

NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
DALAM MEMPREDIKSI AGEN PENYEMBUH LUKA BAKAR
DARI EKSTRAK DAUN GAMBIR (*Uncaria gambir* Roxb)

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

Athirah Azelia Marsya

08061282025036

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : *Network Pharmacology dan Molecular Docking* Dalam Memprediksi Agen Penyembuh Luka Bakar Dari Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb)

Nama Mahasiswa : Athirah Azelia Marsya

Nim : 08061382025036

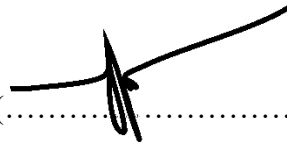
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Januari 2024

Pembimbing :

1. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt
NIP. 198605282012121005

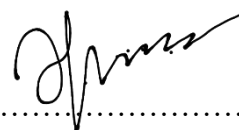
(.....


2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....


Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002


(.....


2. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP. 198803082019032015

(.....


Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : *Network Pharmacology dan Molecular Docking* Dalam Memprediksi Agen Penyembuh Luka Bakar Dari Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb)

Nama Mahasiswa : Athirah Azelia Marsya

Nim : 08061382025036


Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia siding skripsi.

Inderalaya, 26 Januari 2024

Ketua:

1. Dr. Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

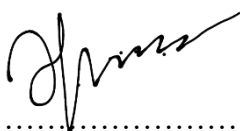
(.....)

Anggota:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(.....)

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt
NIP. 199403182022032018

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Athirah Azelia Marsya

NIM : 0806138202036

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 25 Januari 2024

Penulis,



Athirah Azelia Marsya
NIM. 08061382025036

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Athirah Azelia Marsya

NIM : 08061382025036

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “*Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Penyembuh Luka Bakar Dari Ekstrak Daun Gambir (Uncaria gambir Roxb)*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 25 Januari 2024
Penulis



Athirah Azelia Marsya
NIM. 08061282025036

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Alhamdulillah Rabbil Aalamin, sujud serta syukur kepada Allah SWT. Terimakasih atas karunia-Mu yang telah memberikan kemudahan dan kelancaran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Skripsi ini saya persembahkan untuk diri saya sendiri, yang telah berjuang dan berusaha selama ini, mama, papa, kakak, keluarga besar, dosen pembimbing, adik asuh, dosen, almamater, sahabat serta teman seperjuangan di Farmasi UNSRI 2020 dan orang-orang di sekeliling saya yang selalu berusaha memberikan semua yang terbaik untuk saya dan selalu menemani dalam kondisi apapun.

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah: 286)

كُتِبَ عَلَيْكُمُ الْقِتَالُ وَهُوَ كَرْهٌ لَّكُمْ وَعَسَى أَنْ تَكْرَهُوا
شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ وَعَسَى أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا وَهُوَ شَرٌّ
لَّكُمْ وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ

“ Diwajibkan atas kamu berperang, padahal itu tidak menyenangkan bagimu. Tetapi boleh jadi kamu tidak menyenangi sesuatu, padahal itu baik bagimu, dan boleh jadi kamu menyukai sesuatu, padahal itu tidak baik bagimu. Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”
(QS. Al-Baqarah: 216)

Motto:

“Keinginan kita belum tentu yang baik, tapi pilihan Allah pasti yang terbaik”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala. Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “*Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Penyembuh Luka Bakar Dari Ekstrak Daun Gambir (Uncaria gambir Roxb)*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, berkat ridho, rahmat, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu 'Alayhi Wassalam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan tidak menunda-nunda. Terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan selalu bersemangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Kedua orang tua penulis, Bapak Mirza Nurdian Iskandar dan Ibu Rita Arsianti yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
4. Kakakku tersayang, Lathifah Taza Azzahrah yang tak henti memberi semangat, dukungan, dan seringkali menghibur penulis. Sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan senang hati.

5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc, selaku Dosen Pembimbing I dalam segala hal selama masa perkuliahan beserta Ibu Galih Pratiwi (Istri) yang selalu mendoakan dan memberikan ilmu dan meluangkan waktunya untuk memberikan motivasi, dukungan, nasihat, bimbingan serta berbagai saran dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. dan Ibu Apt. Indah Solihah, M.Sc., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
9. Dr. Ady Mara, M.Si. selaku Dosen Wali penulis yang telah memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasi selama perkuliahan ini.
10. Kepada seluruh dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
11. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
12. Seluruh staff Kemahasiswaan FMIPA Universitas Sriwijaya, terutama Mba Eka dan Kak Bambang yang telah banyak memberikan bantuan, dan nasihat serta doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

