most stable ligand to 6COX than native ligand and compared ligand with binding score -8,6 kkl/mol. *In vivo* method showed that extract salam leaves 300 mg/KgBB ohad antiinflammatory strengh is 26,05% whereas antiinflammatory strengh of positive control is 36,82% with the result that it can be conclude that antiinflammatory strengh from activity quercitrin has potential to be antiinflammatory agent in male wistar rats induced carragenan.

Keywords: Antiinflammatory, *In Silico*, *In Vivo*, Quercitrin, *Syzygium polyanthum wight*

INTISARI

Radang atau inflamasi adalah respon perlindungan setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan pada jaringan, penghambatan terhadap COX-2 menyebabkan reaksi tersebut tidak terjadi. Pengobatan inflamasi yang umumnya menggunakan obat sintetik memiliki kekurangan yaitu harga yang relatif mahal dan efek samping yang cukup banyak. Dalam perkembangannya di bidang medis daun salam dapat dimanfaatkan sebagai ramuan obat tradisional, Kandungan kimia daun salam diantaranya yaitu flavonoid yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui skor penambatan senyawa penanda yang ada dalam daun salam (*Syzygium polyanthum wight*) yaitu kuersitrin sebagai antiinflamasi melalui uji *in silico* serta uji *in vivo* untuk mengetahui kesesuaian antara hasil uji *in silico* dengan hasil uji *in vivo* pada tikus terinduksi karagenan.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratories secara *in silico* disertai pengujian secara *in vivo*. Metode *in silico* pada penelitian ini menggunakan ligan uji kuersitrin dari daun salam (*syzygium polyanthum wight*), S58 *native ligand* 6COX serta ligan pembanding natrium diklofenak menggunakan metode *molecular docking Autodock Vina*, sedangkan metode *in vivo* menggunakan tikus jantan galur wistar sebagai hewan uji. Sebanyak 15 ekor tikus, dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok I: tanpa perlakuan. Kelompok II: senyawa pembanding Natrium Diklofenak dosis 4,5 mg/Kg BB. Kelompok III, IV, V: ekstrak daun salam dengan dosis 33,3; 100 dan 300 mg/kgBB. Analisis data menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan *LSD test*.

Hasil penelitian *in silico* menunjukkan bahwa ligan yang paling stabil terhadap protein 6COX adalah kuersitrin dari *Syzygium polyanthum wight* dengan nilai energi ikatan yaitu -8.6 kkal/mol. Secara *in vivo* hasil dari pemberian ekstrak daun salam dosis 300mg/KgBB memiliki persen daya antiinflamasi yaitu sebesar 26,05% sedangkan persen daya antiinflamasi kelompok kontrol positif memiliki persen daya antiinflamasi yaitu sebesar 36,82% sehingga dapat disimpulkan daya antiinflamasi yang dihasilkan dari aktivitas kuersitrin sebagai penanda dalam *Syzygium polyanthum wight* berpotensi sebagai agen antiinflamasi pada tikus jantan galur wistar.

Kata Kunci: Antiinflamasi, *In Silico*, *In Vivo*, Kuersitrin, *Syzygium polyanthum wight*

PENDAHULUAN

Radang atau inflamasi adalah respon perlindungan setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan pada jaringan yang berfungsi untuk mengurangi, menghancurkan atau melokalisasi agen pencedera maupun jaringan yang tercedera (Dorland, 2002).

Indonesia dikenal sebagai pusat keanekaragaman hayati yang terbesar di dunia. Sampurno (2007) dalam Drianti (2012) menyatakan bahwa terdapat sekitar 70.000 jenis tumbuhan dan 7.000 diantaranya memiliki potensi sebagai obat. Jumlah tanaman obat yang dimanfaatkan oleh masyarakat yaitu sekitar 1.000 sampai 1.200 jenis dan yang rutin digunakan oleh industri obat tradisional baru sekitar 300 jenis salah satunya daun salam (*Syzygium polyanthum wight*).

