

## AKTIVITAS ANTIINFLAMASI SENYAWA AKTIF DAUN JAWER KOTOK (*Plectranthus scutellarioides* (L.)R.Br.) MELALUI INHIBISI *Siklooksigenase-2* SECARA IN SILICO

Alya Rizqi Maharani<sup>1</sup>, Rini Madyastuti Purwono<sup>2\*</sup>, Riki Siswandi<sup>3</sup>, Dona Astari Nurkarimah<sup>2</sup>,  
Farhamzah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Sarjana Sekolah Kedokteran Hewan dan Sain Biomedis, IPB University

<sup>2</sup>Staff Sub Divisi Farmasi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Sains Biomedis, IPB University

<sup>3</sup>Staff Divisi Bedah dan Radiologi Sekolah Kedokteran Hewan dan Sains Biomedis, IPB University

<sup>4</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat

\*corresponding author email : [keyla@apps.ipb.ac.id](mailto:keyla@apps.ipb.ac.id)

### ABSTRAK

Inflamasi merupakan respon tubuh apabila ada paparan yang berbahaya dalam upaya meningkatkan imunitas. Inflamasi yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan penyakit degeneratif. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis potensi daun jawer kotok sebagai anti inflamasi. Penelitian ini menggunakan metode insilico molecular docking dengan bahan ligan uji merupakan senyawa aktif dari daun jawer kotok dan reseptor target COX-2. Hasil penelitian menunjukkan ligan uji Antosianin menunjukkan interaksi terbaik sebagai inhibitor reseptor target yang ditunjukkan dengan nilai energi afinitas terbaik dibanding ligan uji lainnya

**Kata kunci :** Jawer kotok, *Plectranthus scutellarioides* (L.)R.Br, *In silico*, COX-2, antiinflamasi

### ABSTRACT

Inflammation is the body's response to harmful stimuli, and it plays a crucial role in boosting immunity. However, if inflammation is not managed properly, it can lead to degenerative diseases. This research aims to analyze the potential of *Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br. leaves as an anti-inflammatory agent. The study employs an in silico molecular docking method, using the active compound from the plant as the test ligand and the COX-2 receptor as the target. The results indicate that the test ligand, Antosianin, shows the best interaction as an inhibitor of the target receptor, as demonstrated by its superior affinity energy value compared to the other test ligands.

**Keywords :** Jawer kotok, *Plectranthus scutellarioides* (L.)R.Br, *In silico*, COX-2, antiinflammation

### PENDAHULUAN

Inflamasi atau peradangan merupakan respon awal tubuh terhadap rangsangan berbahaya termasuk infeksi, cedera jaringan, dan stresor lainnya. Respon tubuh ini akan melibatkan proses peningkatan permeabilitas *vaskuler*, *rekrutment* sel imun, dan pelepasan mediator peradangan seperti sitokin dan kemokin (Chen *et al.* 2018). Terjadinya inflamasi pada jaringan ditandai dengan adanya kemerahan (*rubor*), panas (*kalor*), bengkak (*tumor*), nyeri (*dolor*) serta hilangnya fungsi jaringan (*functio laesa*) (Freire dan Van Dyke, 2013). Timbulnya respons inflamasi dapat dipengaruhi oleh infeksi mikroorganisme, yang mengakibatkan terbentuknya senyawa mediator inflamasi, seperti

prostaglandin (Kritas *et al.* 2020). Proses inflamasi yang tidak terkelola dengan baik dan jangka panjang dapat menyebabkan berbagai penyakit degeneratif seperti autoimun, osteoarthritis, dan kanker.

*Prostaglandin* (PG) merupakan senyawa mediator lipid yang dihasilkan dari asam arakidonat dan berperan mengatur regulasi fungsi biologis yang diperlukan untuk mempertahankan kondisi homeostasis tubuh (Salvemini *et al.* 2013). Enzim siklooksigenase (COX) merupakan enzim yang mengatalisis pembentukan prostaglandin. Enzim *siklooksigenase-2* (COX-2) merupakan enzim yang terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi (Agustina *et al.* 2015).

