
[NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH]

UJI AKTIVITAS ANTI-EMETIK MINYAK ATSIRI JAHE (*Zingiber officinale*)
PADA OTOT POLOS ILEUM MARMUT (*Cavia cobaya*) TERISOLASI: STUDI
IN SILICO DAN *IN VITRO* PADA RESEPTOR ASETILKOLIN MUSKARINIK 3

*Hari Widada, **M. Tamam Wahyudi
Lecturer, Muhammadiyah University of Yogyakarta*
Undergraduated, Muhammadiyah University of Yogyakarta**
tamamwahyudi94@gmail.com

ABSTRACT

Anti-emetic is a drug used to treat nausea and vomiting. The purpose of this study was to determine the effect of the compound class of essential oils Ginger (*Zingiber officinale*) on ileum smooth muscle contraction induced by acetylcholine agonist. The method used is *in silico* and *in vitro*, that doing molecular docking with AutoDockTools applications and experiments on smooth muscle of ileum from guinea pigs (*Cavia cobaya*) using organbath tools. Analysis of this form of comparative molecular docking of ligand docking original score (Tiotropium), the test compound (*zingiberene*) and comparator drugs (atropine). Ginger essential oil is given at a dose of 1 and 1.25 ppm, agonist were given the levels of acetylcholine series 10^{-8} - 10^{-2} M. *In vitro* tests have also studied the reversibility at muscarinic acetylcholine receptors. The results showed that the essential oil of ginger doses of 1 and 1.25 ppm were able to inhibit the response of guinea pig ileum smooth muscle contraction induced by acetylcholine concentration series. This was shown by a shift in the response curve isolated ileum smooth muscle contraction in the right direction with a dose-dependent pattern. Visualization docking showed that the test compound and the native ligand attached to the same residues. Ginger also has energy bond that is stronger than atropine. The conclusion of this analysis, the essential oil of ginger potential as an anti-emetic agent.

Key words: Anti-emetic, *In Vitro*, *In Silico*, *Zingiber officinale*, Acetylcholine Muscarinic

INTISARI

Anti-emetik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi rasa mual dan muntah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh senyawa golongan minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap kontraksi otot polos ileum yang diinduksi agonis asetilkolin. Metode yang digunakan adalah *in silico* dan *in vitro*, yaitu melakukan *molecular docking* dengan aplikasi AutoDockTools dan percobaan pada otot polos ileum marmut (*Cavia cobaya*) menggunakan alat *organbath*. Analisis *molecular docking* ini berupa perbandingan skor *docking* dari ligan asli (Tiotropium), senyawa uji (*Zingiberene*) dan obat pembanding (*Atropin*). Minyak atsiri Jahe diberikan dengan dosis 1 dan 1,25 ppm, agonisnya diberikan dengan seri kadar asetilkolin 10^{-8} - 10^{-2} M. Pada uji *in vitro* ini juga dipelajari sifat reversibilitasnya pada reseptor asetilkolin muskarinik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak atsiri jahe dosis 1 dan 1,25 ppm mampu menghambat respon kontraksi otot polos ileum marmut yang diinduksi oleh seri konsentrasi asetilkolin. Hal ini terlihat dengan terjadinya pergeseran kurva respon kontraksi otot polos ileum terisolasi ke arah kanan dengan pola tergantung dosis. Visualisasi *docking* menunjukkan bahwa senyawa uji dan ligan asli melekat pada residu yang sama. Jahe juga memiliki ikatan energi yang lebih kuat dibandingkan dengan Atropin. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu minyak atsiri jahe berpotensi sebagai agen antiemetik.

Kata kunci: Anti-emetik, *In Vitro*, *In Silico*, *Zingiber officinale*, Asetilkolin Muskarinik

PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara tropis diketahui memiliki keragaman hayati yang sangat tinggi, termasuk keragaman tanaman obat herbal. Menurut Badan POM RI tahun 2010, terdapat 1.000 jenis tanaman dinyatakan dapat digunakan sebagai tanaman obat, dimana baru 350 spesies yang telah banyak digunakan di kalangan masyarakat dan industri sebagai bahan baku obat, sehingga perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut terhadap tanaman obat yang ada di Indonesia.