Dalam perkembangannya di bidang medis daun salam dapat dimanfaatkan sebagai ramuan obat tradisional. Kandungan kimia daun salam diantaranya yaitu flavonoid, dari berbagai jurnal diketahui bahwa flavonoid dapat digunakan sebagai antiinflamasi (Agustina *et al*, 2015).

Flavonoid diketahui memiliki beberapa golongan derivat diantaranya yaitu golongan flavonol, flavon, flavanon, flavanol, katekin, isoflavon dan antocyanin. Kuersetin merupakan contoh dari flavonoid golongan flavonol. Tipe kuersetin yang ditemukan di dalam tanaman contohnya yaitu seperti rutin dan thuljin. Rutin diketahui disebut sebagai *quersetin-3-rutinoside* serta thuljin diketahui disebut sebagai kuersitrin (Lakhanpal & Rai, 2007).

Dalam Farmakope Herbal Indonesia disebutkan bahwa daun salam atau *Syzygium Polyanthum Wight* mengandung flavonoid 0,40%

dengan senyawa penanda adalah kuersitrin.

METODE PENELITIAN

Alat.

Personal Computer (PC/Laptop) Toshiba Satellite C-40 B, Plethysmometer 37140 UGO BASILE, timbangan tikus (Lion Star), spuit injeksi untuk insulin 1,0 ml (Terumo), spuit oral ukuran 18 gauge (Terumo), Bejana *stainless steel*, penangas air (*waterbath* Memmert), *vaccum rotary evaporator* (IKA® RV 10 basic), alat-alat gelas (Iwaki Pyrex®), timbangan analitik (Mettler Toledo AL-204), cawan porselen.

Bahan

Protein *6COX* dalam bentuk *file* yang diunduh dari situs resmi protein data bank (www.rcsb.org), senyawa penanda daun salam (*Syzygium polyanthum wight*) dan senyawa natrium diklofenak dalam bentuk *file* sebagai pembanding, Tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 150 - 200 gram, karagenan kappa (Lansida), larutan saline (NaCl 0,9%), CMC Na (Lansida), ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum wight*) serta Natrium Diklofenak (Voltaren), Etanol 70% (Brataco), simplisia serbuk daun salam (Herbal Anugrah Alam).

Metode *In Silico*

Senyawa penanda dibuat dalam bentuk berkas dengan menggambar ligan secara manual menggunakan aplikasi *ChemDraw 2010* kemudian disimpan dengan format *file .cdx*. Sebelum dilakukan uji penambatan molekul, protein dan ligan pembanding terlebih dahulu diunduh dalam berkas *.pdb* pada situs www.rcsb.org untuk protein dan

situs www.drugbank.ca untuk ligan pembanding. Pada penelitian ini protein yang diunduh adalah protein COX-2 (*6COX*) yang dimana penghambatan protein ini mengakibatkan tidak timbulnya reaksi inflamasi.

Setelah berkas protein sudah terunduh, dilakukan penggambaran senyawa ligan yang akan diuji dengan menggunakan aplikasi *ChemDraw* yang kemudian disimpan dalam bentuk berkas *.cdx*. Dalam penelitian ini ligan yang digunakan untuk pembanding adalah ligan dari senyawa natrium diklofenak. Ligan diunduh pada situs resmi yaitu <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> atau <http://www.drugbank.ca/> dalam bentuk konformasi 3D dengan berkas *SDF*. Hasil dari unduhan tersebut dibuka dengan menggunakan *DS Visualizer* kemudian berkas tersebut diubah dalam bentuk format *file .pdb*.