Osteoarthritis (OA) termasuk penyakit degeneratif yang sering terjadi pada hewan. Penyakit degeneratif merupakan penyakit yang mengiringi proses penuaan (Agusli *et al.* 2022). OA adalah peradangan pada sendi yang melibatkan tulang rawan, cairan sinovial, dan beberapa tulang. OA diakibatkan karena kerusakan pada area bantalan sendi yang diiringi dengan berkurangnya cairan sinovial sendi sehingga mengakibatkan pergesekan antar beberapa tulang dan menimbulkan rasa nyeri serta dapat menurunkan gerakan persendian (Blaney *et al.* 2006). OA dapat menyerang kucing berbagai kalangan usia, namun cukup banyak terjadi pada kalangan *senior* (11-14 tahun) sekitar 90%. Pada beberapa ras kucing seperti Persian, Siamese, Scootish Fold, dan Himalayan merupakan ras dengan resiko besar terjadinya osteoarthritis. Upaya pencegahan menjadi sangat penting pada beberapa ras ini.

Tanda klinis kucing dengan OA mengalami rasa nyeri dan kesakitan, penurunan aktivitas fisik, ketidakmampuan melompat, perubahan postur tubuh, gaya berjalan yang kaku (pincang) (Monteiro 2020). Manajemen pengobatan pada kucing penderita OA diutamakan pemberian obat *non steroid antiinflammatory drugs* (NSAID) rasa sakit seperti meloxicam tetapi pada kondisi kronik bisa diberikan gabapentin atau tramadol dan antiinflamasi. Pemberian jangka panjang ada resiko untuk terjadinya ulserasi pada lambung dan renal toxicosis (Jaffe 2023). Pengobatan osteoarthritis pada manusia sama polanya dengan hewan yaitu pemberian analgesik, antiinflamasi, dan manajemen gaya hidup.

Upaya mencari obat alternatif sebagai antiinflamasi melalui tumbuhan herbal perlu dilakukan khususnya dalam upaya pencegahan. Daun

jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides*) biasa disebut daun iler atau miana yang memiliki berbagai khasiat, salah satunya antiinflamasi. Daun jawer kotok diketahui mengandung berbagai senyawa aktif diantaranya asam rosmarinate, kuersetin, antosianin, *Hexahydro - 3H - 1 [2'-trifluoromethyl] - 6' [4''- trifluoromethylphenyl] - (HTMTMP)* dan *Coleon G* (Bauer *et al.* 2015). Menurut Moektiwardoyo (2010), secara *in vivo* ekstrak dan fraksi polar daun jawer kotok mempunyai aktivitas antiinflamasi.

Senyawa obat yang berasal dari bahan alam dapat berikatan dengan satu atau lebih reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor ini dilakukan dengan penambatan molekuler dengan menentukan konformasi ikatan dan afinitas pengikatannya. Metode penambatan molekuler merupakan metode untuk menganalisis interaksi antara senyawa kandidat obat dan target protein sehingga dapat memprediksi aktivitas atau inhibisi dari suatu enzim. Sehingga, diperlukan uji *in silico* untuk mengetahui secara spesifik senyawa aktif yang memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim *siklooksigenase-2* (Vijesh *et al.* 2013; Purwono *et al.* 2024). Penelitian ini bertujuan menganalisis mekanisme potensi daun jawer kotok sebagai antiinflamasi dan senyawa aktif yang berperannya melalui studi *insilico* yang selanjutnya dapat dimanfaatkan dalam upaya pencegahan inflamasi pada kucing.

