



**UJI POTENSI RIMPANG *Zingiber officinale* var.
amarum SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA
OSTEOARTHRITIS MELALUI JALUR COX-2 DAN
5- LOX SECARA *MOLECULAR DOCKING*
SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Shafa Salsabila Rosa

21901101010

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**



**UJI POTENSI RIMPANG *Zingiber officinale* var.
amarum SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA
OSTEOARTHRITIS MELALUI JALUR COX-2 DAN
5- LOX SECARA *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana**



Oleh:

Shafa Salsabila Rosa

2901101010

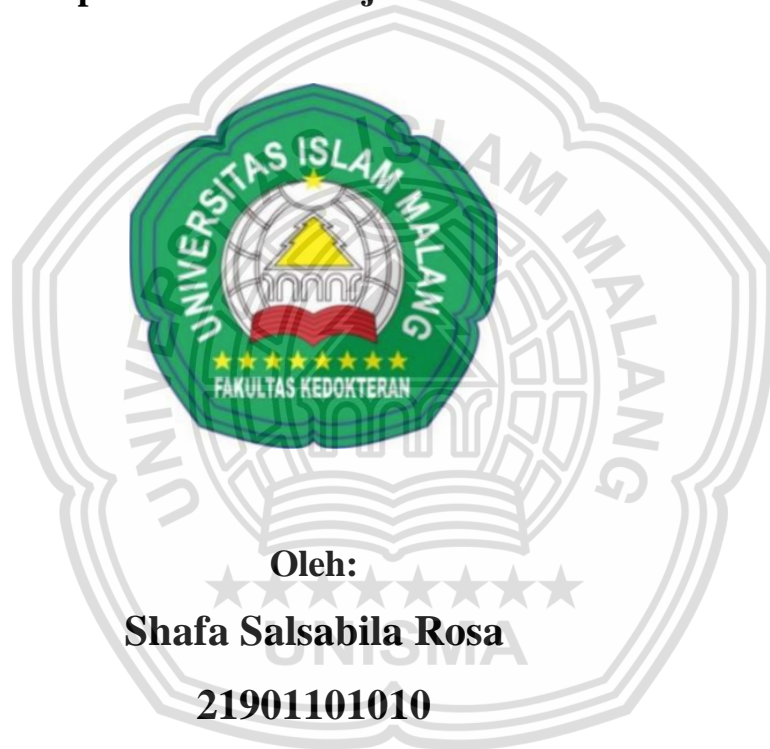
**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2023

**UJI POTENSI RIMPANG *Zingiber officinale* var. *amarum*
SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTHRITIS
MELALUI JALUR COX-2 DAN
5- LOX SECARA *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Shafa Salsabila Rosa

21901101010

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**

RINGKASAN

Shafa Salsabila Rosa. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang. Uji Potensi Rimpang *Zingiber officinale* var. amarum sebagai Antiinflamasi pada Osteoarthritis melalui Jalur COX-2 dan 5-LOX secara *Molecular Docking*. **Pembimbing 1:** dr. Hj. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D. **Pembimbing 2:** Denis Mery Mirza, M.Farm

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis pada sendi yang memiliki tanda-tanda diantaranya degradasi kartilago artikular, osteofit, dan peradangan kronis sinovial. Reaksi inflamasi pada OA terjadi melalui jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan 5-lipooksigenase (5-LOX) yang mengakibatkan rasa nyeri hingga terjadi penurunan fungsional. Terapi OA yang paling umum digunakan saat ini yaitu pemberian OAINS untuk manajemen nyeri. Namun, penggunaan jangka panjang OAINS dapat menyebabkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal dan ginjal. Oleh karena itu, perlu adanya inovasi terapi OA. FAO melaporkan Indonesia menduduki peringkat keempat penghasil rempah terbanyak di dunia. Salah satunya yaitu *Zingiber officinale* var. amarum memiliki minyak atsiri yang tinggi. Minyak atsiri mengandung senyawa aktif seperti *gingerol*, *shogaol*, *zingerone* dapat berpotensi sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan memprediksi senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. amarum sebagai antiinflamasi baru pada OA melalui penghambatan jalur COX-2 dan 5-LOX.