Preparasi protein uji menggunakan aplikasi *Accelrys Discovery Studio 4.1* (*DS Visualizer*), tahapan ini bertujuan untuk mendapatkan ligan yang akan digunakan untuk tempat uji senyawa yang lain pada saat dilakukan proses penambatan molekul (*molecular docking*). Setelah berkas ligan asli, ligan dan protein target sudah disiapkan, berkas tersebut dikumpulkan ke dalam satu *folder*. Aplikasi *Autodock vina* dijalankan pada windows melalui terminal dengan mengetik “*cd ../../vina*” kemudian pada terminal diketik perintah “*vina -config conf.txt -log log.txt*” dan ditekan “*enter*” pada *keyboard*.

Maserasi Simplisia Daun Salam (*Syzygium polyanthum wight*)

Ekstraksi dengan metode maserasi dilakukan untuk mendapatkan ekstrak dari daun salam (*Syzygium polyanthum wight*). Simplisia serbuk ditambahkan etanol 70% dengan perbandingan 1:10 (Atsani & Sri, 2015). Maserasi pertama dengan perbandingan 1:7,5 bagian. Sebanyak 500 gram serbuk ditambahkan etanol 3,75 L etanol 70%. Dilakukan pengadukan setiap hari selama 5 hari, campuran disaring menggunakan kain flanel sehingga diperoleh filtrat yang jernih (maserat), ampas penyarian diremaserasi dengan menggunakan etanol 1:2,5 atau etanol sisa sebanyak 1,25 L selama 2 hari dengan tetap melakukan pengadukan setiap hari, setelah itu campuran tersebut disaring kembali. Ekstrak dikentalkan dengan menguapkan ekstrak cair dengan *waterbath* 50°C agar kandungan senyawa tidak rusak (Anief, 2000).

Penetapan Dosis Bahan Uji

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dosis ekstrak etanol daun salam yang digunakan yaitu 100 mg/kgbb, dosis ini sudah cukup menurunkan inflamasi pada tikus sebesar 20-30% (Sugarlina *et al*, 2001).

Metode In Vivo

Tikus dikondisikan terlebih dahulu dengan lingkungan baru, kurang lebih 7 hari dalam kandang Laboratorium Hewan Uji Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY. Selama masa pengkondisian, dilakukan pemberian makanan dan dilakukan penimbangan berat badan rutin.

Pada awalnya hewan uji dipuaskan selama 6–8 jam. Pengosongan

lambung bermanfaat terhadap proses absorpsi, adanya makanan dalam gastrik dapat mengganggu proses absorpsi sehingga dapat membuat terjadinya manipulasi obat. Perlakuan yang diberikan kepada masing-masing kelompok yaitu:

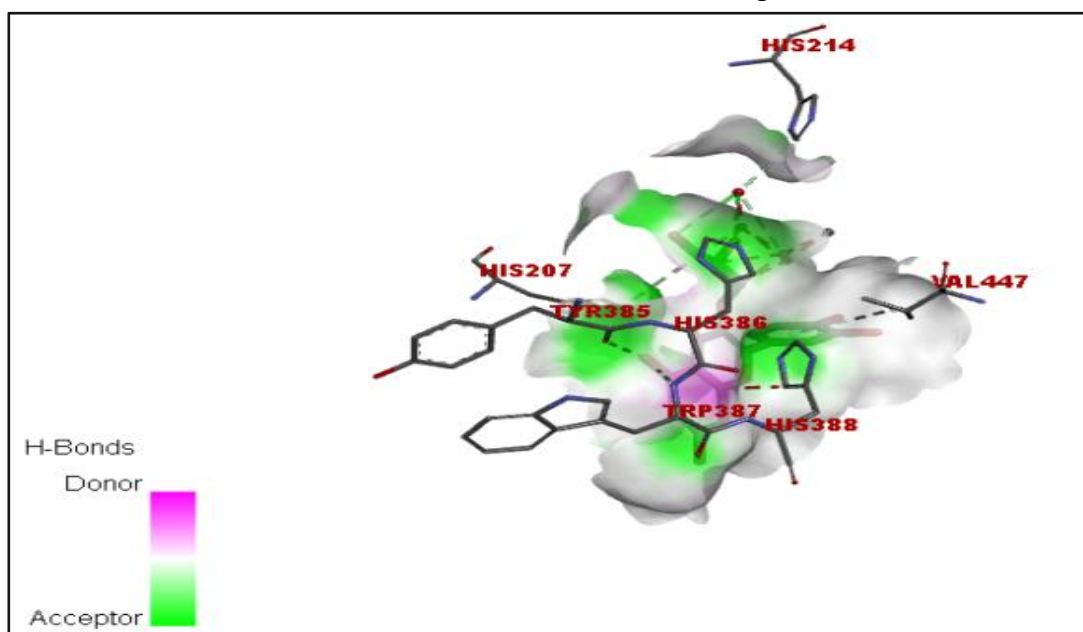
1. Kontrol Negatif CMC Na 0,5% (Plasebo)
2. Kontrol Positif Natrium Diklofenak 4,5 mg/KgBB
3. Ekstrak Etanol Daun Salam 33,3 mg/KgBB
4. Ekstrak Etanol Daun Salam 100 mg/KgBB
5. Ekstrak Etanol Daun Salam 300 mg/KgBB