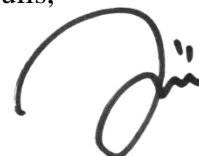
13. Keluarga Angkatku tersayang di Palembang, Bapak Taslim, Ibu Fatma, Ayuk Fia, Adek Innah, dan Adek Aqila, yang selalu mendoakan, memberi dukungan, memberi tempat berteduh dan semangat kepada penulis.
14. Keluarga besar penulis, yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
15. Sahabatku sekaligus saudaraku “Muthmainnah” yang selalu menyemangati, mengingatkan, dan mendengarkan ocehan selama perkuliahan selama kurang lebih 4 tahun ini.
16. Sahabatku sekaligus abangku “Fahrizal Tabi’I Salikin” yang selalu menyemangati dan menjadi *human diary* kehidupan serta *support system* penulis selama kurang lebih 8 tahun ini.
17. Sahabatku “Wahyu Adi Syaputra” yang selalu membantu kesulitan penulis selama perkuliahan, mendengarkan keluh kesah, tempat bertukar cerita selama kuliah, menjadi *support system*, 911 dan memberikan semangat selama ini serta memberikan doa kepada penulis.
18. Sahabatku, “Shabriena Syamil Hayati” yang selalu menjadi tempat penulis berkeluh kesah terkait perkuliahan, asmara dan memberikan semangat serta masukan kepada penulis.
19. Sahabat-sahabatku, anggota grup “Penghuni Layo” (Innah, Bina, Wahyu, dan Bartho) untuk semua kenangan yang menyenangkan maupun mengharukan, dan semua dukungan dan bantuan yang selalu kalian berikan.
20. Teman-teman seperjuangan riset dan penelitian, anggota grup “Gelo Beneran” (Innah, Nadia, Rifdah, Nahla, Adin, Arum, dan Azza) dan anggota grup “Tim Komputasi” (Silvia, Merry, dan Fairuz) yang telah berjuang bersama-sama, memberikan semangat, serta memberikan dukungan dan masukan kepada penulis selama masa kuliah dan masa skripsi.
21. Teman-teman seperjuangan semhas dan sidang, Putri Andini dan Sintia Pebianjani yang telah membantu, mengingatkan dan mendorong penulis serta memberikan dukungan pada masa skripsi.
22. Sahabatku sejak SMA, anggota grup “Pannsi” (Ijal, Dita, Rivad, Rico, Tiara, Alvin, Anggun, Amel dan Icel) yang selalu memberi dukungan,

semangat, dan semua kenangan baik itu canda tawa atau tangisan sehingga membuat hidup lebih berwarna. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kamu lakukan.

23. Kakak-kakak dan adik-adik tersayang semasa kuliah (Kak minek, Kak Feb, Shasy, Fika, dan Safa), yang selalu memberi semangat dan dukungan. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kalian lakukan.
24. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terutama Farmasi B terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
25. Kakak-kakak Farmasi 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
26. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis sangat berterima kasih dan bersyukur atas segala hal bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dan semoga doa baik yang telah diberikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Inderalaya, 25 Januari 2024
Penulis,



Athirah Azelia Marsya
NIM. 08061382025036

**NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR DOCKING IN
PREDICTING BURN WOUND HEALING AGENT FROM GAMBIR
LEAF EXTRACTS (*Uncaria gambir* ROXB)**

**Athirah Azelia Marsya
08061282025036**

ABSTRACT

Burn wound are tissue damage caused by contact with heat sources such as fire, hot water, electricity that cause infection, bleeding and affect body systems. The use of chemical synthetic drugs for burns can cause side effects. It is necessary to use natural ingredients that contain anti-inflammatory substances as an alternative in reducing side effects, such as gambir leaves. This study explored the main active ingredients and the underlying mechanism of *Uncaria gambir* in the treatment of burn wound by network pharmacology and molecular docking. Swiss target and GeneCards databases were used to obtain active ingredients of *Uncaria gambir* to predict related targets of *Uncaria gambir* and burn wound healing. Cytoscape and STRING databases were used to construct Ingredient-target-disease and PPI networks, respectively. Molecular docking was performed using the Autodock platform to predict the binding of the active components to key action targets. Network Pharmacology results revealed seven compounds and 20 target proteins with quercetin, nicotiflorin, EGC, kaempferol, catechin and rutin as potential compounds in burn wound healing. The most important target proteins in the burn wound healing process include AKT1, TNF and EGFR. The results of molecular docking of compounds and potential targets showed a strong interaction between nicotiflorin and EGFR, with a binding affinity -8.575 kcal/mol. The nicotiflorin compound in gambir leaf extract interacts with AKT1, TNF and EGFR receptors on the active side of the receptor with lower binding affinity values and inhibition constants compared to the silver sulfadiazine comparator compound.