Metode: Penelitian ini menggunakan dua puluh ligan uji dari senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. amarum yang dilakukan penambatan terhadap dua protein yaitu 5IKR (*The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2*) dan 6N2W (*The structure of Stable-5-Lipoxygenase bound to NDGA*) menggunakan aplikasi PyRX 0.8 kemudian hasilnya divisualisasikan dengan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020.

Hasil dan Pembahasan: Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa dari dua puluh senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. amarum, senyawa *1-dehydro-[6]-gingerdione*, *6-dehydroshogaol*, *6-gingerdiol*, *6-paradol*, *6-shogaol*, *10-gingerol*, *farnesol*, *gingerdiol*, *gingerdione* dapat berinteraksi terhadap sisi aktif 5IKR melalui ikatan hidrogen Tyr-385 dan Ser-530. Hal ini menyatakan bahwa senyawa tersebut diprediksi memiliki aktivitas dapat menghambat COX-2 serta senyawa *6-shogaol*, *gingerdione*, dan *perillene* teridentifikasi memiliki interaksi terhadap 6N2W melalui ikatan hidrogen His-600 yang menandakan senyawa tersebut diprediksi dapat menghambat 5-LOX. Semua senyawa terpilih tersebut telah memenuhi standar kelayakan obat oral menggunakan parameter hukum lima Lipinski.

Kesimpulan: : Interaksi yang terjadi dari kompleks senyawa aktif *Z. officinale* var. amarum terhadap protein 5IKR dan 6N2W diprediksi dapat memberikan efek penghambatan terhadap jalur COX-2 dan 5-LOX. Senyawa aktif terpilih melalui analisa sifat fisikokimia layak digunakan sebagai obat oral.

Kata Kunci: 5-LOX, antiinflamasi, COX-2, *molecular docking*, osteoarthritis, *Z. officinale* var. amarum

SUMMARY

Shafa Salsabila Rosa. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang. Potential Test of *Zingiber officinale* var. amarum as Antiinflammation in Osteoarthritis through the COX-2 and 5-LOX Pathways by Molecular Docking. **Supervisor 1:** dr. Hj. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D. **Supervisor 2:** Denis Mery Mirza, M.Farm.

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease of the joints that has signs including articular cartilage degradation, osteophytes, and chronic synovial inflammation. The inflammatory reaction in OA occurs through the cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) pathways which results in pain and functional decline. The most commonly used therapy for OA today is the administration of NSAIDs for pain management. However, long-term use of NSAIDs can cause adverse such as gastrointestinal and renal disorders. Therefore, there is a need for innovation in OA therapy. FAO reports that Indonesia is the fourth largest producer of spices in the world. One of them, *Zingiber officinale* var. amarum, has high essential oil. Essential oil contains active compounds such as gingerol, shogaol, zingerone which can potentially act as anti-inflammatory. This study aims to predict active compounds from *Z. officinale* var. amarum rhizome as a new antiinflammatory drug in OA through inhibition of COX-2 and 5-LOX pathways.

Method: This study used twenty test ligands from the active compounds of *Z. officinale* var. amarum tethered to two proteins, namely 5IKR (The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2) and 6N2W (The structure of Stable-5-Lipoxygenase bound to NDGA) using the PyRX 0.8 application then the results were visualized with the BIOVIA discovery studio 2020 application.