Masing-masing tikus diberikan bahan uji dengan dosis yang sudah dihitung sesuai dengan berat badan tikus. Setelah 10-15 menit kemudian masing-masing tikus diberi induksi edema menggunakan suspensi karagenin 1% sebanyak 0,1 ml yang diinjeksikan secara subkutan pada telapak kaki tikus. Volume kaki tikus diukur tiap interval 30 menit selama 6 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum dilakukan proses seleksi ligan pada penelitian ini, terlebih dahulu dilakukan validasi dengan cara menambatkan ulang ligan asli (S58) pada reseptor asal (6COX). 6COX.pdb merupakan kompleks kode protein antara native ligand/ ligan asli dan enzim COX-2. Parameter yang digunakan yaitu RMSD (*Root Mean Square Deviation*), metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$ (Ruswanto, 2015).

Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal (Dany *et al.*, 2013). Hasil validasi antara ligan asli yaitu S58 (*1-phenylsulfonamide-3-trifluoromethyl-5-parabromophenylpyrazole*) dengan protein 6COX pada konformasi ke-9 didapatkan nilai RMSD sebesar 1.161 Å dengan energi sebanyak -7.3 kcal/mol yang menandakan bahwa secara teori, ligan dan protein yang divalidasi dapat dikatakan valid.



Gambar 1. Posisi Kuersitrin ketika terikat pada protein 6COX

Tabel 1. Energi Interaksi Ikatan Ligan - Protein

Ligan	Energi (kkl/mol)	RMSD (Å)	Residu Protein
Ligan Asli S58	-7.3	1.161	Arg61, Thr62, Arg44, Asn43, Lys468,Lys79
Ligan Pemanding	-7.6	1.995	His388, His214
Kuersitrin	-8.6	1.252	His214, His207, Val447, His386, His388, Trp387, Tyr385

Hasil dari proses *docking* yaitu prediksi aktivitas interaksi ligan dengan reseptornya berupa nilai energi ikatan antara ligan-reseptor. diketahui hasil dari uji *in silico* aktivitas senyawa penanda daun salam yaitu kuersitrin dengan senyawa pemanding dan *native ligand* (S58) protein 6COX memprediksikan bahwa ligan yang lebih stabil terhadap protein 6COX adalah kuersitrin dari daun salam dengan nilai energi ikatan yaitu -8,6 kkl/mol. Posisi kuersitrin ketika berikatan dengan protein 6COX dapat dilihat pada gambar 1.

