

Interaksi Senyawa Phloroglucinol sebagai Terapi Inflamasi melalui penghambatan gen Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Interaction Phloroglucinol bioactive compound as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition

Yohanes Bare^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa Indonesia, Sikka, Indonesia

Abstrak: Eksplorasi senyawa bahan alam menjadi salah satu proyek dalam rangka penyembuhan penyakit salah satunya adalah terapi inflamasi dalam tubuh. Salah satu bahan alam yang dimanfaatkan adalah Phloroglucinol yang memiliki sifat antiinflamasi akan tetapi belum ada informasi kajian molekuler terkait aktivitasnya. Tujuan penelitian ini untuk mengeksplorasi potensi Phloroglucinol sebagai agen anti inflamasi. Senyawa Phloroglucinol (CID 359) diunduh dari database PubChem sedangkan Protein COX-2 (PDB ID 6cox) diunduh dari database Protein Data Bank. Senyawa Phloroglucinol diinteraksikan dengan program Molegro virtual Docker 5 dengan Grid docking X 66,44; Y 27,44; Z 107,23. Hasil docking dianalisis dengan software Discovery Studio ver 21.1.1. Hasil penelitian menunjukkan Phloroglucinol mengikat lima residu asam amino COX-2 dan berpotensi menghambat kinerja COX-2 dan dapat dijadikan kandidat kuat sebagai terapi inflamasi pada saat terjadi peradangan di dalam tubuh. Kesimpulan penelitian ini adalah senyawa Phloroglucinol memiliki potensi menghambat COX-2 (mediator inflamasi).

Kata Kunci: bahan alam, COX-2, inflamasi, Phloroglucinol

Abstract: Exploration of natural compounds is one of the projects in the context of curving disease, one of which is inflammatory therapy in the body, one of the natural ingredients used is Phloroglucinol which has anti-inflammatory properties but there is no information on molecular studies related to its activity. The purpose of this study was to explore the potential Phloroglucinol as anti-inflammatory mechanisms. Phloroglucinol compound (CID 359) was downloaded from the PubChem Protein COX-2 database (PDB ID 6cox) downloaded from the Protein Data Bank database. The compound Phloroglucinol was interacted with the Molegro virtual Docker 5 program with Grid docking X 66.44; Y 27.44; Z 107.23. The docking results were analyzed using Discovery Studio software ver 21.1.1. The results showed that Phloroglucinol binds to five COX-2 amino acid residues and may inhibit COX-2 performance and can be a strong candidate for inflammatory therapy when inflammation occurs. in the human body. The conclusion of this study is that Phloroglucinol compounds have potential in inhibiting COX-2 (inflammatory mediators).

Keywords: COX-2, inflammation, natural compound, Phloroglucinol

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara megabiodiversitas kedua di dunia setelah negara Brazil. Keanekaragaman hayati flora di Indonesia sangat tinggi baik flora yang hidup di daratan maupun lautan. Pemanfaatan flora di Indonesia dalam dekade ini banyak diteliti untuk mengoptimalkan manfaat flora di bidang kesehatan. Adanya pandemi COVID-19 menstimulasi peneliti di Indonesia untuk

eksplorasi manfaat rempah-rempah guna menurunkan kasus di Indonesia, seperti senyawa bioaktif kunyit, temulawak, jahe dan sebagainya. Rempah jahe dilaporkan berpotensi sebagai antiinflamasi, antihipertensi, dan antidiabetes (Elshamy et al., 2019; Mao et al., 2019; Rophi et al., 2021; S et al., 2020; Tiring; et al., 2019). Selain itu, penelitian sebelumnya telah melaporkan manfaat kopi yang dapat digunakan untuk antiobesitas, antidiabetes, antihipertensi dan

* email korespondensi: bareyohanes@gmail.com

antiinflamasi (Bare et al., 2019, 2020; Sari & Bare, 2021). Eksplorasi serai juga dilaporkan dapat mencegah alzheimer dan memiliki potensi anti inflamasi (Bare, 2021; Bare et al., 2021; Sari & Bare, 2021).