## **Bahan dan Metode**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah file ligan dan enzim  $\alpha$ -amilase (kode PDB: 1OSE) dengan format PDB (\*.pdb) dan PDBQT (\*.pdbqt), struktur kimia *brazilin*, *protosappanin B*, *protosappanin C*, dan *sappanchalcone* sebagai ligan uji dan akarbosa sebagai ligan pembanding.

## Persiapan Protein Reseptor

Reseptor yang digunakan adalah enzim  $\alpha$ -amilase. Struktur 3D reseptor diunduh melalui *website Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB)* dan disimpan dalam format file PDB (\*.pdb). Reseptor selanjutnya dipreparasi dengan menggunakan perangkat *Discovery Studios 2016* dan *Autodock Vina Tools 1.5.6* yang kemudian file tersebut disimpan dalam format PDBQT (\*.pdbqt) (Sari *et al.*, 2020; Kamble *et al.*, 2022).

## Persiapan Ligan

Struktur 3D senyawa aktif ekstrak kayu secang yaitu antosianin, *Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-trifluoromethylphenyl]- (HTMTMP)*, *Coleon G*, *kuersetin*, dan asam rosmarinate sebagai ligan uji dan struktur obat akarbosa diperoleh dari *PubChem* kemudian disimpan dalam format SDF (\*.sdf) dan dikonversi ke dalam format file PDB menggunakan *Discovery Studios 2016* (Kamble *et al.*, 2022).

## Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi penambatan molekuler dilakukan menggunakan *Autodock Vina Tools 1.5.6* pada reseptor  $\alpha$ -amilase dengan ligan alami menggunakan spasi 1 Å. File konfigurasi (*conf*) dibuat dengan memasukkan nama reseptor, ligan, ukuran *box*, *center box*, serta mengatur jumlah energi dan jumlah mode yang digunakan. Validasi menggunakan *Command Prompt (cmd)* dengan pengulangan sebanyak 20 kali. Data hasil penambatan molekuler diperoleh file *out* dengan format file PDBQT dan log dengan format TXT (\*.txt). Data hasil penambatan molekuler dibuka menggunakan *Ligplot+* atau *PyMOL*. Validasi metode penambatan dilakukan dengan melihat nilai *Root Mean Square Deviation (RMSD)*.

Parameter penambatan molekul dikatakan valid apabila nilai RMSD < 2,0Å (Sari *et al.*, 2020).

## Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan menggunakan program *Autodock Vina Tools 1.5.6*. Koordinat *grid box* ditentukan berdasarkan koordinat ko-kristal dari file reseptor yang digunakan saat validasi. Ukuran *grid box* yang digunakan adalah x = 36,853, y = 37,773, dan z = 3,837, sementara ukuran dimensi x,y,z masing-masing 20,20,20 dengan spasi 1 Å. Proses penambatan molekuler dilakukan sesuai dengan parameter pada validasi metode penambatan molekuler. Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan *Command Prompt (cmd)* (Sari *et al.*, 2020).

## Visualisasi Interaksi Reseptor – Ligan

Visualisasi kompleks ligan uji-reseptor yang paling mendekati model interaksi ligan kontrol-reseptor menggunakan *Ligplot+* dan *PyMol*. Area penambatan divisualisasikan dengan *Ligplot+* dalam bentuk 2D serta *PyMol* dalam bentuk 3D. Area penambatan terbaik dianalisis ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan menggunakan *software Ligplot+* (Sari *et al.*, 2020).

## Analisis Energi Afinitas, Konstanta Inhibisi, Dan Ikatan Kimia

Analisis hasil penambatan molekul dapat dengan melihat energi bebas Gibbs / energi afinitas ( $\Delta G$ ), nilai konstanta inhibisi, ikatan hidrogen dan kemiripan residu asam amino dari masing-masing ligan uji. Data perubahan energi afinitas digunakan untuk menentukan konstanta inhibisi ligan (Kalontong *et al.*, 2022).