Dibandingkan dengan ligan asli (*native ligand*), energi ikatan natrium diklofenak dan kuersitrin masih lebih rendah (tabel 1) hal tersebut dapat memprediksikan bahwa kompleks antara protein dengan kuersitrin dan natrium diklofenak merupakan kompleks yang lebih stabil sehingga kuersitrin sebagai senyawa identitas dalam daun salam diprediksi memiliki potensi aktivitas yang mirip dengan senyawa pembandingnya yaitu natrium diklofenak namun jika dilihat dari jumlah nilai energi ikatan dari kuersitrin yang lebih kecil dibandingkan natrium diklofenak

dapat diprediksi kuersitrin memiliki aktivitas lebih potensial sebagai inhibitor enzim siklooksigenase-2 dibandingkan dengan natrium diklofenak sebagai antiinflamasi secara *in silico*.

Pengujian *in vivo* pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah hasil dari uji *in silico* dapat dibuktikan secara nyata dengan melakukan pengukuran volume udem terhadap kaki tikus yang diberi karagenan secara sublantar sebagai agen induksi iritan.

Setelah didapatkan data volume udem dan dihitung nilai AUC masing-masing perlakuan, maka dilakukan uji (One Way) ANOVA untuk rerata AUC dengan tingkat kepercayaan ($P < 0,05$) pada menit ke 30 hingga menit ke 360 memiliki hasil berbeda pada tiap kelompok perlakuan yaitu *Sig* ($0,029 < 0,05$). Dijelaskan pada uji LSD untuk nilai AUC pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif memiliki perbedaan yang signifikan ($0,003 < 0,05$) sedangkan untuk kelompok kontrol positif dengan perlakuan pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) kelompok perlakuan dosis 33,3 mg/KgBB dan dosis 100 mg/KgBB

memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) namun untuk perlakuan ekstrak daun salam dosis 300 mg/KgBB tidak berbeda signifikan ($0,372 > 0,05$). Sehingga dapat diketahui pada pemberian ekstrak daun salam dosis 300 mg/KgBB memiliki AUC yang tidak berbeda atau mirip dengan kontrol positifnya yaitu pemberian natrium diklofenak 50 mg.

Dari hasil uji tersebut dapat diketahui bahwa penambahan dosis ekstrak daun salam memiliki efek yang berbeda, untuk pemberian dosis ekstrak daun salam sebanyak 300 mg/kgBB memiliki efek yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positifnya sehingga ekstrak daun salam 300 mg/KgBB dianggap cukup untuk menurunkan radang akut yang diinduksi oleh karagenan pada tikus jantan galur wistar.

Nilai AUC (*Area Under Curve*) dapat digunakan untuk mengetahui informasi potensi aktivitas kuersitrin dalam daun salam untuk menurunkan edema. Apabila AUC semakin besar maka efek penurunan volume edema menjadi semakin kecil begitu juga sebaliknya yaitu apabila AUC semakin kecil maka efek penurunan volume edema menjadi semakin besar (Wenny, 2008).

Diketahui bahwa pada tabel 2 AUC pemberian ekstrak daun salam dosis 300 mg/Kg BB secara statistik melalui uji LSD tidak berbeda signifikan dari perlakuan kontrol positif sehingga dapat diketahui bahwa penurunan volume edema pada pemberian ekstrak daun salam dapat dikatakan setara dengan pemberian perlakuan kontrol positif yaitu natrium diklofenak 50 mg.

Tabel 2. Harga AUC dan Persen Daya Antiinflamasi tiap Perlakuan

Kelompok	Harga AUC (ml/jam) ($\bar{x} \pm SE$)	% Daya Antiinflamasi
Kontrol Negatif	19,65 \pm 1,49	0%
Kontrol Positif	12,41 \pm 1,10	37%
Ekstrak Daun Salam 33,3 mg/KgBB	17,50 \pm 1,29	10,9%
Ekstrak Daun Salam 100 mg/KgBB	17,49 \pm 1,60	11,0%
Ekstrak Daun Salam 300 mg/KgBB	14,53 \pm 1,55	26%