Kekayaan flora lautan di Indonesia juga melimpah, baik dari kelompok mikroalga dan mikroalga yang beragam jenisnya. Nusa Tenggara Timur merupakan Indonesia bagian timur yang dekat dengan perairan laut. Letak geografis yang dekat dengan laut ini lah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat NTT untuk bekerja sebagai nelayan. Keragaman mikroalga dan makroalga yang tinggi di perairan lautan sekitar NTT belum banyak dimanfaatkan. Kajian senyawa bioaktif tanaman laut seperti carotenoid yang terkandung dalam alga baik digunakan untuk mencegah rabun jauh secara dini (Pradhan et al., 2020). Senyawa pentapeptida yang terkandung dalam makro dan mikro alga juga dilaporkan berperan sebagai antikanker secara *in vitro* (El Gamal, 2010). Rumput laut memiliki varietas melimpah yang tersedia di perairan dimanfaatkan secara komersial. Makroalga/ rumput laut dikelompokkan menjadi alga hijau (*Chlorophyta*), alga coklat (*Phaeophyta*), dan alga merah (*Rhodophyta*), menurut pigmentasi, nutrisi, dan komposisi kimianya (Hakim & Patel, 2020b).

Dalam bidang kesehatan *Phaeophyta* memiliki salah satu bahan aktif Phloroglucinol yang dimanfaatkan sebagai terapi batuk, asma, kelelahan, sakit perut, wasir, dan sakit kepala serta program penurunan berat badan dan membantu dalam perawatan kulit (Cumashi et al., 2007). Ada berbagai manfaat Phloroglucinol termasuk mengurangi peradangan, pengencer darah dan pencegahan kanker (Dürig et al., 1997; El Gamal, 2010; Galasso et al., 2017; Hakim & Patel, 2020a; Krisnamurti et al., 2021; Pradhan et al., 2020). Kajian penelitian menjelaskan bahwa potensi Phloroglucinol sebagai salah satu metabolit sekunder yang dihasilkan oleh *Phaeophyta*, diantaranya yaitu antivirus, antioksidan, antibakteri, neuromodulator, antijamur, obat cacing, anti inflamasi, anti kanker, dan lain-lain (Generalić Mekinić et al., 2019; Kim et al., 2014; Samsi & Rusmidin, 2021). Fungsinya

sebagai anti inflamasi memiliki nilai untuk penurunan peradangan yang terjadi dalam tubuh. Proses penurunan peradangan di dalam tubuh salah satunya dengan menghentikan kinerja mediator inflamasi yaitu COX-2, hal ini dilakukan karena fungsinya sebagai stimulus prostaglandin G2 menjadi prostaglandin H2 yang dapat meningkatkan inflamasi dalam tubuh (Kellogg et al., 2008). Efektivitas Phloroglucinol sebagai anti inflamasi belum banyak dieksplorasi mekanismenya, oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk eksplorasi potensi senyawa bioaktif makroalga *Phaeophyta* yaitu Phloroglucinol sebagai anti inflamasi, dengan mekanisme kerjanya dalam menghambat mediator inflamasi COX-2.