Results and Discussion: This study found that of the twenty active compounds in the rhizome of *Z. officinale* var. amarum, compounds 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-dehydroshogaol, 6-gingerdiol, 6-paradol, 6-shogaol, 10-gingerol, farnesol, gingerdiol, gingerdione can interact with the active site of 5IKR through Tyr-385 and Ser-530 hydrogen bonds. This stated that the compound was predicted to have activity to inhibit COX-2 and the compounds 6-shogaol, gingerdione, and perillene were identified to have an interaction with 6N2W through the His-600 hydrogen bond which indicated that these compounds were predicted to be able to inhibit 5-LOX. All the selected compounds have met the oral drug eligibility standards using Lipinski's law of five parameters.

Conclusion: The interactions that occur from the complex of active compounds *Z. officinale* var. amarum on the 5IKR and 6N2W proteins is predicted to have an inhibitory effect on the COX-2 and 5-LOX pathways. The active compounds selected through analysis of physicochemical properties are suitable for use as oral drugs.

Keywords: 5-LOX, antiinflammatory, COX-2, molecular docking, osteoarthritis, *Z. officinale* var. amarum

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis pada sendi yang memiliki karakteristik degradasi kaitilago artikular, pembentukan osteofit, dan peradangan sinovial (He *et al.*, 2020). OA menjadi salah satu penyakit sendi yang paling sering menyebabkan penurunan fungsional hingga terjadi disabilitas jangka panjang (Pereira, *et al.*, 2015). Secara epidemiologi menurut data dari Riskesdas 2018 prevalensi OA di Indonesia yaitu 7,30%, dimana kasus tertinggi terjadi pada golongan usia >75 tahun sebanyak 18,95% (Kemenkes RI, 2018).

OA dapat terjadi akibat multifaktorial utamanya usia, trauma sendi, dan obesitas (Sokolove & Lepus, 2013). Berbagai faktor risiko tersebut dapat menyebabkan kerusakan kondrosit. Hal tersebut dapat memicu terjadinya proses inflamasi melalui jalur asam arakidonat (AA). AA akan dimetabolisme menjadi dua eikosanoid yaitu *cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase* (LOX). Pada jalur COX, AA dimetabolisme menjadi COX-1 dan COX-2. Proses patofisiologis pada OA, COX-2 dimetabolisme lebih lanjut menjadi beberapa prostanooid yaitu Prostaglandin I₂ (PGI₂), Tromboksan A₂ (TXA₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin F_{2a} (PGF_{2a}). Prostanoid-prostanoid ini berperan dalam timbulnya rasa nyeri (Iadecola & Gorelick, 2005). Sedangkan pada jalur LOX, AA dimetabolisme menjadi 5-LOX yang akan menghasilkan leukotrien B₄ (LTB₄)

yaitu mediator inflamasi utama yang terlibat pada OA (Sokolove & Lepus, 2013). Oleh karena itu, enzim COX-2 dan 5-LOX berperan penting dalam proses inflamasi pada OA.

Tujuan utama terapi OA adalah untuk meminimalisir rasa nyeri dan penurunan fungsi (Sen, R & Hurley, 2023). Terapi yang sering digunakan pada OA adalah dengan memberikan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) (Sen, R & Hurley, 2023). Namun cara kerja obat tersebut hanya menghambat COX-1 dan COX-2. Dimana COX-1 berkontribusi dalam proses fisiologi yaitu melindungi mukosa gastrointestinal, pankreas, dan ginjal (Suleyman, *et al.*, 2007). Sehingga penggunaan OAINS dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping berupa gangguan pada organ tersebut (Wongmkpanich *et al.*, 2018). Maka perlu adanya terapi dengan target penghambatan ganda yaitu pada COX-2 dan 5-LOX secara selektif dengan menggunakan tanaman berkhasiat untuk terapi pada OA (Sandy & Susilawati, 2021).