Keywords: *Uncaria gambir*, burn wound, wound healing network pharmacology, molecular docking.

**NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING DALAM
MEMREDIKSI AGEN PENYEMBUH LUKA BAKAR DARI EKSTRAK
DAUN GAMBIR (*Uncaria gambir* ROXB)**

**Athirah Azelia Marsya
08061282025036**

ABSTRAK

Luka bakar merupakan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh bersentuhan atau kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, listrik yang menyebabkan infeksi, pendarahan serta mempengaruhi sistem tubuh. Penggunaan obat sintetik kimia untuk luka bakar dapat menimbulkan efek samping. Hal ini perlu adanya pemanfaatan bahan alam yang mengandung zat anti-inflamasi sebagai alternatif dalam mengurangi efek samping seperti daun gambir. Penelitian ini dilakukan dengan mengeksplorasi bahan aktif utama dan mekanisme yang mendasari *Uncaria gambir* dalam penyembuhan luka bakar melalui *network pharmacology* dan *molecular docking*. Eksplorasi senyawa fitokimia ekstrak daun gambir di analisis dengan LC-MS/MS dan GC-MS. Basis data *Swiss target* dan *GeneCards* digunakan untuk memprediksi target terkait *Uncaria gambir* dan penyembuhan luka bakar. *Cytoscape*, *STRING* dan *STITCH* digunakan untuk membangun jaringan senyawa-target-penyakit dan jaringan PPI. *Molecular docking* dilakukan dengan menggunakan *Autodock Vina* untuk memprediksi pengikatan komponen aktif ke target aksi utama. Hasil *Network Pharmacology* mengungkapkan tujuh senyawa dan 20 protein target dengan quercetin, nicotiflorin, EGC, kaempferol, catechin dan rutin sebagai senyawa potensial dalam penyembuhan luka bakar. Target protein yang paling utama dalam proses penyembuhan luka bakar antara lain AKT1, TNF dan EGFR. Hasil *molecular docking* senyawa dan target potensial menunjukkan interaksi yang kuat antara nicotiflorin dan EGFR, dengan nilai *binding affinity* - 8.575 kkal/mol. Senyawa nicotiflorin pada ekstrak daun gambir berinteraksi dengan reseptor AKT1, TNF dan EGFR pada sisi aktif reseptor dengan nilai *binding affinity* dan konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding silver sulfadiazine.

Kata Kunci: *Uncaria gambir*, luka bakar, penyembuhan luka, *network pharmacology*, *molecular docking*.

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	2
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	3
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	4
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	ii
KATA PENGANTAR.....	ii
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
BAB II TINJUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Gambir.....	5
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi.....	5
2.1.2 Kandungan Senyawa Fitokimia Daun Gambir	6
2.1.3 Pemanfaatan Daun Gambir.....	8
2.2 Luka Bakar	9
2.2.1 Klasifikasi Luka Bakar	9
2.2.2. Patofisiologi Luka Bakar	11
2.2.3. Mekanisme Penyembuhan Luka bakar	14
2.3 Senyawa Pembanding	15
2.3 <i>Network Pharmacology</i>	17
2.4 <i>Moleccullar Docking</i>	18
2.5 Sumber Informasi Data Base.....	19
2.5.1. KNApSAcK.....	19
2.5.2. Database reseptor dan ligan	20
2.6 Aplikasi Perangkat Lunak	21