METODE PENELITIAN

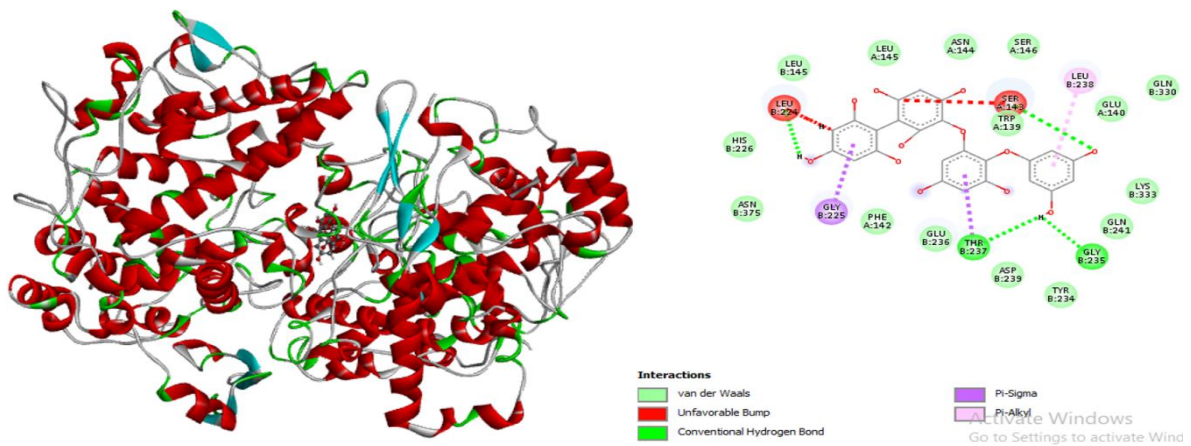
Jenis penelitian ini termasuk dalam kelompok *In silico* dengan mengeksplorasi bahan alam yang diduga mengandung senyawa sebagai anti inflamasi. Senyawa Phloroglucinol (CID 359) diunduh dari database PubChem yang terintegrasi dalam NCBI. Protein COX-2 (PDB ID 6cox) diunduh dari database Protein Data Bank. Kedua senyawa yang teridentifikasi pada *Phaeophyta* diinteraksikan dengan program Molegro virtual Docker 5 dengan Grid docking X 66,44; Y 27,44; Z 107,23. Hasil docking dianalisis dengan software Discovery Studio ver 21.1.1 (Bare & Sari, 2021). Kajian yang dianalisis adalah residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan, gaya van der Waals, jenis ikatan yang terbentuk dari hasil interaksi protein dan ligan

HASIL DAN PEMBAHASAN

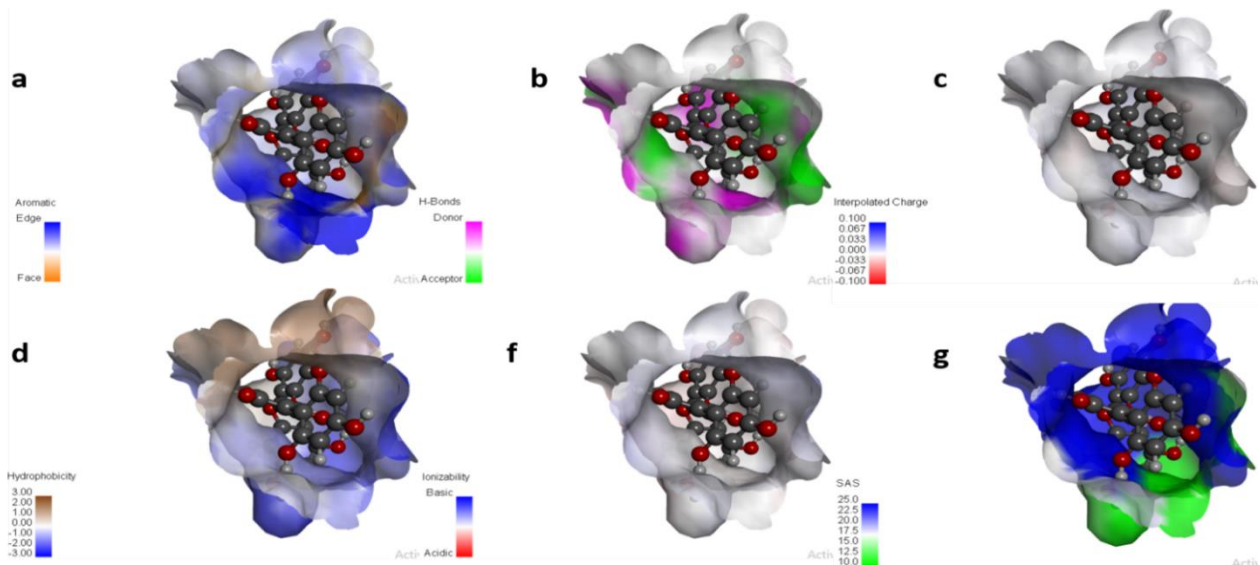
Interaksi senyawa Phloroglucinol dan protein COX-2 menghasilkan ikatan ligan-protein. Interaksi keduanya menghasilkan enam residu asam amino yang melakukan interaksi dengan Phloroglucinol, yaitu SER143, pada domain A sedangkan LEU224, GLY225, THR237, GLY235 pada domain B (Gambar 1 dan Tabel 1). Setiap residu akan berikatan pada spesifikasi jenis asam amino yang berbeda sehingga hasil pengikatan