## Analisis Data

Data bioaktivitas ligan, RMSD, energi bebas Gibbs/ energi afinitas ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi, dan

kesamaan ikatan kimia dianalisis dengan metode deskriptif.

## Hasil

Dalam proses analisis interaksi molekul antara ligan uji dari ekstrak yang merupakan metabolit sekunder dan reseptor target harus stabil.

Stabilitas ligan uji yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 5 senyawa metabolite yaitu antosianin, Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''- trifluoromethylphenyl]- (HTMTMP), Coleon G, kuersetin, dan asam rosmarinate. Hasil uji stabilitas ligan uji disajikan pada Tabel 1.

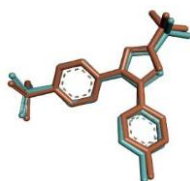
Tabel 1 Hasil analisis stabilitas celecoxib dan ligan uji dengan aturan Lipinski

Nama Ligan	BM (Da)	HBD	HBA	Log P	Refraktivitas Molar
Celecoxib	381	2	4	4,78	90,31
Antosianin	207	0	1	4,19	65,39
Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-trifluoromethylphenyl]- (HTMTMP)	416	0	3	5,47*	92,05
Coleon G	388	2	6	1,73	99,95
Kuersetin	301	4	7	1,00	70,92
Asam Rosmarinate	360	5	8	1,76	89,79

Keterangan : Berat Molekul (BM), *hydrogen bound donor* (HBD), *hydrogen bound / acceptor* (HBA). (\*) tidak memenuhi aturan Lipinski

## Validasi metode penambatan molekuler

Metode penambatan molekuler yang dilakukan pada riset ini adalah *targetted docking* dan *redocking*. Validasi perlu dilaksanakan pada awal untuk mengetahui daerah penambatan (*gridbox*). *Gridbox* yang digunakan memiliki ukuran dimensi  $x=10, y=10, z=10$  dan pusat (*center point*)  $x=77,873, y=-15,448, dan z=-7,948$  dengan spasi 1 Å. Nilai RMSD terkecil yang dihasilkan sebesar 0,3021 Å yang berarti  $< 2$  Å. Sehingga, ukuran *gridbox* tersebut dapat digunakan untuk *docking* ligan uji. Hasil validasi antara ligan ligan alami dan protein target disajikan pada gambar 1.



**Gambar 1.** Ligan alami yang diperoleh dari reseptor 3LN1 (celecoxib) (biru muda) dengan hasil *redocking* (coklat).

## Hasil penambatan molekuler

Hasil penambatan molekul dengan metode *redocking* dilakukan menggunakan program AutodockVina Tools.1.5.6 dengan menggunakan area *gridbox* hasil validasi. Hasil penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan *Command Prompt*. Parameter yang keluar hasil dari interaksi molekul antara ligan uji dan reseptor target berupa energi afinitas, konstanta inhibisi, dan ikatan kimia. Nilai energi afinitas terbaik ligan uji ditunjukkan oleh Antosianin dengan nilai sebesar -9,6 kkal/mol hampir mendekati nilai energi afinitas ligan pembanding (Celecoxib = -9,7 kkal/mol). Ligan uji kedua terbaik ditunjukkan oleh asam rosmarinate dengan nilai energi afinitas -9,3 kkal/mol. Nilai konstanta inhibisi sejalan nilai energi afinitas, semakin kecil nilai inhibisi maka semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk interaksi. Nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi ligan uji Jawer kotok dan reseptor target disajikan pada Tabel 2 dibawah ini;