Penelitian dan pengembangan obat pada dasarnya bertujuan untuk mengembangkan agen terapi baru. Pada umumnya pengembangan obat dilakukan melalui serangkaian studi farmakokinetik dan penelitian proses metabolisme obat yang melibatkan metode *in vivo* dan *in vitro*, sehingga pengembangan obat membutuhkan waktu sekitar 15 tahun (Lin and Lu, 1997). Untuk membantu penelitian dan pengembangan obat-obatan dengan waktu dan biaya yang efisien, saat ini berkembang metode baru yang melibatkan studi kimia komputasi sebagai langkah awal untuk melakukan penapisan terhadap

senyawa tertentu. Pengembangan senyawa obat baru dapat dilakukan dengan metode komputasi yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode untuk memprediksi aktivitas struktur senyawa atau *ligan* dengan kompleks protein secara *in silico* atau *virtual screening* (Kroemer, 2007).

METODE PENELITIAN

Alat.

Personal Computer (PC), *Organbath* @ugobasile, alat bedah (gunting, pisau, pinset, cawan petri).

Bahan.

Minyak atsiri jahe (*Zingiber officinale*), otot polos ileum marmut terisolasi, Larutan *buffer Tyrode* NaCl, KCl, MgCl₂.6H₂O, CaCl₂.2H₂O, NaHCO₃, NaH₂PO₄.2H₂O, (*Grade pro analys*), aquadest (Bratachem), glukosa, gas karbogen (95% O₂ dan 5% CO₂), Dimetilsulfoksida (DMSO), asetilkolin, obat perbandingan *Atropine Sulfate*.

Metode GC-MS

Sampel uji mula-mula dilarutkan dengan pelarut yang sesuai (metanol/etilasetat/n-heksan) hingga diperoleh konsentrasi 1%. Selanjutnya 1 µl sampel tersebut

diinjeksikan ke dalam instrumen GC. Hasilnya akan diamati melalui spektrum yang diinterpretasikan berdasarkan berat molekul dan waktu retensi (Rt) dari minyak atsiri jahe.

Metode *In Silico*

Setelah diperoleh berkas (*file*) ligan dan protein dan disimpan dalam satu *folder*, lalu dilakukan penambatan molekuler menggunakan aplikasi AutoDock. Pada aplikasi AutoDock, berkas "*target.pdb*" yang sudah dipreparasi dimasukkan dan pada menu Edit dan klik submenu Delete Water untuk menghapus air pada berkas "*target.pdb*". Kemudian Edit lagi dan klik submenu Hydrogen untuk menambahkan atom hydrogen pada residu protein. Preparasi parameter *grid* dilakukan untuk membatasi ruang gerak dari ligan yang akan diuji. Ruang *grid* yang digunakan sebesar 1 Å dan untuk membatasi agar ligan tidak keluar dari posisi ligan aslinya maka digunakan besar dimensi dari x, y dan z masing-masing dimensi sebesar 40. Setelah didapatkan skor penambatan, kemudian akan dilakukan visualisasi dengan menggunakan aplikasi *DS Visualizer*. *DS Visualizer* merupakan sebuah aplikasi penampil gratis yang

digunakan untuk visualisasi hasil dari penambatan molekuler. Hal ini dirancang agar memberikan suasana interaktif untuk melihat dan mengedit struktur molekul, sekuen, data refleksi X-ray dan data lainnya.

Metode *In Vitro*

Penelitian ini menggunakan minyak atsiri jahe sebagai senyawa uji. Larutan minyak atsiri jahe dibuat dalam konsentrasi 1% dalam pelarut DMSO. Sebagai senyawa uji, larutan jahe diberikan dalam dosis 1 ppm dan 1,25 ppm dan dimasukkan ke dalam *organbath* yang berisi 20,0 mL larutan buffer *Tyrode*. Larutan asetilkolin dibuat sebagai larutan stok asetilkolin konsentrasi 2×10^{-1} M dalam akuades. Asetilkolin memiliki bobot molekul sebesar 240,1 g/mol. Pengenceran larutan stok asetilkolin dilakukan dengan cara pengenceran bertingkat dari larutan stok asetilkolin 2×10^{-1} M sehingga diperoleh larutan asetilkolin konsentrasi (2×10^{-2} ; 2×10^{-3} ; 2×10^{-4} ; dan 2×10^{-5}) M.