akan berbeda. Oleh karena itu perbedaan dengan antiinflamasi steroid maupun non-steroid adalah ditemukan pengikatan pada residu asam amino baru dengan fungsi hampir sama tetapi tingkat toksisitas rendah karena berbahan dasar dari alam. Ikatan yang terbentuk juga didukung dengan adanya gaya van der Waals LEU145, HIS226, ASN375, PHE142, GLU236, ASP239, TYR234, GLN241, LYS333, GLU140, GLN330, SER146, ASN144, dan LEU145 (Gambar 1 dan Tabel 1). Ditemukan juga jenis ikatan conventional Hydrogen Bond (THR237 dan GLY235), Pi-Sigma (GLY225), Unfavorable Bump (LEU224 dan SER143) dan Pi-Alkyl (LEU238) (Gambar 1 dan

Tabel 1). Jenis ikatan yang terbentuk memiliki jarak antara asam amino komponen bioaktif bervariasi, dimana variasi jarak pada ikatan hidrogen dan asam amino akan menguatkan serta meningkatkan efektivitas pengikatan. Jarak yang terbentuk akan menguatkan ikatan antara ligan dan protein Xu D, Tsai, & Nussinov (1997) dalam (Santoso & Atmajaya, 2016). Senyawa COX-2 memiliki sifat sebagai donor dan *acceptor* elektron (Gambar 2b), nilai aromatik yang bervariasi (Gambar 2a, 2c), hydrophobic (Gambar 2d, 2f) dan memiliki nilai yang netral dengan permukaan serta nilai SAS yang tinggi (Berwarna biru) (Gambar 2g).



Gambar 1. Interaksi antara Phloroglucinol dan COX-2



Gambar 2. Sifat fisikokimia Interaksi antara Phloroglucinol COX-2

Senyawa Phloroglucinol memiliki sifat farmakologi dengan mengikat serta menghambat

lima residu asam amino pada protein domain A dan protein domain B, penghambatan yang

dilakukan ini akan menekan aktivitas inflamasi yang terjadi (Kang et al., 2008).

Dalam penelitian ini Phloroglucinol mengikat pada spesifik gen Cyclooxygenase-2 (COX-2) dari kelima residu asam amino, penghematan ini menghambat aktivasi prostacyclin (PGI2) pada tubuh manusia production in humans body (Al-Saeed, 2011; Elfi et al., 2021; Knights et al., 2010). Perbedaan komposisi protein yang ditemukan pada

penelitian Bare et al., (2018) memberikan informasi terhadap kinerja Phloroglucinol yang sangat spesifik. Kajian Freshwater et al., (2002) peningkatan produksi COX-2 akan berdampak terhadap pengukuran komposisi PGE2. Proses inhibisi Phloroglucinol terhadap residu asam amino COX-2 secara praktis diprediksi dapat menghentikan stimulus prostaglandin G2 menjadi prostaglandin H2 yang dapat menurunkan inflamasi dalam tubuh.

Tabel 1. Interaksi antara Phloroglucinol dan COX-2

Interaction	Name	Distance	Category	types	From Chemistry	To Chemistry
Phloroglucinol dan COX-2	B:ARG222:HH22 - B:GLU236:OE2	2.93066	Hydrogen Bond;Electrostatic	Salt Bridge;Attractive Charge	H-Donor;Positive	H-Acceptor;Negative
	B:ARG222:HH22 - B:GLU290:OE2	2.26398	Hydrogen Bond;Electrostatic	Salt Bridge;Attractive Charge	H-Donor;Positive	H-Acceptor;Negative
	B:ARG222:NH1 - B:GLU236:OE1	4.94913	Electrostatic	Attractive Charge	Positive	Negative
	B:ARG222:NH1 - B:GLU290:OE1	4.43284	Electrostatic	Attractive Charge	Positive	Negative
	B:ARG240:NH1 - B:GLU236:OE1	4.46149	Electrostatic	Attractive Charge	Positive	Negative
	B:ARG240:NH2 - B:GLU236:OE2	5.46667	Electrostatic	Attractive Charge	Positive	Negative
	A:TRP139:HN - B:GLN330:OE1	2.74161	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:PHE142:HN - A:TRP139:O	2.38635	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:SER143:HN - A:TRP139:O	1.63661	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:SER143:HG - :LIG1:O	2.41082	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:LEU145:HN - A:SER143:O	2.84573	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:ARG376:HH11 - A:PHE142:O	3.06325	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:ARG376:HH21 - A:PHE142:O	1.47145	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:ARG376:HH21 - A:SER143:O	3.08487	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LEU145:HN - B:SER143:O	2.86998	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LYS211:H22 - B:ASN231:OD1	2.00684	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG222:HN - B:LYS211:O	2.81758	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG222:HN - B:THR221:OG1	2.60693	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LEU224:HN - B:ARG222:O	2.59877	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS226:HN - B:GLY223:O	2.06487	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:ASP229:HN - B:GLY227:O	2.22983	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor	
B:ASP229:HN - B:ASP229:OD1	2.39802	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor	
B:ASN231:HN - B:ASP229:OD1	1.85615	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor	
B:ASN231:HD21 - B:ASP229:OD1	2.11814	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor	
B:ASN231:HD22 - B:GLN208:O	2.00056	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor	