2.6.1. PASS Online.....	21
2.6.2. Swiss Target Prediction.....	21
2.6.3. STITCH.....	22
2.6.4. STRING.....	22
2.6.5. Swiss ADME.....	23
2.6.6. Cytoscape.....	24
2.6.7. PyMOL.....	24
2.6.8. Autodock Vina.....	25
BAB III METODE PENELITIAN	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2 Alat dan Bahan	26
3.2.1 Alat	26
3.2.2 Bahan.....	26
3.3 Eksplorasi Komponen Senyawa Daun Gambir dan Target Potensial yang Berkaitan dengan Penyembuhan Luka Bakar.	27
3.3.1 Ekstraksi Sampel	27
3.3.2 Analisis profil senyawa menggunakan LC-HRMS	27
3.3.3 Analisis Profil Senyawa menggunakan GC-MS	28
3.3.4 Pengumpulan Senyawa Metabolit pada Daun Gambir menggunakan <i>Data Base KNApSAcK</i>	28
3.4 Analisis Interaksi Senyawa dengan Pendekatan <i>Network Pharmacology</i> 29	
3.4.1 Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit pada Daun Gambir	29
3.4.2 Prediksi Protein Target pada Daun Gambir.....	29
3.4.3 Pengumpulan Target Daun Gambir pada Penyakit	30
3.4.4 Analisis Interaksi Protein-protein.....	30
3.4.5 Analisis Interaksi Protein-Senyawa.....	30
3.4.6 Analisis KEGG Enrichment	31
3.4.7 Visualisasi dan Analisis Data Menggunakan Cytoscape.....	31
3.5 <i>Moleccular Docking</i>	32
3.5.1 Preparasi Reseptor	32
3.5.2 Preparasi Struktur Ligan.....	32
3.5.3 Validasi Metode (<i>Redocking</i>)	33
3.5.4 Simulasi <i>Cross Docking</i>	33
3.5.5 Analisis Hasil Simulasi <i>Docking</i>	33
3.5.6 Analisis Energi Afinitas dan Konstanta Inhibisi	34

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1 Eksplorasi Komponen Senyawa dari Daun Gambir dan Target Potensial dalam Penyembuhan Luka Bakar.....	35
4.1.1 Karakterisasi Ekstrak Daun Gambir	35
4.1.2 Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit menggunakan PASS ONLINE	44
4.1.3 Hasil Prediksi Target senyawa melalui <i>Swiss Target Prediction</i>	45
4.1.4 Hasil Pengumpulan Protein Target Penyembuhan Luka Bakar	46
4.2 Analisis Interaksi Molekuler Senyawa Dengan Target Potensial Dalam Penyembuhan Luka Bakar Berbasis <i>Network Pharmacology</i>	47
4.2.1 Hasil Interaksi Protein-protein (PPI) menggunakan STRING	47
4.2.2 Hasil Interaksi Protein-senyawa (CPI) menggunakan STITCH.....	49
4.2.3 Identifikasi Jalur Persinyalan Penyembuhan Luka Bakar melalui <i>KEGG Pathway</i>	51
4.2.4 Visualisasi Hasil Analisis <i>Network Pharmacology</i> Menggunakan Cytoscape.....	57
4.3 Mekanisme daun gambir sebagai agen penyembuhan luka bakar melalui pendekatan analisis <i>In silico</i> studi komputasi	64
4.3.1 <i>Moleccular Docking</i>	64
4.3.2 Analisis Hasil <i>Docking</i>	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	80
5.1 Kesimpulan.....	80
5.2 Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN.....	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Gambir	5
Gambar 2. Morfologi Daun Gambir.....	6
Gambar 3. Derajat Kedalaman Luka Bakar	10
Gambar 4. Fase Penyembuhan Luka Bakar	14
Gambar 5. Hasil Kromatogram GC-MS Ekstrak Etanol Daun Gambir.....	40
Gambar 6. Interseksi protein target pada penyembuhan luka bakar(BWHT) dan daun gambir (UGCT)	46
Gambar 7. Interaksi protein-protein melalui STRING	48
Gambar 8. Interaksi senyawa-protein melalui STICH.....	49
Gambar 9. KEGG <i>Enrichment</i> terhadap PPI.....	52
Gambar 10. Jalur persinyalan apoptosis yang berkaitan langsung dengan jalur persinyalan TNF.....	54
Gambar 11. Jalur persinyalan PI3K-Akt.....	55
Gambar 12. Jalur persinyalan <i>T Cell Receptor</i>	56
Gambar 13. Jalur persinyalan JAK-STAT	56
Gambar 14. Visualisasi PPI <i>Network Pharmacology</i> dengan <i>Cytoscape</i>	58
Gambar 15. Visualisasi CPI <i>Network Pharmacology</i> dengan <i>Cytoscape</i>	61
Gambar 16. Visualisasi <i>Network Pharmacology</i> daun gambir terhadap penyembuhan luka bakar.....	63
Gambar 17. Visualisasi hasil <i>cross docking</i> senyawa uji dengan nilai <i>binding affinity</i> terendah.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan senyawa fitokimia gambir	7
Tabel 2. Hasil Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Gambir	36
Tabel 3. 50 Senyawa hasil HRMS dengan area maks tertinggi	37
Tabel 4. Senyawa hasil analisis GC-MS dari ekstrak daun gambir	40
Tabel 5. Senyawa pengumpulan KNApSAcK database dari <i>Uncaria gambir</i>	43
Tabel 6. Data interseksi protein target UGCT dalam BHWT	47
Tabel 7. Hasil Analisis PPI berdasarkan STRING.....	48
Tabel 8. Skor interaksi senyawa-protein yang berasosiasi langsung berdasarkan STITCH.....	50
Tabel 9. Pemetaan protein target berdasarkan <i>pathway</i> penyembuhan luka bakar.....	53
Tabel 10. Hasil Analisis PPI <i>Network Pharmacology</i> dengan <i>Cytoscape</i>	59
Tabel 11. Hasil Analisis CPI <i>Network Pharmacology</i> dengan <i>Cytoscape</i>	62
Tabel 12. Data reseptor yang digunakan dalam docking	64
Tabel 13. Daftar struktur 3D ligan	66
Tabel 14. Hasil prediksi sifat fisikokimia (<i>Lipinski Rule of Five</i>).....	68
Tabel 15. Hasil validasi metode atau redocking	70
Tabel 16. Hasil <i>cross docking</i> senyawa uji	72
Tabel 17. Hasil residu asam amino	75
Tabel 18. Hasil analisis konstanta inhibisi	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	97
Lampiran 2. Skema Network Pharmacology	97
Lampiran 3 Skema <i>Molecular Docking</i>	99
Lampiran 4. Persentase Bobot Rendemen Ekstrak Kental Daun Gambir.....	100
Lampiran 5. Daftar Senyawa Fitokimia Daun Gambir Hasil Analisis dengan LC- HRMS	101
Lampiran 6. Hasil Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Daun Gambir Melalui PASS Online	108
Lampiran 7. Hasil Prediksi Protein Target Senyawa Daun Gambir dengan <i>Swiss Target Prediction</i>	112
Lampiran 8. Hasil Prediksi Protein Target Penyakit Luka Bakar dengan GENECARDS.....	113
Lampiran 9. Struktur 3D Reseptor	114
Lampiran 10. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Tiap Reseptor	115
Lampiran 11. Nilai <i>Binding Affinity Cross Docking</i> Menggunakan <i>Autodock Vina</i>	118
Lampiran 12. Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino Menggunakan Lig Plot	121