Preparasi Organ Ileum Marmut

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan hewan uji marmut (*Cavia cobaya*). Selanjutnya marmut

dikorbankan dengan cara dislokasi tulang belakang kepala (*cervix*) dan dilakukan pembedahan. Kemudian diambil bagian ileum dari marmut tersebut. Ileum yang telah diambil diletakkan ke dalam cawan fiksasi yang diisi larutan *buffer Tyrode*, kemudian dibersihkan. Setelah itu dibersihkan juga dari jaringan-jaringan lain yang masih menempel (jaringan lemak). Lalu pada ileum ini selanjutnya diikat dengan benang. Ujung benang bagian bawah diikatkan pada bagian tuas *organbath* dan ujung bagian atas diikatkan pada bagian yang terhubung dengan transduser. *Organbath* sebelumnya telah dikondisikan sehingga suhunya mencapai 37°C.

Uji Aktivitas Minyak Atsiri Jahe Terhadap Agonis Reseptor

Uji aktivitas minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap agonis reseptor dilakukan untuk mengukur kontraksi ileum marmut dengan alat organ terisolasi setelah pengenalan agonis reseptor. Pengukuran kontraksi dilakukan secara bertingkat dengan pemberian seri konsentrasi agonis. *Organbath* diisi dengan 20,0 mL larutan *buffer Tyrode*, kemudian organ direndam

dalam *organbath* tersebut dan dilakukan ekuilibrasi sampai diperoleh kondisi stabil (30 menit). Selanjutnya, dilakukan pemberian agonis ke dalam *organbath* dan respon kontraksi yang terjadi akan tercatat pada rekorder. Pemberian agonis dilakukan sampai dicapai kontraksi maksimum (100%). Pengukuran kontraksi dilakukan dua kali, dimana antara pengukuran pertama dan kedua dilakukan pencucian organ selama 30 menit dengan penggantian larutan *buffer Tyrode* setiap 5 menit. Pada kontraksi kedua, setelah dilakukan pencucian organ dan kondisi organ telah stabil, selanjutnya dilakukan pemberian minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) dosis 1 ppm dan 1,25 ppm. Selanjutnya, diberikan agonis ke dalam *organ bath* dengan konsentrasi bertingkat dan respon kontraksi yang terjadi akan tercatat pada rekorder. Kurva hubungan konsentrasi dan % respon kontraksi agonis dengan atau tanpa pengaruh minyak atsiri jahe yang terjadi kemudian dibandingkan.

Uji Reversibilitas

Uji reversibilitas terhadap ileum dilakukan setelah kontraksi dan pencucian organ akibat pemberian

agonis dan minyak atsiri. Ileum dicuci selama 30 menit dengan penggantian larutan *buffer Tyrode* setiap 5 menit. Setelah ileum mencapai kondisi stabil, dilakukan pengukuran kontraksi kembali karena pemberian agonis reseptor dengan konsentrasi yang sama dengan pengukuran kontraksi pengenalan agonis reseptor. Kurva hubungan konsentrasi agonis reseptor yang dihasilkan kemudian dibandingkan antara pengukuran pertama dan kedua.