Interaction	Name	Distance	Category	types	From Chemistry	To Chemistry
	B:GLY235:HN - B:ASN231:O	1.89559	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HN - B:THR237:O	2.73427	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HN - B:THR237:OG1	2.2363	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HE - B:GLY288:O	2.05105	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HH11 - B:GLU272:O	2.09437	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HH21 - B:GLU272:O	2.25846	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:HH21 - B:MET273:SD	2.50261	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:GLN241:HN - B:THR237:O	1.80191	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS242:HN - B:LEU238:O	1.8872	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS242:HN - B:ASP239:O	2.54195	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS242:HD1 - B:GLN241:OE1	2.76082	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LYS243:HN - B:ARG240:O	2.06044	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LEU244:HN - B:ARG240:O	2.00822	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LEU244:HN - B:GLN241:O	2.70849	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG245:HN - B:GLN241:O	2.94589	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG245:HN - B:HIS242:O	2.06696	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG245:HE - B:GLN241:OE1	2.07975	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG245:HH22 - B:GLN241:OE1	1.83448	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LYS333:HZ1 - B:ASP229:O	3.04091	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ASN375:HD21 - B:HIS226:O	2.08592	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	:LIG1:H - B:LEU224:O	2.75738	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	:LIG1:H - B:GLY235:O	2.35791	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	:LIG1:H - B:THR237:O	2.88173	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:GLY225:CA - B:ASP229:OD2	3.69079	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS226:CD2 - B:GLY223:O	2.97745	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS226:CD2 - B:LEU224:O	2.97954	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:HIS226:CE1 - B:TYR147:O	3.19329	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:ARG240:CD - B:GLU236:OE1	3.18087	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	B:LYS333:CE - B:ASP229:O	3.26408	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
	A:ARG376:NH1 - A:PHE142	4.95949	Electrostatic	Pi-Cation	Positive	Pi-Orbitals
	A:ARG376:CD - A:HIS226	3.62372	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
	B:GLY225:CA - :LIG1	3.35405	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
	B:THR237:CA - :LIG1	3.64182	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
	B:LEU238:CD2 - B:HIS242	3.42051	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
	B:ARG376:CD - B:HIS226	3.58758	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
	A:LEU145 - A:LEU224	5.27668	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl

Interaction	Name	Distance	Category	types	From Chemistry	To Chemistry
	A:ARG376 - A:PRO128	4.0213	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
	B:LEU145 - B:LEU224	5.25526	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
	B:ARG222 - B:LYS211	5.10623	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
	B:ARG240 - B:LEU244	5.21416	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
	B:ARG240 - B:VAL271	5.07817	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
	A:TRP139 - B:ILE337	5.35057	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	A:TRP139 - B:PRO538	4.77721	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	A:HIS226 - A:LEU145	5.2033	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	A:HIS226 - A:ARG376	4.55545	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	B:HIS226 - B:LEU145	5.22982	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	B:HIS226 - B:ARG376	4.58287	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	B:HIS226 - B:ILE377	5.09119	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	:LIG1 - B:LEU238	5.03489	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
	A:SER143:O - :LIG1:C	2.22814	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
	B:LEU224:O - :LIG1:C	1.86463	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
	B:LEU224:O - :LIG1:H	1.09875	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
	B:HIS226:HD1 - B:ILE377:HN	1.68006	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor	H-Donor	H-Donor
	A:TRP139:O - A:SER143:OG	2.67089	Unfavorable	Unfavorable Acceptor-Acceptor	H-Acceptor	H-Acceptor