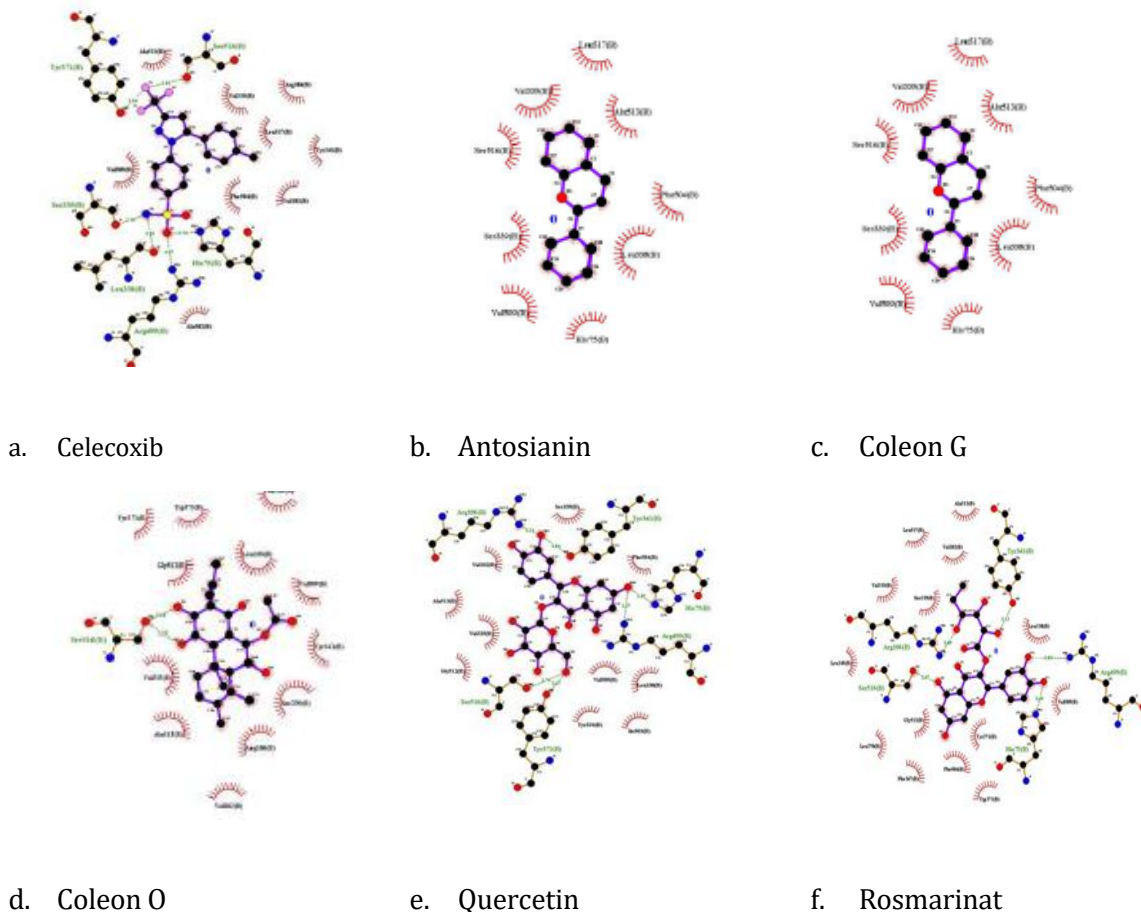
Tabel 2. Hasil interaksi molekul antara ligan uji daun jawer kotok dan reseptor target

No	Ligan	Energi Afinitas (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi ( $\mu\text{M}$ )
1	<b>Celecoxib (ligan pembanding)</b>	-9,7	<b>0,076</b>
2	Antosianin	-9,6	0,090
3	Coleon G	-6,7	12,117
4	Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4"-trifluoromethylphenyl]-	-8,0	1,347
5	Kuersetin	-8,6	0,488
6	Asam Rosmarinate	-9,3	0,149

### Visualisasi interaksi reseptor-ligan

Reseptor atau protein target *siklooksigenase* (COX-2) memiliki sisi aktif Leu 338, Arg 499, dan

Val 509. Visualisasi interaksi molekul antara ligan uji dan reseptor target dan bentuk interaksi ikatan disajikan pada gambar 2 berikut ini;