Uji Pelarut Dimetil Sulfoksida

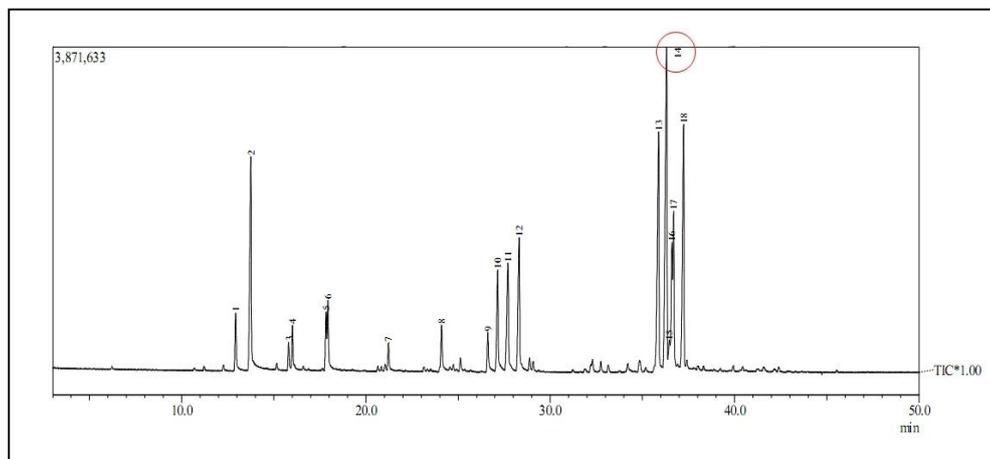
Uji pengaruh DMSO dilakukan setelah pengenalan agonis reseptor asetilkolin. Sebelumnya, organ yang telah dicuci selama 30 menit dengan pengganti larutan *buffer Tyrode* setiap 5 menit. Jumlah DMSO yang diberikan adalah sebanyak 100 µL dan kemudian dilanjutkan dengan pemberian seri konsentrasi asetilkolin. Kurva hubungan konsentrasi asetilkolin terhadap % respon sebelum dan sesudah perlakuan DMSO kemudian dibandingkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis kandungan kimia metode GC-MS dilakukan untuk identifikasi senyawa yang terdapat pada minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) karena terbukti sebagai anti-emetik. Fase diam yang digunakan adalah AGILENT HP 5MS dengan panjang kolom 30 meter dan diameter internal 0,25 mm. Sedangkan fase gerak yang digunakan adalah Helium dengan kecepatan alir 0,53 mL/menit. Dalam instrumen MS digunakan metode pengion *electron impact* dengan energi 70 Ev. Berdasarkan hasil analisis kandungan kimia dengan metode GC-MS diketahui bahwa dari 18 *peak* senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri Jahe yang memiliki luas area paling besar yaitu sebesar 25358805 terdapat pada nomor *peak* 14 yaitu senyawa *Zingiberene* dengan waktu retensi (menit) 36.317. *Zingiberene* adalah senyawa paling utama dalam minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*). Hasil pengujian GC-MS minyak atsiri Jahe

dinyatakan dalam kromatogram dapat dilihat pada Gambar 1.

menunjukkan bentuk ikatan dari suatu senyawa dengan reseptornya secara



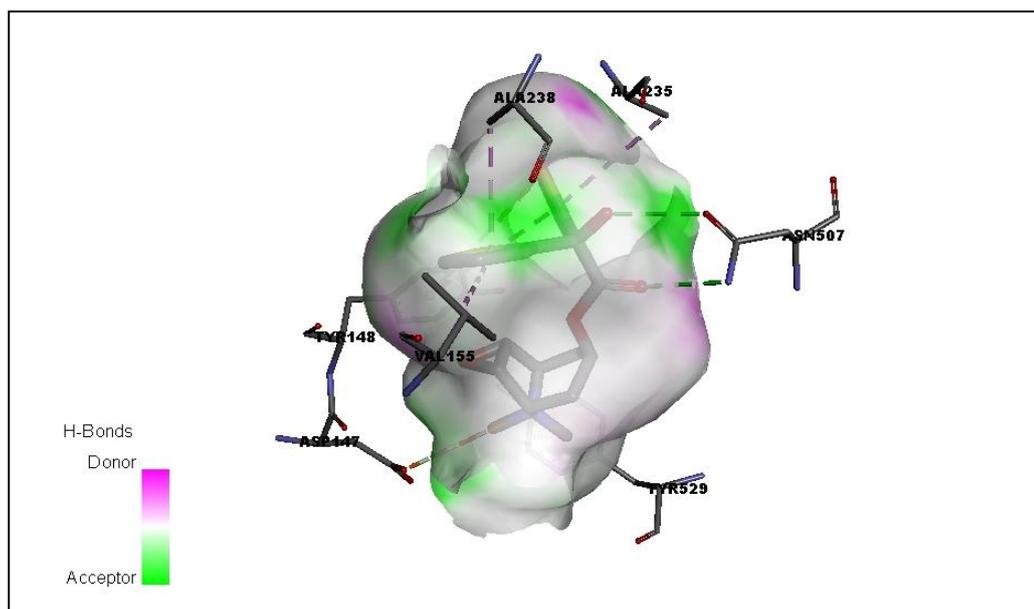
Gambar 1. Kromatogram Minyak Atsiri Jahe (*Zingiber officinale*)