Tanaman berkhasiat utamanya rempah banyak ditemukan di Indonesia. Menurut riset dari *Food and Agriculture Organization* (FAO) 2016, Indonesia menduduki posisi keempat sebagai negara penghasil rempah-rempah terbesar di dunia dengan jumlah total produksi 113.649 ton. Tanaman rempah yang banyak dimanfaatkan masyarakat Indonesia adalah rimpang jahe yang tergolong dalam suku *Zingiberaceae*. Rimpang jahe emprit yang memiliki nama latin *Zingiber officinale* var. *amarnum* merupakan salah satu jenis jahe yang tersebar di Indonesia. Hasil penelitian terhadap *Z. officinale* var. *amarnum* menunjukkan rimpangnya banyak mengandung minyak atsiri dibandingkan

dengan jahe gajah (*Z. officinale* var. *officinarum*) sehingga membuat aroma dari *Z. officinale* var. *amann* lebih menyengat. Minyak atsiri mengandung senyawa aktif seperti *gingerol*, *shogaol*, *zingerone* dapat berpotensi sebagai antiinflamasi (Altasya & Parapasan, 2020). *Gingerol* dan *shogaol* merupakan senyawa aktif utama pada rimpang *Z. officinale* var. *amann* yang terdeteksi tidak menghambat COX-1 (Breemen, *et al.*, 2011).

Untuk mengetahui senyawa aktif mana yang paling poten sebagai antiinflamasi pada jalur COX-2 dan 5-LOX pada rimpang *Z. officinale* var. *amann* kami menggunakan penelitian *in silico* dengan metode *molecular docking* karena sebagai langkah penelitian awal dalam penemuan obat sebelum dilanjutkan ke penelitian *in vitro* dan *in vivo* (Alnberg, 2013). Penelitian ini berusaha mengamati senyawa aktif dan obat sebagai ligan yang membentuk kompleks sesuai dengan protein. Kompleks ini berperan dalam menghambat dari fungsi biologisnya (Roy, *et al.*, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amann* memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap COX-2 secara *molecular docking*?
2. Apakah senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amann* memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap 5-LOX secara *molecular docking*?
3. Apakah senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. *amann* memenuhi sifat fisikokimia sebagai obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa aktif pada rimpang *Z. officinale* var. *amann* memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap COX-2 secara *molecular docking*.

2. Mengetahui senyawa aktif pada rimpang *Z. officinale* var. amannn memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi terhadap 5-LOX secara *molecular docking*.
3. Mengetahui sifat fisikokimia pada senyawa tanaman *Z. officinale* var. amarum sebagai obat.

1.4 Manfaat

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori potensi senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. amarnm sebagai antiinflamasi pada OA melalui metode *molecular docking* berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein 5IKR dan 6N2W dalam menghambat jalur COX-2 dan 5-LOX.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat memperoleh senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. amarum yang dapat berpotensi sebagai antiinflamsi pada OA sehingga dapat dilanjutkan ke penelitian yang lebih lanjut yaitu secara *in vitro* dan *in vivo* sebagai dasar penemuan calon obat herbal antiinflamasi pada OA.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan analisa data simulasi *docking* dari senyawa rimpang *Z. officinale* var. *amarum* terhadap protein 5IKR dan 6N2W yaitu:

1. Senyawa 1-*dehydro-[6]-gingerdione*, 6-*dehydroshogaol*, 6-*gingerdiol*, 6-*paradol*, 6-*shogaol*, 10-*gingerol*, *farnesol*, *gingerdiol*, *gingerdione* yang terkandung pada rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dapat berinteraksi terhadap sisi aktif protein 5IKR. Senyawa tersebut memiliki kesamaan residu asam amino sebesar 44,44%-55,55%, sehingga diprediksi dapat menghambat jalur COX-2
2. Senyawa 6-*shogaol*, *gingerdione*, dan *perillene* diprediksi dapat menghambat 5-LOX saat membentuk ikatan ligan reseptor terhadap 6N2W. *gingerdione* dinilai memiliki potensi paling baik diantara senyawa uji lain karena memiliki kemiripan aktivitas dengan kontrolnya sebesar 83,33%.
3. Berdasarkan analisa sifat fisikokimia menggunakan hukum lima Lipinski, senyawa terpilih rimpang *Z. officinale* var. *amarum* diidentifikasi layak sebagai obat oral.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil dari penelitian ini penulis menyarankan untuk dilakukan penelitian *molecular docking* senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* terhadap protein COX-1. Kemudian dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vivo* mengenai potensi senyawa *gingerdione* dan 6-*shogaol* yang terkandung dalam rimpang *Z. officinale* var. *amarum* sebagai antiinflamasi baru pada OA.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, A. U. (2011). An overview of inflammation: Mechanism and consequences. *Frontiers of Biology in China*. 6(4), pp. 274–281.
- Allen, K. D., Thoma, L. M., Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 30(2), pp. 184–195.
- Amberg, A. (2013). *In Silico Methods*. In: Vogel, H.G., Maas, J., Hock, F.J., Mayer, D. (eds) *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Artasya, R. and Parapasan, S. A. (2020). Jahe Sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2(3), pp. 309–316.
- Aryanta, I. W. R. (2019). Manfaat Jahe Untuk Kesehatan. *Widya Kesehatan*. 1(2), pp. 39–43.
- Aster, K. A. (2013). *Robbins Basic Pathology*. 9th edn, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 9th edn. Canada: Elsevier Saunders.
- Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*. 21(1), pp. 16–21.
- Breemen, R. B. van, Tao, Y., Li, W. (2011). Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*) Richard. *Bone*. 23(1), pp. 1–7.
- Briggs, A. M., Cross, M. J., Hoy, D. G., Sánchez-Riera, L., Blyth, F. M., Woolf, A. D., March, L. (2016). Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *Gerontologist*. 56, pp. S243–S255.

- Castro-Alvarez, A., Costa, A. M. and Vilarrasa, J. (2017). The Performance of several docking programs at reproducing protein-macrolide-like crystal structures. *Molecules*. 22(1).
- Chagas, C. M., Moss, S. and Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. 549(1–2), pp. 133–149.
- Chan, K. K. W. and Wu, R. W. K. (2012). Symptoms , Signs and Quality of Life (QoL) in Osteoarthritis (OA). *The Hong Kong Institute of Musculoskeletal Medicine (HKIMM)*.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 9(6), pp. 7204–7218.
- Cui Jiahua and Jia Jinping. (2021). Natural COX-2 Inhibitors as Promising Anti-inflammatory Agents: An Update. *Current Medicinal Chemistry*. 28(18) .
- Dianasari, D., Puspitasari, E., Ningsih, Indah Y., Triatmoko, B., Nasititi, Fa., Ken. (2020). Potensi Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksinya Dari Tiga Varietas Jahe Sebagai Agen Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 17(1), pp. 9–16.
- Dugasani, S., Pichika, M. R., Nadarajah, V. D., Balijepalli, M. K., Tandra, S., Korlakunta, J. N. (2010). Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of Ethnopharmacology*. 127(2), pp. 515–520.

- Ekins, S., Mestres, J., Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*. 152(1), pp. 9–20.
- Fathiah, F. (2022). Identifikasi Tanaman Jahe (*Zingiber officinale*) Berdasarkan Morfologi. *Agrifor*. 21(2), p. 341.
- Frimayanti, N., Lukman, A., Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*. 6(1), pp. 54–62.
- Gadnayak, A., Dehury, B., Nayak, A., Jena, S., Sahoo, A., Panda, Pratap C., Ray, A., Nayak, S. (2022). Mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by active principles derived from essential oils of *Curcuma* species: Molecular docking, ADMET analysis and molecular dynamic simulation study. *PLoS ONE*. pp. 1–16.
- Gandhi, J., Khera, L., Gaur, N., Paul, C., Kaul, R. (2017). Role of modulator of inflammation cyclooxygenase-2 in gammaherpesvirus mediated tumorigenesis. *Frontiers in Microbiology*. pp. 1–12.
- Gilbert, N. C., Gerstmeier, J., Schexnaydre, E. E., Börner, F., Garscha, U., Neau, D. B., Werz, O., Newcomer, M. E. (2020). Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products. *Nature Chemical Biology*. 16(7), pp. 783–790.
- Goldring, M. B. and Otero, M. (2011). Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 23(5), pp. 471–478.
- Hapsah, Hasanah, Y. and Julianti, E. (2010). *Budidaya dan Teknologi Pasca Panen Jahe*. USU Press. Medan.