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ditemukan senyawa Phloroglucinol (Phaeophyta) memiliki potensi menghambat kinerja COX-2 dan dapat dijadikan kandidat kuat sebagai terapi inflamasi pada saat terjadi peradangan di dalam tubuh melalui penghambatan COX-2 (mediator inflamasi).

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Saeed, A. (2011). Gastrointestinal and Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Oman Medical Journal*, 26(6), 385–391. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.101>
- Bare, Y. (2021). ANALISIS SENYAWA FITOSTEROL Cymbopogon citratus dan Curcuma longa SEBAGAI ANTIALZHEIMER. *Biopendix: Jurnal Biologi, Pendidikan dan terapan*, 7(2), 53–159. <https://doi.org/10.30598/biopendixvol7issue2page153-159>
- Bare, Y., Indahsari, L. I. N., Sari, D. R. T., & Watuguly, T. (2021). In Silico Study: Potential Prediction of Curcuma longa

And Cymbopogon citratus Essential Oil As Lipoxygenase Inhibitor Yohanes. *JSMARTech*, 02(02), 76–80. <https://doi.org/10.21776/ub.jsmartech.2021.002.02.75> In

- Bare, Y., Marhendra, A., Sasase, T., & Fatchiyah, F. (2018). Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of Rattus Norvegicus Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Acta Informatica Medica*, 26(2), 87. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.87-92>
- Bare, Y., S, M., Putra, S. H. J., L, M. R. W. G., & Sari, D. R. T. (2020). In-silico Approach for The Prediction of Chlorogenic Acid as PPAR-γ Activator. *Biota*, 13(1). <https://doi.org/10.20414/jb.v13i1.197>
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197. <https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>

- Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *BioEdUIN*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.15575/bioeduin.v11i1.12077>
- Cumashi, A., Ushakova, N. A., Preobrazhenskaya, M. E., D'Incecco, A., Piccoli, A., Totani, L., Tinari, N., Morozovich, G. E., Berman, A. E., Bilan, M. I., Usov, A. I., Ustyuzhanina, N. E., Grachev, A. A., Sanderson, C. J., Kelly, M., Rabinovich, G. A., Iacobelli, S., Nifantiev, N. E., & and on behalf of the Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia (CINBO), I. (2007). A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*, 17(5), 541–552. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm014>
- Dürig, J., Bruhn, T., Zurborn, K.-H., Gutensohn, K., Bruhn, H. D., & Béress, L. (1997). ANTICOAGULANT FUCOIDAN FRACTIONS FROM FUCUS VESICULOSUS INDUCE PLATELET ACTIVATION IN VITRO. *Thrombosis Research*, 85(6), 479–491. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00037-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00037-6)
- El Gamal, A. A. (2010). Biological importance of marine algae. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.12.001>
- Elfi, T. N., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2021). STUDI AKTIVITAS BIOLOGI SECARA IN SILICO SENYAWA NONIVAMIDE DAN NORDIHYDROCAPSAICIN SEBAGAI ANTI INFLAMASI. *Florea: Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, 8(2), 82. <https://doi.org/10.25273/florea.v8i2.9983>
- Elshamy, A. I., Mohamed, T. A., Essa, A. F., Abd-Elgawad, A. M., Alqahtani, A. S., Shahat, A. A., Yoneyama, T., Farrag, A. R. H., Noji, M., El-Seedi, H. R., Umeyama, A., Paré, P. W., & Hegazy, M. E. F. (2019). Recent advances in Kaempferia phytochemistry and biological activity: A comprehensive review. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/nu11102396>
- Freshwater, J. D., Svensson, C. I., Malmberg, A. B., & Calcutt, N. A. (2002). Elevated Spinal Cyclooxygenase and Prostaglandin Release During Hyperalgesia in Diabetic Rats. *Diabetes*, 51(7), 2249–2255. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2249>
- Galasso, C., Corinaldesi, C., & Sansone, C. (2017). Carotenoids from marine organisms: Biological functions and industrial applications. *Antioxidants*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/antiox6040096>
- Generalić Mekinić, I., Skroza, D., Šimat, V., Hamed, I., Čagalj, M., & Popović Perković, Z. (2019). Phenolic Content of Brown Algae (Pheophyceae) Species: Extraction, Identification, and Quantification. *Biomolecules*, 9(6), 244. <https://doi.org/10.3390/biom9060244>
- Hakim, M. M., & Patel, I. C. (2020). A review on phytoconstituents of marine brown algae. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00147-6>
- Kang, N. J., Lee, K. W., Shin, B. J., Jung, S. K., Hwang, M. K., Bode, A. M., Heo, Y.-S., Lee, H. J., & Dong, Z. (2008). Caffeic acid, a phenolic phytochemical in coffee, directly inhibits Fyn kinase activity and UVB-induced COX-2 expression. *Carcinogenesis*, 30(2), 321–330. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn282>
- Kellogg, A., Pop-Busui, R., & Cheng, H. T. (2008). Cyclooxygenase-2 Pathway as a Potential Therapeutic Target in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Current Drug Targets*, 9(1), 68–76. <https://doi.org/10.2174/138945008783431691>
- Kim, K. C., Piao, M. J., Zheng, J., Yao, C. W., Cha, J. W., Kumara, M. H. S. R., Han, X., Kang, H.