**Gambar 2.** Hasil visualisasi interaksi molekul senyawa aktif dari Jawer kotok dengan reseptor target

Visualisasi interaksi dua dimensi ini, dilakukan dengan menggunakan aplikasi ligplus yang memperlihatkan interaksi ikatan hidrogen yang ditandai dengan garis hijau. Untuk interaksi lainnya yaitu interaksi hidrofobik yang terlihat

seperti bulu mata berwarna merah. Senyawa antosianin (Gambar 1b) dan coleon G (Gambar 1d) termasuk ligan yang hanya memiliki interaksi hidrofobik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun jawa kotok mengandung berbagai senyawa aktif diantaranya ; asam rosmarinat, quercetin, antosianin, *Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-trifluoromethylphenyl]-* (HTMTMP), dan *Coleon G* (Moektiwardoyo 2010). Senyawa – senyawa tersebut dalam analisis studi *in silico* digunakan sebagai ligan uji yang merupakan senyawa kandidat obat. Salah satu seleksi ligan salah adalah dengan pemeriksaan sifat *drug likeness* menggunakan aturan *Lipinsky rules*. Aturan *Lipinsky Rule of Five* membahas lima parameter yaitu berat molekul  $\leq 500$ ,  $\log P \leq 5$ , donor ikatan hydrogen  $\leq 5$ , akseptor ikatan hydrogen  $\leq 10$ , dan refraktivitas molar 40–130) (Lipinski, 2016).

Hasil pengujian kelima ligan memenuhi aturan Lipinski kecuali nilai  $\log P$  pada *Hexahydro-3H-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-trifluoromethylphenyl]-* (HTMTMP). Hal ini tidak sesuai dengan aturan Lipinski yang seharusnya nilai  $\log P$  kurang dari 5. Ligan dengan nilai  $\log P$  lebih dari 5, bersifat lipofilik dan lebih mudah menembus lipid bilayer membran sel sehingga dapat terdistribusi ke berbagai sel dalam tubuh selain protein target sehingga dapat meningkatkan toksisitas.

Parameter kestabilan interaksi ikatan antara ligan dan reseptor ditentukan oleh nilai energi bebas Gibbs/energi afinitas ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi, dan interaksi ikatan kimia yang terbentuk. Energi bebas Gibbs/afinitas adalah nilai yang menunjukkan kemampuan ligan berikatan dengan reseptor. Semakin kecil (semakin negatif) nilai afinitas, maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi (Purwanto *et al.* 2021). Nilai

Konstanta inhibisi ( $K_i$ ) adalah daya hambat suatu senyawa terhadap aktivitas reseptornya. Semakin kecil nilai  $K_i$ , maka semakin tinggi afinitas ligan terhadap reseptor artinya efektif dalam menghambat aktivitas reseptor.

Berdasarkan nilai energi afinitas ligan uji antosianin, asam rosmarinat, dan quercetin memiliki potensi dalam menghambat enzim siklooksigenase. Hal ini didukung juga dengan nilai konstanta inhibisi yang kecil bahkan mendekati ligan pembanding celecoxib. Dan antosianin memiliki potensi tertinggi berdasarkan nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi. Analisis berdasarkan interaksi ikatan ligan dan reseptor berdasarkan visualisasi dua dimensi menunjukkan ligan uji quercetin menempati residu asam amino terbanyak yang mirip dengan celecoxib, sesuai dengan hasil riset Vyshnevskaya (2022) dan Cui & Jia (2021) yang menyatakan senyawa turunan flavonoid efektif dalam menghambat COX-2 dan sistem prostaglandin.