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka bakar merupakan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh bersentuhan atau kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, listrik yang menyebabkan infeksi, pendarahan serta mempengaruhi sistem tubuh (Novrianti *et al.*, 2022). Data dari riset Kesehatan Kementerian Kesehatan tahun 2018 menyatakan Indonesia memiliki prevalensi luka bakar 0,7%. Penyembuhan luka merupakan proses kompleks dan dinamis sampai pada pemulihan jaringan yang rusak dan kembalinya fungsi normal. Proses ini terdiri dari 4 fase yang sangat saling berhubungan dan tumpang tindih yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Abazari *et al.*, 2022).

Antioksidan, agen antiinflamasi, dan antimikroba semuanya memiliki peran dalam proses penyembuhan luka dan mencegah perburukan lebih lanjut dari kondisi sebelumnya. Ketika sebuah sel terluka, mediator inflamasi seperti sitokin, *factor nekrosis tumor* (TNF), *interleukin-1* (IL-1) dari leukosit, monosit, dan makrofag dilepaskan sebagai respons terhadap rasa sakit. Ketika hal ini terjadi, produksi *siklooksigenase* (COX), *5-lipoksigenase* (5-LO), prostaglandin (PGE) dan *nitric oxide* (NO) meningkat (Gondokesumo *et al.*, 2020). Penggunaan obat sintetik kimia untuk luka bakar dapat menimbulkan efek samping seperti iritasi. Hal ini perlu adanya pemanfaatan bahan alam yang mengandung zat anti-inflamasi sebagai alternatif dalam mengurangi efek samping yaitu daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) (Anisa *et al.*, 2019).

Daun gambir memiliki senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai anti-inflamasi yaitu katekin dan tanin. Kandungan kimia gambir yang terbesar adalah katekin merupakan bagian dari golongan flavonoid. Flavonoid berfungsi sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu integritas membran sel bakteri. Kandungan tanin dalam gambir bekerja baik sebagai antibakteri dan antifungi. Tanin dapat digunakan sebagai adstringen yang menyebabkan penciutan pori-pori kulit, memperkeras kulit, menghentikan pendarahan yang ringan, antiseptik dan obat luka bakar (Ilham *et al.*, 2021).