- K., Lee, N. H., & Hyun, J. W. (2014). Fucodiphloretol G Purified from *Ecklonia cava* Suppresses Ultraviolet B Radiation-Induced Oxidative Stress and Cellular Damage. *Biomolecules & Therapeutics*, 22(4), 301–307. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2014.044>
- Knights, K. M., Mangoni, A. A., & Miners, J. O. (2010). Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: Implications for understanding toxicity. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 3(6), 769–776. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.120>
- Krisnamurti, G. C., Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from *Capsicum annuum* as an Alternative FabH Inhibitor of *Mycobacterium Tuberculosis*: In Silico Study. *Bahan Alam, COX-2, Inflamasi, Phaeophyta, Phloroglucinol*, 25(4), 195–202. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i4.1248>
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H. Bin. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*zingiber officinale roscoe*). *Foods*, 8(6), 1–21. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- Pradhan, B., Nayak, R., Patra, S., Jit, B. P., Ragusa, A., & Jena, M. (2020). Bioactive Metabolites from Marine Algae as Potent Pharmacophores against Oxidative Stress-Associated Human Diseases: A Comprehensive Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1). <https://doi.org/10.3390/molecules26010037>
- Rophi, A. H., Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). The Potential of Acetylfuran and Furfural from *Tamarindus indica* as Lipoxygenase Inhibitor: In Silico Study. *JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 8(2), 139. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i22021.139-142>
- S, M., Bare, Y., Helvina, M., Pili, A. P., & Krisnamurti, G. C. (2020). In silico Study: Potential activity of 10-shogaol in *Zingiber officinale* through ACE gene. *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi*, October, 12–18.
- Samsi, A. N., & Rusmidin. (2021). Review: Metabolit Sekunder pada Algae. *Bioma*, 3(1), 6. <https://doi.org/10.31605/bioma.v3i1.999>
- Santoso, B., & Atmajaya, T. E. (2016). KAJIAN DOCKING SENYAWA 4-[(Z)-N-(4-hidroksifenil)carboksimidol]-2-metoksifenol SEBAGAI INHIBITOR COX-2 MENGGUNAKAN PLANTS. 8.
- Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2021). Kajian In Silico Aktivitas Antioksidan Senyawa Bioaktif Dalam Minyak Serai (*Cymbopogon Citratus*). *Al-Kimia*, 9(1), 61–69.
- Tiring, S. S. N. D., Bare, Y., S, M., Maulidi, A., & Nugraha, F. A. D. (2019). Studi In Silico: Prediksi Potensi 6-shogaol dalam *Zingiber officinale* sebagai Inhibitor c-Jun N-terminal kinase. *Al-Kimia*, 7(2), 147–153.