Penambatan molekul yaitu penelitian dengan metode komputasi yang bertujuan untuk mendeteksi interaksi suatu ligan dengan suatu reseptor. Hasil dari penambatan molekul ini adalah berupa skor penambatan dan hasil visualisasi secara *virtual 3D*. Skor penambatan yang dianggap baik adalah skor yang nilainya lebih kecil, karena menggambarkan senyawa yang diuji secara penambatan molekul tersebut akan melekat dengan sangat baik dengan reseptornya dan tidak membutuhkan banyak energi untuk berikatan. Setelah didapatkan skor penambatan yang baik, dilakukan visualisasi dengan menggunakan aplikasi VMD. Aplikasi VMD akan

3D. Aplikasi VMD juga dapat digunakan untuk mendeteksi bentuk ikatan dan jarak dari struktur yang diuji dengan reseptornya. Langkah selanjutnya yaitu dilakukan *molecular docking* menggunakan aplikasi AutoDock. Setelah didapatkan skor penambatan, kemudian akan dilakukan visualisasi dengan menggunakan aplikasi *DS Visualizer*. *DS Visualizer* merupakan sebuah aplikasi penampil gratis yang digunakan untuk visualisasi hasil dari penambatan molekuler. Hal ini dirancang agar memberikan suasana interaktif untuk melihat dan mengedit struktur molekul, sekuen, data refleksi X-ray dan data lainnya. Aplikasi ini dapat dioperasikan dalam sistem operasi *Windows* dan *Linux*.

Dari hasil visualisasi dengan aplikasi DS *Visualizer*, skor *docking* ligan asli dari reseptor Asetilkolin Muskarinik (ACh M₃) yg paling baik yaitu sebesar -9,1 dengan nilai RMSD 0,913 (<2.00Å) yang terletak pada konformasi ke 2. Pada hasil visualisasi menunjukkan bahwa ligan asli mengikat pada beberapa residu dari protein target (Gambar 2). Minyak atsiri jahe diduga memiliki aktivitas sebagai antagonis reseptor ACh M₃, sehingga penelitian ini

asetilkolin. Minyak atsiri jahe dilarutkan dalam dimetil sufoksida (DMSO), sehingga penelitian ini memerlukan uji pelarut untuk menjamin bahwa pengaruh minyak atsiri jahe terhadap kontraksi otot polos ileum hanya disebabkan oleh minyak atsiri jahe saja. Sebagai uji pendahuluan dilakukan uji pengaruh DMSO terhadap kontraksi otot polos ileum yang diinduksi oleh asetilkolin. Jumlah DMSO yang digunakan adalah sebanyak 100 µL yang



Gambar 2. Posisi *Native Ligand* ketika terikat ke reseptor ACh M₃

ditujukan untuk mengamati pengaruh minyak atsiri jahe dosis 1 ppm dan 1,25 ppm (*part per million*) terhadap kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi yang diinduksi oleh

disesuaikan dengan volume maksimal pemberian minyak atsiri jahe ke dalam *organbath*.

Reseptor ACh M₃ diketahui berperan dalam mekanisme kontraksi

otot polos di ileum manusia dan marmut. Reseptor ini banyak ditemukan pada ileum marmut. Oleh karena itu tahapan penelitian selanjutnya adalah mempelajari pengaruh jahe terhadap reseptor ACh M₃.

Dari hasil penelitian diketahui bahwa minyak atsiri jahe (kadar 1 ppm dan 1,25 ppm) mampu menggeser kurva hubungan konsentrasi agonis dengan % respon kontraksi ke kanan. Pergeseran kurva ini bersifat tidak menurunkan efek maksimum (E_{max}). Respon kontraksi otot polos ileum terisolasi 100% masih dapat tercapai pada pemberian asetilkolin sebesar 2×10^{-2} M. Pada perlakuan minyak atsiri jahe 1,25 ppm, terjadi pergeseran kurva ke kanan apabila dibandingkan dengan kurva seri kadar (kontrol asetilkolin), respon kontraksi belum terlihat sampai pada pemberian asetilkolin kadar sebesar 2×10^{-6} M. Hal yang berbeda dengan perlakuan jahe 1 ppm, kurva hubungan logaritma menunjukkan sedikit pergeseran ke kiri apabila dibandingkan dengan perlakuan jahe 1,25 ppm.