KESIMPULAN

1. Dari hasil uji *in silico* dapat diprediksi bahwa daun salam (*Syzygium polyanthum wight*) dengan senyawa identitas kuersitrin memiliki aktivitas interaksi ikatan yang lebih stabil sebagai inhibitor siklooksigenase-2 dengan nilai energi ikatan -8,6 kkl/mol.
2. Hasil dari uji *in vivo* memiliki kesesuaian dengan hasil uji *in silico* yaitu ekstrak daun salam dosis 300 mg/KgBB memiliki daya antiinflamasi yang tidak berbeda signifikan dengan natrium diklofenak dosis 50 mg, yang berarti bahwa aktivitas kuersitrin sebagai senyawa penanda di dalam ekstrak daun salam memiliki potensi sebagai antiinflamasi pada tikus jantan galur Wistar.

SARAN

Perlu dilakukan uji *in vitro* terhadap senyawa kuersitrin yang ada di dalam daun salam (*Syzygium polyanthum wight*) untuk mengetahui lebih dalam potensial antiinflamasi dari senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R., Indrawati, T., D., Masruhin, M., A., 2015, Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) sebagai Antiinflamasi pada Tikus Putih (*Rattus Norvergicus*), *J.Trop. Pharm. Chem.* Vol 3. No 2.
- Anief, M., 2000, Ilmu Meracik Obat, Cetakan ke sembilan, 169, Gadjah Mada UI Press, Yogyakarta.
- Apriani, F., 2015, Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Amidasi Etil Para Metoksinamat pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Apriyono Ari., Abdullah T., 2013, Analisis Overreaction pada saham perusahaan manufaktur di Bursa Efek Indonesia (BEI) Periode 2005-2009.
- Calder, P.,C., Alberts, R., Antoine, J.,M., Blum, S.,S., Bourded S., R., Ferns, G.,A, *et al*,2009, Inflammatory disease processes and interactions with nutrition . *Brit. J. Nutr.*, 101,S1-45.
- Camuesco, D., Comalada, M., Rodríguez-Cabezas, M. E., Nieto, A., Lorente, M. D., Concha, A., Zarzuelo, A. and Gálvez, J. (2004), The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *British Journal of Pharmacology*, 143: 908–918. doi:10.1038/sj.bjp.0705941
- Dany. P., Lattimer. J. M., Prakash. M., Steiner. A.W., 2013, *Stellar Superfluids*, Inspire, INT-PUB-009.
- Destyka.. F., 2012, *Uji Antiinflamasi Ekstrak Umbi Rumput Teki (Cyperus Rotundus L) pada Kaki Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Karagen*, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Dorland, 2002, Kamus Kedokteran. Jakarta: EGC
- Drianti, A.,2012, Analisis Permintaan Tanaman Obat pada Industri Obat Tradisional di Kalimantan Selatan, *Jurnal Ekonomi Manajemen* Vol. 6 No.1.
- Dyaningsih, D.,M., 2007, Pengaruh Pemaparan Entamoeba gingivalis Terhadap Jumlah Polimorfonuklear Neutrofil pada Tikus Wistar Jantan dengan Radang Gingiva, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jawa Timur.
- Ekawati, G., 2011, Uji Efek Antiinflamasi Infus Rambut Jagung (*Zea Mays L*) ditinjau dari Penurunan Udem pada Telapak Kaki Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagin, *Skripsi*, Fakultas Matematika Dan Ilmu