Dengan semakin tingginya penelitian herbal sebagai antiinflamasi sangat memberikan harapan dalam upaya pencegahan berbagai penyakit degeneratif. Beberapa herbal yang sudah diketahui berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan mekanisme molekuler seperti menghambat enzim proinflamasi yaitu siklooksigenase dan menekan pelepasan sitokin. Siklooksigenase merupakan enzim yang berperan dalam proses pembentukan prostaglandin  $G_2$  ( $PG_2$ ) dan  $PGE_2$  melalui konversi asam arakidonat. Adanya pembentukan  $PG_2$  pro inflamasi dan  $PGE_2$  memicu berbagai gejala inflamasi sehingga dengan penghambatan enzim ini dapat mengurangi gejala inflamasi dan

mencegah inflamasi yang berkepanjangan (Zhiran *et al.* 2022).

Upaya pencegahan inflamasi dengan menggunakan tanaman jawer kotok menunjukkan hasil yang baik dan aman karena reseptor target yang digunakan merupakan COX tipe 2 karena adanya ikatan dengan celecoxib. Penghambatan produksi PG2 tidak akan mengganggu peran COX-1 yang berperan dalam protektif sistem gastrointestinal. Oleh karena itu dapat dikatakan jawer kotok mempunyai mekanisme antiinflamasi spesifik sehingga relatif aman dari berbagai side efek penggunaan jangka panjang.

Berdasarkan studi *in silico* menunjukkan hasil bahwa tanaman daun jawer kotok berpotensi sebagai antiinflamasi dengan nilai energi afinitasnya yang mendekati kontrol pembanding melalui mekanisme senyawa antosianin mampu menghambat enzim siklooksigenasi. Hal ini sesuai dengan riset yang dilakukan oleh Levita (2016), menunjukkan hasil bahwa ekstrak etanol, fraksi etil asetat, dan fraksi air dari daun jawer kotok mampu menghambat enzim COX-2 (97,04%) dan COX-1(40,43%) secara *in vitro*.

## KESIMPULAN

Tanaman jawer kotok (*Plectranthus scutellarioides*) memiliki potensi sebagai antiinflamasi dengan kemampuan metabolite sekundernya antosianin dalam menghambat reseptor target COX-2. Ligan uji antosianin menunjukkan nilai energi afinitas terbaik mendekati celecoxib diikuti dengan asam rosmarinat dan kuersetin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R.I., Indrawati, D.T. & Masruhin, M.A. (2015). Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia poyantha*) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2):120-123.
- Agusli, R., Setiyanto, R. & Muchtar, L. (2022). Sistem Pakar Diagnose Dini Penyakit Osteoarthritis Menggunakan Metode Certainty Factor. *Academic Journal of Computer Science Research*. 4(2):20-28.
- Bauer, N., Vuković, R., Likić, S. & Jelaska, S. (2015). Potential of Different *Coleus blumei* Tissues for Rosmarinic Acid Production. *Journal Food Technology and Biotechnology*, 53(1):3–10.
- Blaney Davidson, E. N., Vitters, E. L., van der Kraan, P. M. & van den Berg, W. B. (2006). Expression Of Transforming Growth Factor-Beta (TGFβ) And The TGFβ Signalling Molecule SMAD-2P In Spontaneous And Instability-Induced Osteoarthritis: Role In Cartilage Degradation, Chondrogenesis And Osteophyte Formation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(11):1414–1421.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J. *et al.* (2018). Inflammatory Responses And Inflammation-Associated Diseases In Organs. *Oncotarget*. 9(6):7204-7218.
- Freire, M.O., & Van Dyke, T.E. (2013). Natural Resolution Of Inflammation. *Periodontology 2000*. 63(1):149–164.
- Jaffe, M. (2023). Diagnosis and Management of Feline Osteoarthritis.

<https://todaysveterinarypractice.com/orthopedics/diagnosis-and-management-of-feline-osteoarthritis/>.