Network pharmacology mengacu pada integrasi jaringan aksi obat dan jaringan biologis, yang menganalisis interaksi obat dengan titik atau modul tertentu dari jaringan ini dan dapat digunakan untuk membangun jaringan obat, penyakit, dan obat-obatan. Saat ini, prinsip "satu gen, satu penyakit, satu obat" mungkin tidak berlaku untuk perawatan klinis dan pengembangan obat. Sementara itu, farmakologi jaringan menekankan prinsip integritas dan sistematis, pemberian obat multi-target dan multi-saluran, mengamati interferensi obat dan efek penyakit, dari tingkat jaringan, dan mengungkap misteri efek sinergi obat kompleks pada tubuh manusia. Farmakogenomik jaringan adalah strategi baru untuk mengungkapkan mekanisme terapeutik obat dan target penyakit potensial dari sistem berbasis perspektif jaringan dan untuk mewakili dan menganalisis subjek studi menggunakan model jaringan yang kompleks (Chu dan Miao, 2019)

Pendekatan *Network Pharmacology* melibatkan analisis jaringan dalam penentuan protein-protein signifikan dalam menyembuhkan suatu penyakit yang

kemudian mengidentifikasi senyawa yang mampu menargetkan protein-protein signifikan tersebut. Farmakologi jejaring ini melibatkan komponen senyawa yang dapat bekerja pada beberapa target atau *multicomponent-network target* (Zhang *et al.* 2021). *Molecular Docking* adalah metode desain obat melalui interaksi antara reseptor dan molekul obat. Beberapa tahun terakhir penambatan molekul telah banyak digunakan dalam penelitian dan penemuan obat (Yang *et al.*, 2022). Melihat potensi daun gambir sebagai agen penyembuh luka bakar dan belum pernah adanya pelaporan mengenai analisis protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa daun gambir yang diterapkan dalam memahami profil jejaring farmakologi. Oleh karena itu, dilakukan penelitian *network pharmacology* dan *molecular docking* dalam memprediksi agen penyembuh luka bakar dari ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana hasil eksplorasi senyawa dari daun gambir menggunakan LC-HRMS dan GC-MS serta target potensial yang berkaitan dengan penyembuhan luka bakar?
2. Bagaimana potensi senyawa bioaktif dari daun gambir yang berkaitan dengan penyembuhan luka bakar melalui pendekatan *network pharmacology*?
3. Bagaimana mekanisme yang mendasari daun gambir sebagai agen penyembuhan luka bakar melalui pendekatan *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil eksplorasi senyawa dari daun gambir menggunakan LC-HRMS dan GC-MS serta target potensial yang terkait dengan penyembuhan luka bakar.
2. Mengetahui potensi senyawa bioaktif dari daun gambir yang berkaitan dengan penyembuhan luka bakar melalui pendekatan *network pharmacology*.
3. Menguraikan mekanisme yang mendasari daun gambir sebagai agen penyembuhan luka bakar melalui pendekatan *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini pada segi akademik di bidang kefarmasian yaitu sebagai referensi untuk pengembangan obat baru dari bahan alam. Diharapkan mampu memberikan pengetahuan tambahan terkait inovasi baru terapi alternatif pada pengobatan luka bakar terutama dengan menggunakan daun gambir.

DAFTAR PUSTAKA

- Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, and Maleki Y. (2022). A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 21(1):18-30.
- Adinew, G. M., Messeha, S., Taka, E., Ahmed, S. A., and Soliman, K. F. A. (2023). The role of apoptotic genes and protein-protein interaction in triple-negative breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 20(3):247-272.
- Aditya, M dan Ariyanti, P.R. (2016). Manfaat gambir (*Uncaria gambir* Roxb) sebagai antioksidan. *Majority*. 5(3):129-133.
- Afendi, F.M. et al. (2012). KNApSAcK Family Databases: Integrated Metabolite–Plant Species Databases for Multifaceted Plant Research. *Plant Cell Physiol*. 53(2): 1–12.
- Akershoek, J. J. J. *et al.* (2018). Early intervention by Captopril does not improve wound healing of partial thickness burn wounds in a rat model. *Burns*. 44(2):429–435.
- Akyuni, Q., Putri, D.H., Achyar, A., and Ahda, Y. (2023). Prediksi Interaksi Senyawa Genistein dan Daidzein pada Ekspresi ESR2 dengan Molecular Docking. *Serambi Biologi*. 8(1):32-37.
- Akihiro T, Tomoyuki Y, dan Tomio I. (2011). Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extract from West Sumatera. *African Journal of Biochemistry Research*. 5(1):33-8.
- Anisa, N., Nur, A.A., Panji, M.A., dan Arifah, N.A. (2019). Efektifitas anti inflamasi daun mangga (*Mangifera indica*) terhadap luka bakar derajat dua. *Jurnal Sainsmat*. 8 (1):1-7.