- Pengetahuan Alam
Universitas Indonesia,
Jakarta.
- Farmasi Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan
Univesitas Islam Negeri
Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Ferencz, L., Muntean Daniella L.,
2015, Identification of new
superwarfarin-type
rodenticides by structural
similarity The docking of
ligands on the vitamin K
epoxide reductase enzyme's
active site, ACTA
Universitatis Sapientiae
Agriculture and
Environment, DOI:
10.1515/ausae-2015-0010.
- Funkhouser, T., 2007, Protein-
Ligand Docking Methods.
Princeton, New Jersey,
U.S.A: Princeton University.
- Haryani, A., Grandiosa, R., Buwono
Ibnu, D., Santika, A., 2012,
Uji Efektivitas daun Pepaya
(Carica Papaya) untuk
Pengobatan Infeksi Bakteri
Aeromonas hydrophila pada
Ikan Mas Koki (Carassius
auratus), *Jurnal Perikanan
dan Kelautan*, ISSN:2088-
3137.
- Hidayati N.A., Shanti. L., Ahmad. D.
S., 2008, Kandungan Kimia
Dan Uji Antiinflamasi
Ekstrak Etanol Lantana
Camaral Pada Tikus Putih
(Rattus Norvegicus L) Jantan,
Bioteknologi, 5 (1):10-17,
ISSN:0216-6887.
- Istiqomah, 2013, Perbandingan
Metode Ekstraksi Maserasi
dan Sokletasi terhadap Kadar
Piperin Buah Cabe Jawa
(Piperis retrofracti fructus),
Skripsi, Program Studi
- Jose I.A, María A.A, Jaime Arias,
2009, *Journal of
Translational Medicine* 2009,
7:19
- Katzung, B. G., (1998), *Farmakologi
Dasar dan Klinik*, edisi VI ,
Penerbit Buku Kedokteran
EGC, Jakarta.
- Katzung, B. G., 2004, *Farmakologi
Dasar dan Klinik*, Penerbit
Buku Kedokteran EGC,
Jakarta cit Setiawan, W.,R.,
2014, Sintesis Asam 2-(2-(4-
Bromo-N-(2,6-
Diklorofenil)Benzamida)Feni
l) Asetat sebagai Kandidat
Obat Penghambat COX,
Skripsi, Fakultas Farmasi
Universitas Jember.
- Korb, O., Stutzel, T., Exner, T.E,
2006. PLANTS:Application
of Ant Colony Optimization
to Structure-Based Drug
Design, LNCS 4150, pp.247-
258, 2006.
- Kroemer, R.T., 2007, Structure-
Based Drug Design: Docking
and Scoring. *Current Protein
and Peptide Science*, 8, 312-
328.
- Kurniawan B., Carolia N., Sukohar
A., Thamrin APY., 2012,
*Jurnal Antiinflammatory
Effectiveness of Binahong
Leaves Extracts (Anredera
cordifolia (Ten.) Steenis) in
Male Sprague Dawley Rats
Induced by Carrageenan*,

- Medical Faculty of Lampung University, ISSN 2337-3776.
- Lakhanpal P., Rai D.K., 2007, Quercetin: A Versatile Flavonoid, Internet Journal Medical
- Lin, J.H., Lu, A.Y.H., 1997, Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drugs Discovery and Development. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutic.
- Lumbanraja, L. B., 2009, Skrining Fitokimia dan Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) terhadap Radang pada Tikus, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatra Utara.
- Miranti, L., 2009, Pengaruh Konsentrasi Minyak Atsiri Kencur (*Kaempferia galanga* L.) dengan Basis Salep Larut Air terhadap Sifat Fisik Salep dan Daya Hambat Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In vitro. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Monica. C., Desiree. C., Sierra. S., Ballester. I., Jordi. X., Galves. J., Antonio. Z., 2005, In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kB Pathway, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KgaA, Weinheim.
- Mukesh, B., & Rakesh, K. (2011). Molecular Docking : A Review. IJRAP.
- Mukhtasyam Z., Muhammad A., dan Subehan, 2012, Kajian Beberapa Senyawa Antiinflamasi : Docking Terhadap Siklooksigenase-2 secara in silico, Majalah Farmasi dan Farmakologi, Vol.16, No.1, pp 37-44.
- Multazar, A., Nursiah, S., Rambe, A., Harahap Ida, S., 2012, Ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) pada Penderita Rinosinusitis Kronis, *Laporan Penelitian*, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara, Medan.
- Oktiwilianti winda., Umi Yurniarni., Ratu Choerisna, 2015, Uji Aktivitas Antiinflamasi dari Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L) terhadap Tikus Wistar Jantan, UNISBA, P2U-LPPM).
- Prasetya, R., C., 2015, Ekspresi dan Peran Siklooksigenase-2 dalam Berbagai Penyakit di Rongga Mulut, *Stomatognatic (J.K.G Unej)* Vol.12 No.1: 16-19.
- Prasetya, R.,C., Hasniastuti, T., Purwanti, N., 2013, Ekspresi COX-2 setelah pemberian Ekstrak Etanolik Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn) pada Tikus Wistar, *Dental Journal*, Vol.46 No.4.