- Kamble, R.P., Ghosh, P., & Kulkarni, A.A. (2022). Identification Of A-Amylase Inhibitory Compounds From Leaves Of *Careya Arborea* Roxb. And In Silico Docking Studies. *South African Journal Of Botany*. 1–11.
- Kritas, S.K., Ronconi, G., Caraffa, A.L., Gallenga, C.E., Ross, R., & Conti, P. (2020). Mast Cells Contribute To Coronavirus-Induced Inflammation: New Antiinflammatory Strategy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 34(1):9–14.
- Kurumbail, R.G., Kiefer, J.R., & Marnett, L.J. (2001). Enzim Siklooksigenase: Katalisis Dan Penghambatan. Opini Saat Ini Dalam Biologi Struktural. 11(6):752–60.
- Lipinski, C. (2016). Rule Of Five In 2015 And Beyond: Target And Ligand Structural Limitations, Ligand Chemistry Structure And Drug Discovery Project Decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 101: 34–41.
- Levita, J., Sumiwi, S.A., Pratiwi, T.I., Ilham, E., Sidiq, SP. & Moektiwardoyo, M. (2016). Pharmacological Activities of *Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. Leaves Extract on Cyclooxygenase and Xanthine Oxidase Enzymes. *Journal of Medicinal Plants Research*. 10(20):261–269.
- Moektiwardoyo, M., Nuriyani, A., Sulistyaningsi, & Ramadhania, Z.M. (2017). Antibacterial Activity Of Ethanolic Extract Of *Plectranthus Scutellarioides* Leaves On Methycilline Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteria. [Prosiding]. Tasikmalaya.
- Monteiro, B.P., Otis, C., Castillo, J.R.E.D., Nitulescu, R., Brown, K., Arent-Nielsen, L., & Troncy, E. (2020). Quantitative Sensory Testing In Feline Osteoarthritic Pain Ea Systematic Review And Meta-Analysis. *Osteoarthritis Research Society International*. 885-896.
- Osman, A.R. (2013). Genetic Variability And Total Phenolic Compounds Among Six *Coleus Blumei* Varieties Using RAPD Analysis. *Journal of Applied Sciences Research*. 9(3):1395-1400.
- Purwanto, D.S., Susanti, H., & Sugihartini, N. (2021). Docking Molecular Potensi Anti Inflamasi Quersetin Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Dengan Autodock- Vina. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan*. 4(2):2614–507.
- Purwono, R.M., Syafitri, M., Widyastuti, R., & Prasetyo, B.F. *et al.* (2024). In Silico Study Of Avocado Leaves (*Persea Americana* Mill.) As Inhibitor Of Calcium Oxalate Urolithiasis. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 1359(1).
- Salvemini, D., Kim, S.F., & Mollace, V. (2013). Reciprocal Regulation Of The Nitric Oxide And Cyclooxygenase Pathway In Pathophysiology: Relevance And Clinical Implications. *American Journal of Physiology-Regul, Integrative Comparative Physiology*. 304:473–487.
- Sari, I.W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molekular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon*



- Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. 7(2):54-62.
- Vane, J.R., Flower, R.J., & Botting, R.M. (1990). History Of Aspirin And Its Mechanism Of Action. *Stroke* 21:IV12-IV23.
- Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Telkar, S., Arulmoli, T. & Fun, H.K. (2013). Molecular Docking Studies Of Some New Imidazole Derivatives For Antimicrobial Properties. *Arabian Journal of Chemistry*. 6(2):197-204.
- Vyshnevskaya, L., Severina, H.I., Prokopenko, Y. & Shmalko, A. (2022). Molecular Docking Investigation Of Anti-Inflammatory Herbal Compounds As Potential LOX-5 And COX-2 Inhibitors. *Pharmacia*, 69(3): 733-74.
- Zhiran, J.u., Menglan, L.i., Junde, X.u., Daniel, C., Howell Zhiyun, L.i., & Fen-Er Chen. (2022). Recent Development On COX-2 Inhibitors As Promising Anti-Inflammatory Agents: The past 10 years, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 12(6):2790-2807.