- Haq, I., Murphy, E., Dacre, J. (2003). Osteoarthritis. *Postgraduate Medical Journal*. 79, pp. 377–383.
- He, Yuchen., Li, Zhong., Alexander, Peter G, Ocasio-nieves, Brian D. (2020). Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *MDPI*. 9(194).
- Honório, K. M., Moda, T. L. and Andricopulo, A. D. (2013). Pharmacokinetic Properties and In Silico ADME Modeling in Drug Discovery. *Medicinal Chemistry*. 9(2), pp. 163–176.
- Huether, Sue E., Mccance, Kathryn L., Brashers, Valentina L., Clinical Scholar, W., Rote, Neal S. (2017). *Understanding Pathophysiology*. sixth. United States of America: Elsevier.
- Iadecola, C. and Gorelick, P. B. (2005). The janus face of cyclooxygenase-2 in ischemic stroke: Shifting toward downstream targets. *Stroke*, 36(2), pp. 182–185.
- Kemenkes RI (2018). Laporan Riskesdas 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. pp. 154–165.
- Li, P., Oh, Da Y., Bandyopadhyay, G., Lagakos, William S., Talukdar, S., Osborn, O., Johnson, A., Chung, H., Maris, M., Ofrecio, Jachelle M., Taguchi, S., Lu, M., Olefsky, Jerrold M. (2015). LTB4 causes macrophage-mediated inflammation and directly induces insulin resistance in obesity HHS Public Access. *Nat Med*. 21(3), pp. 239–247.
- Lim, Elaine Wei T., Leach, Steven T., Lemberg, Daniel A., Day, Andrew S. (2016). A Brief Overview of Nutrient Anti-Inflammatory Molecules and their In

Vitro and In Vivo Activity. *Journal of Nutritional Medicine and Diet Care*. 2(2).

Lipinski, Christopher A., Lombardo, F., Dominy, Beryl W., Feeney, Paul J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 46(SUPPL.), pp. 3–26.

Malan, S. F., Chetty, D. J., Du Plessis, J. (2002). Physicochemical properties of drugs and membrane permeability. *South African Journal of Science*. 98(7–8), pp. 385–391.

Manda, G., Rojo, Ana I., Martínez-Klimova, E., Pedraza-Chaverri, J., Cuadrado, A. (2020). Nordihydroguaiaretic Acid: From Herbal Medicine to Clinical Development for Cancer and Chronic Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. pp. 1–21.

Mao, Qian Q., Xu, Xiao Y., Cao, Shi Y., Gan, Ren Y., Corke, H., Beta, T., Li, Hua Bin. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale roscoe*). *Foods*, 8(6), pp. 1–21.

Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., Agil, M. (2020). Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(1), pp. 242–247.

Newton, K. and Dixit, V. M. (2012). Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 4(3).

Ningrat, A. W. S. (2022). Docking Molekuler Senyawa Brazilein Herba *Caesalpinia sappan* Lignum Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Inha Sebagai

- Antituberkulosis. *Indonesian Health Journal (INHEALTH)*. 1(1), pp. 29–34.
- Noori, H. R. and Spanagel, R. (2013). In silico pharmacology: drug design and discovery's gate to the future. *In Silico Pharmacology*. 1(1), pp. 1–2.
- Nursamsiar, Mangande, Maya M., Awaluddin, A., Nur, Syamsu. (2020). In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 7(1), pp. 29–37.
- Orlando, B. J. and Malkowski, M. G. (2016). Substrate-selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives Is Dependent on Peroxide Tone. *Journal of Biological Chemistry*. 291(29), pp. 15069–15081.
- Pereira, D., Ramos, E., Branco, J. (2015). Osteoarthritis. *Acta Medica Portuguesa*. 28(1), pp. 99–106.
- Pratama, A. B., Herowati, R. and Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*. 17(2), p. 233.
- Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skrining Virtual Dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (Cdk 4). *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*. 16(1), p. 21.
- Ricciotti, E. and Fitzgerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 31(5), pp. 986–1000.