- Ardiansyah, D., Agus, S.L., and Rahman, H.A. (2021). Utilization of Graph Theory Modelling in Searching Potential Indonesian Medicine Plants as Antihypertension. *The International Conference on Natural Sciences, Mathematics, Application, and Technology Proceedings*. Manado.
- Ariyanti, Yunila. D.P. (2022). Analisis Centrality Aktor pada Penyebaran Informasi Kuliner di Media Sosial dengan menggunakan Social Network Analysis. *Journal of Systems, Information Technology, and Electronics Engineering*. 2(1):23-31.
- Arwansyah, Ambarsari, L., dan Sumaryada, T.I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. 1(1):11-19.
- Astuti, R.T., Perdana, A.W., Kusuma, B., Yufidasari, H.S., Bhawiyuga, A. dan Hermosaningtyas, A.A. (2022). Potential Inhibition of Twenty Natural Compound From Marine Algae Against Main Protease (Mpro) Sars-CoV-2 and Human Maltase-Glucoamylase: A Preliminary In Silico Study. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*. 6(1):1-9.
- Aziz, A., Andrianto, D., and Safithri, M. (2022). Molecular Docking of Bioactive Compounds from Wungu Leaves (*Graptophyllum pictum* (L) Griff) as Tyrosinase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*. 9(2):96-107.
- Basha, S.A.A, Yunous Mohammad. Dan Ahmed, J. (2018). Pass: a computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 8(6):1441-1445.

- Bodnar, Richard. J. (2011). Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor: The Yin and Yang in the Treatment of Cutaneous Wounds and Cancer. *Advances in Wound Care*. 2(1):24-29.
- Burley, S.K. *et al.* (2023). RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. *Nucleic Acids Res*. 51(1): 488–508.
- Campmajo, G., Saurina, J. dan Nunez, O. (2023). Liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry for nut classification and marker identification. *Food Control*. 152(2023):1-9.
- Chagas, C. M., Moss, S., & 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(2):133–149.
- Chander, S. *et al.* (2017). Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-Benzoyl-4-Methyl-1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,5-Benzodiazepin-2-One Derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 72:74–79.
- Chandran, Uma. *et al.* (2017). Network pharmacology. *Innovative Approach in Drug Discovery*. 127-164.
- Chaniad, P., Tewtrakul, S., Sudsai, T., Langyanai, S., and Kaewdana, K. (2020). Antiinflammatory, wound healing and antioxidant potential of compounds from *Dioscorea bulbifera* L. bulbils. *PLoS ONE*. 15(12):1-14.

- Chen, X., Liang, J., Chang, L., and Xia, X. (2019). miRNA-126 enhances viability, colony formation and migration of keratinocytes HaCaT cells by regulating PI3K/AKT signaling pathway. *Cell Biol. Int.* 43:182–191.
- Chen, L.Y. *et al.* (2020). Effects of rutin on wound healing in hyperglycemic rats. *Antioxidants.* 9 (11):1122-1128,
- Chu, K., dan Miao, M. (2019). Mechanism and Target Spot of Burn and Burn Treatment Based on Network Pharmacology. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 295(3). China.
- Daina, A. Michielin, O, and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports.* 7(42717):1-13.
- Daina, A. Michielin, O, and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research.* 47:357-364.
- Dara, A.I dan Husni, P. (2017). Artikel tinjauan: Teknik meningkatkan kelarutan obat. *Farmaka.* 15(4):49-57.
- Dessy, A., Budi, Y. F., Nadia, P. D., Ade, T. V., dan Fitria, C. U. (2022). The effectiveness of 80\% kefir gel against the overview the number of fibroblasts in healing cuts mice (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Prima*, 16(1):18–24.
- Dewi, N.L.P dan Ginarsih, N.M.A. (2021). Molecular docking ellagic acid sebagai anti-photoaging secara in silico. *Acta Holist. Pharm.* 3(1):22-30.