- Rezi R.S., 2012, Penapisan Virtual Basis Data Senyawa Tanaman Obat di Indonesia Sebagai Inhibitor Enzim-Enzim HIV, Tesis, Universitas Indonesia., Jakarta.
- Ruswanto, 2015, Molecular docking empat turunan isonicotino hidrazide pada mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA). Vol13, No 1 (2015).
- Sandeep, G., *Et al*, 2011, *AUDocker* LE: A GUI for virtual screening with autodock Vina, *BMC Research Notes*, 4:445.
- Schug SA, 2005, Clinical Pharmacology of non-opioid and opioid Analgesics. Pain 2005 An Update Review. Seattle: IASP Press, h.34-6.
- Stables M.,J., Derek W. Gilroy, Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution, *Progress in Lipid Research*, Volume 50, Issue 1, January 2011, Pages 35-51, ISSN 0163-7827, <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2010.07.005>.
- Sudirman Azhari, T., 2014, Uji Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Secara *In Vitro*, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Sugarlini, Soediro I., Soekrasno., Maria I., 2001, Telaah Fitokimia Bahan Aktif Antiradang Dari Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp., Myrtaceae) [Abstrak], *Sekolah Farmasi ITB* <http://bahan-alam.fa.itb.ac.id> diakses pada juli 2015.
- Sujono Azizah, T., Patimah, R., Yuliani, R., 2012, Efek Antiinflamasi Infusa Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg)Roscoe) Pada Tikus Yang Diinduksi Karagenin, *Biomedika*, Vol: 4, No: 2.
- Swatantra, K., S., K., Neelottama, K., Neeleshwar, M., A.,K., Rai., 2010, Role of Markers in the Standardization of Herbal Drugs: A Review, *Scholars Research Library*, ISSN 0975-508X.
- Taguchi K., *et al.*(1993). Pharmacological Studies of *Houttuynia* herba: the anti-inflammatory effect of Quercitrin [Abstrack]. *Yakugaku Zasshi*; 113(4);327-32.
- Tutik Wresdiati., Made Astawan., dan I Ketut Mudite Adnyane, 2003, Aktifitas Anti Inflamasi Oleoresin jahe (*Zingiber Officinale*) pada ginjal tikus yang mengalami perlakuan stres, *Jurnal Teknologi dan Indutri Pangan*, Vol.XIV No.2 Th 2003.

- Utami, E.,T., Kuncoro, R., A., Hutami, R., I., Sari Finsa, T., Handajani, J., 2011, Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Sembukan (*Paederia Scandeus*) pada Tikus Wistar, *Majalah Obat Tradisional*, 16(2), 95-100.
- Vyas, V., Jain A., Gupta, A., 2008, Virtual Screening: A Fast Tool for Drug Design. *Sci Pharm*.
- Walidah, C., 2014, Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etil Asetat Lumut Hati *Mastigosphora diclados* secara *In Vivo*, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Wenny. A., 2008, Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* Linn) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Widodo, N., 2007, Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid yang terkandung dalam Jamur Tiram Putih, *Tugas Akhir II*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Wijayanti, D., 2013, Efek Analgetik Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) pada Mencit dengan Metode Geliat, Naskah Publikasi,

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.