- Rivas, F. (2010). Inflammation, Our Constant Companion. *Cell*. 140(6), pp. 755–756.
- Roy, K., Kar, S., Das, R. N. (2015). Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment, *Elsevier Inc.*
- Sandy, P. M. and Susilawati, Y. (2021). Review Artikel: Manfaat Empiris Dan Aktivitas Farmakologi Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe), Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Dan Kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Farmaka*. 19(2), pp. 36–47.
- Santoso, B., Hanwar, D. and Suhendi, A. (2015). Prediksi 3D-Molekular Aktivitas Turunan Senyawa Polihidroksi Zerumbon Terhadap Glikogen Sintase Kinase-3 Beta ($Gsk-3\beta$) Menggunakan Dock6. *The 2nd University Research Coloquium*. pp. 1–7.
- Sasono, B., Rantam, F. A., Suroto, H., Notobroto, H. B., Am, A. (2019). The effect of estrogen on type 2 collagen levels in the joint cartilage of post-menopausal murine subjects. *Journal of Hard Tissue Biology*. 28(3), pp. 245–250.
- Sen R and Hurley JA. (2023). Osteoarthritis. *Treasure Island (FL): StatPearls*.
- Shofi, M. (2021). Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico Analysis. *Jurnal Sintesis*. 2(2), pp. 74–88.
- Sokolove, J. and Lepus, C. M. (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 5(2), pp. 77–94.

- Süleyman, H. B., Demircan, Y., Karagöz. (2007). Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Reports*. 59(3), pp. 247–258.
- Sun, Q., Zhang, Y., Ding, Y., Xie, W., Li, H., Li, S., Li, Y., Cai, M. (2022). Inhibition of PGE2 in Subchondral Bone Attenuates Osteoarthritis. *Cells*. 11(17).
- Swastini, N. P., Ismunandar, H., Wintoko, R., Hadibrata, E., Nuraisa Djausal, A., (2022). Faktor Resiko Osteoarthritis. *Medula*. pp. 49.
- Tanaka, K., Arita, M., Sakurai, H., Ono, N., Tezuka, Y. (2015). Analysis of Chemical Properties of Edible and Medicinal Ginger by Metabolomics Approach. *BioMed Research International*. 2015. pp. 7
- Velázquez-Libera, J. L., Durán-Verdugo, F., Valdés-Jiménez, A., Valdés-Jiménez, A., Núñez-Vivanco, G., Caballero, J. (2020). LigRMSD: A web server for automatic structure matching and RMSD calculations among identical and similar compounds in protein-ligand docking. *Bioinformatics*. 36(9), pp. 2912–2914.
- Wang, B., Wu, L., Chen, J., Dong, L., Chen, C., Wen, Z., Hu, J., Fleming, I., Wang, Dao W. (2021). Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Springer Nature*. 6(1).
- Widiakongko, P. D., Alisaputra, D. and Kangkamano, T. (2022). Molecular Docking Study of Active Compunds in Ginger as Inhibitor Against Covid-19. *Atlantis Press International B.V.* 211, pp. 61–68.

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., Rangaswami, J., (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and Disease*, 9(1), pp. 143–150.

Wu, M. Y., Dai, D. Q. and Yan, H. (2012). PRL-dock: Protein-ligand docking based on hydrogen bond matching and probabilistic relaxation labeling. *Proteins*. 80(9), pp. 2137–2153.