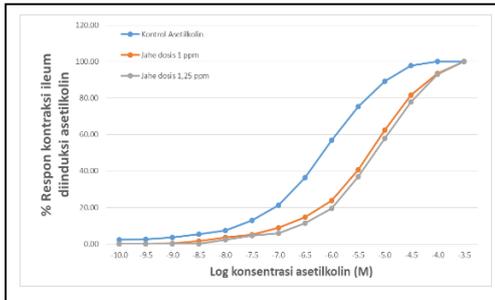
Apabila dibandingkan skor *docking*nya dengan atropin sebagai

senyawa pembanding, ternyata ikatan *zingiberene* dengan reseptor ACh M₃ bersifat lebih kuat (skor *zingiberene*: -8,0). Skor *docking* dari atropin adalah -6,3, sehingga diprediksi ikatan *zingiberene* ke reseptor ACh M₃ bersifat lebih kuat dibanding ikatan dari senyawa pembanding tersebut ke reseptor ACh M₃.

Dari uji *in silico* dan *in vitro* yang telah dilakukan dapat dibandingkan hasilnya bahwa minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) diduga berperan sebagai agen anti-emetik. Pada uji *in silico* yaitu *docking* minyak atsiri Jahe (*Zingiber officinale*) dengan senyawa *marker zingiberene* yang diperoleh dari hasil analisis kandungan dengan metode GC-MS ke reseptor asetilkolin muskarinik (ACh M₃) memiliki skor *docking* sebesar -8,0 dengan nilai RMSD 1,048 (<2,00Å) dan dibandingkan dengan *docking* ligan asli dari reseptor ACh M₃ (tiotropium) yaitu senyawa *marker zingiberene* (senyawa uji) mengikat residu yang sama dengan tiotropium (*native ligand*) yaitu *tyrosine* ke 529. Begitu pula pada uji *in vitro*, hal ini dibuktikan dengan adanya pergeseran % respon kontraksi otot polos ileum

[NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH]

marmut ke arah kanan, maka dapat dikatakan bahwa pada minyak atsiri Jahe memiliki aktivitas antagonisme pada reseptor asetilkolin muskarinik. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Kurva hubungan logaritma konsentrasi asetilkolin (M)

KESIMPULAN

1. Komponen utama senyawa kimia yang terdapat pada minyak atsiri jahe (*Zingiber officinale*) adalah senyawa *zingiberene* yang memiliki luas area paling besar yaitu sebesar 25358805 yang terdapat pada *peak* nomor 14 dengan waktu retensi (menit) 36.317. *Zingiberene* adalah senyawa paling utama dalam minyak atsiri jahe.
2. Berdasarkan uji *in silico*, senyawa *marker* minyak atsiri jahe (skor *docking zingiberene*: -8,0) diketahui dapat terikat pada reseptor asetilkolin muskarinik 3 dan ikatannya lebih kuat dibanding senyawa pembandingnya (skor *docking* Atropin: -6,3), namun ikatannya lebih lemah dibanding *native ligannya* (skor *docking* tiotropium: -9,1).

3. Minyak atsiri jahe memiliki aktivitas antagonis terhadap kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi pada reseptor asetilkolin muskarinik 3.

DAFTAR PUSTAKA

Achmad. S. A. 1989. *Analisis Metabolit Sekunder*. UGM Press. Yogyakarta.

Andrian P. W. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale*) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Postprandial pada Tikus Diabetes. FK Universitas Lampung. Lampung.

Ali, B.H., G. Blunden, M. O. Tanira dan A. Nemmar. 2008. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*. 46: 409-420.

Chandra Prakash, MD, MRCP, Washington University, St. Louis, MO - Published June 2005.

Departemen Kesehatan RI. (2009). *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta.

Douglas, F. (2015). GC/MS analysis. *Scientific Testimony, an Online Journal*.

Groneberg, D.A., Grosse-Siestrup, C., Fischer, A. 2002. In Vitro Models to Study Hepatotoxicity. *TOXICOLOGIC PATHOLOGY*. 30 (3): 394-399.

[NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH]

- Hites. Ronald. *Gas Chromatography Mass Spectrometry*. School of Public and Environmental Affairs and Departement of Chemstry. Indiana Universitas.
- Ikawati, Z., (2006), *Pengantar Farmakologi Molekuler*, Gadjah Mada University, Press, Yogyakarta, 69-71.
- Japan Electron Optics Laboratory (JEOL). (2006). *Mass Spectrometers: a short explanation fot the absolute novice*. USA.
- Jay, Than Hoon dan Kirana, Raharja. 2002. *Obat-obat penting*. Gramedia Jakarta.
- Katzung. 1989. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 3*. Jakarta. EGC.
- Kenakin, T., *et al*, 1997, *Molecular Pharmacology: a Short Course*, Blackwell Scientific Publication, New York, 171-181.
- Kroemer, R.T., (2007). Structure-Based Drug Design: Docking and Scoring. *Current Protein and Peptide Science*, 8, 312-328.
- Kupiec, T. (2004). Quality-control analytical methods: Gas Chromatography. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 8 (4): 305-309.
- Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A. dan Bieger, D., 2000, *Color Atlas of Pharmacology*, Second Edition., Thieme, New York.
- Malagelada J-R, Malagelada C. Nausea and vomiting. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010: chap 14.
- Manju, V. dan N. Nalini. 2005. Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post initiation stages of 1, 2 dimethyl hydrazine-induced colon cancer. *Clin Chim Acta*. 358: 60-67.
- Masuda, T., A. Jitoe dan T.J. Mabry. 1995. Isolation and structure determination of cassumunarin A, B, C: new anti-inflammatory antioxidants from a tropical ginger, *Zingible cassumunar*. *J Am Oil Chem Soc*. 72: 1053-1057.
- Mcquaid K. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap 134.
- Mutschler, E., 1991. *Dinamika Obat*, edisi 5. Bandung: Penerbit ITB.
- Nemat A. Z. Yassin., El-Sayed M. ElRokh., Siham M. A. El-Shenawy and Bassant M. M. Ibrahim. (2012). the study of the antispasmodic effect of Ginger (*Zingiber officinale*) in vitro. Egypt.
- Norgan, A.P., Coffman, P.K., Kocher, J.A., Katzmann, D.J., Sosa, C.P. (2011). Multilevel Parallelization of AutoDock 4.2. *Journal of Cheminformatics*.

[NASKAH PUBLIKASI KARYA TULIS ILMIAH]

- Offermanns, S. dan Rosenthal. W., 2008, *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York.
- Petrucci, R.H., 1987. *Kimia Dasar - Prinsip dan Terapan Modern*, 4th Ed, 1. Erlangga, Bogor.
- Purnomo, H., 2013. *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Rizvi, S.M.D., Shakil, S., Haneef, M. (2013). A Simple Click by Click Protocol to Perform Docking: Autodock 4.2 Made Easy for *Non-Bioinformaticians*. *EXCLI Journal*. 12: 831-857.
- Ryan F. Porter, MD, and C. Prakash Gyawali, MD, MRCP, FACG, Washington University, St. Louis, MO - Updated January 2010.
- Schneider, G., Bohm, H. (2002). Virtual Screening and Fast Automated Docking Methods: Combinatorial Chemistry. *Drug Discov Today*. 7: 64-70.
- Sousa, S.F., Fernandes, P.A., Ramos, M.J. (2006). Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Willey InterScience*. 65: 15-26.
- Stoilova, I, A. Krastanov, A. Stoyanova, P. Denev dan S. Gargova. 2007. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*.102: 764–770.
- Sukandar, E. Y dkk. 2008. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFILinn.
- Teodoro, M.L., Phillips Jr, G.N., Kaviraki, L.E. (2001). *Molecular Docking: A Problem with Thousand of Degrees of Freedom*.
- Vyas, V., Jain, A., Jain, A., Gupta, A., 2008. *Virtual Screening: A Fast Tool for Drug Design*. *Sci Pharm*.
- Wang, W.H. dan Z.M. Wang. 2005. *Studies of commonly used traditional medicine-ginger*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 30:1569–1573.