- Diessen E, Zweiphenning WJ, Jansen FE, Stam CJ, Braun KP, and Otte WM. (2014). Brain Network Organization in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 9(12):114-126.
- Eberhardt, J., Martins, D.S., Tillack, A.F., and Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 61 (8):3891-3898.
- Faizun, Ghina Mazyyah. (2022). Network Pharmacology Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Pada Kasus Melanoma. *Skripsi*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Filimanov, D.A., Lagunin, A., Glorizova, T. And Rudik, A.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web source. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 50(3) :444-457.
- Frimayanti, N., Lukman, A., dan Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*. 6(1):54-62.
- Gani, A.A., Mukarlina, dan Rusmiyanto, E.P.W. (2017). Profil GC-MS dan Potensi Bioherbisida Ekstrak Metanol Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) terhadap Gulma Maman Ungu (*Cleome rutidosperma* D.C.). *Protobiont*. 6(2): 22-28.
- Ghorbani A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed Pharmacother*. 96:305-312.
- Gondokesumo, M. E., Sumitro, S. B., Handono, K., Pardjianto, B., Widowati, W., and Utomo, D. H. (2020). A Computational Study to Predict Wound Healing Agents

- from the Peel of the Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Extract. *International Journal Bioautomation*, 24(3), 265–276.
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., and Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life*, 11(7):665.
- Handaratri, A., dan Yuniarti, Y. (2019). Kajian Ekstraksi Antosianin dari Buah Murbei dengan Metode Sonikasi dan Microwave. *Jurnal Ilmiah Teknik Sipil dan Teknik Kimia*. 4(1), 63-67
- Handayani, E dan Masitoh, R.F. (2021). *Keakurasian Penggunaan Silver Sulfadiazine untuk Penyembuhan Luka Bakar*. UNIMMA Press. Magelang. Indonesia.
- Hartati, F. K., Djauhari, A. B., and Kharisma, V. D. (2021). Evaluation of Pharmacokinetic Properties, Toxicity, and Bioactive Cytotoxic Activity of Black Rice (*Oryza sativa* L.) as Candidates for Diabetes Mellitus Drugs by in silico. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 11(4):12301–12311.
- Hartanti, I.R. *et al.* (2022). Molecular docking senyawa xanton, benzofenon, dan triterpenoid sebagai antidiabetes dari ekstrak tumbuhan *garcinia cowa*. *Jurnal Kimia (Journal Of Chemistry)*. 16 (1):72-83.
- He, Yan., Sun, M.M., Zhang, G.G., Yang, Jing., Chen, K.S., Xu, W.W and Li, B. (2021). Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 6(425).
- Hotmian, E., Suoth, E., Fatimawati, Tallei, T. (2021). Analisis GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) ekstrak methanol dari umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.). *Pharmacon*. 10(2):849-856.

- Hu, Wei. H. *et al.* (2021). The binding of kaempferol-3-O-rutinoside to vascular endothelial growth factor potentiates anti-inflammatory efficiencies in lipopolysaccharide-treated mouse macrophage RAW264.7 cells. *Phytomedicine*.80(2021).
- Hu, Qian. *et al.* (2023). JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechol.* 11(1110765).
- Ilham, N.M., Miftah, I. dan Endrinaldi. (2021). Efek pemberian salep ekstrak katekin gambir (*Uncaria gambir R.*) terhadap reepitelisasi dalam penyembuhan luka bakar derajat II tikus (*Rattus novvergicus*) pada fase proliferasi. *Archives Pharmacia.* 3 (2):58-72.
- Jannah, H., Sudarma, I.M., dan Andayani, Y. (2013). Analisis senyawa fitosterol dalam ekstrak buah buncis (*Phaseolus vulgaris L.*). *Chem Prog.* 6(2):70-75.
- Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers.* 6(1):11.
- Kadek, N., Setyawati, A. A., Martadi, W., dan Yustiantara, P. S. (2022). Molecular Docking Senyawa α -mangostin sebagai Antiinflamasi secara In Silico. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 4(2), 41.
- Karp, P.D. (2021). Pathway Tools version 23.0 update: software for pathway/genome informatics and systems biology. *Brief Bioinform.* 22(1):109-126.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Indonesia
- Khun, M. *et al.* (2014). STITCH 4: integration of protein–chemical interactions with user data. *Nucleic Acids Research.* 42:401-407.

- Kim, Sunghwan. *et al.* (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* 44: 1202–1213.
- Knighton, Judy. (2019). *Handbook of Burns Volume 1*. Springer, USA
- Kumar, V., Abbas, A.K., and Aster, J.C. (2018). *Robbins Basic Pathology. 10th edition*. Philadelphia. Pennsylvania.
- Li, Shao., Ding, Q., and Wang, X. (2021). *Network Pharmacology*. Tsinghua University Press. China.
- Marliyana, S. D. *et al.* (2021). Stigmasterol and Stigmasterone from Methanol Extract of *Calophyllum soulattri* Burm. F. Stem Bark. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi.* 24(4):108-113.
- Marpaung, M.P dan Septiyani, A. (2020). Penentuan parameter spesifik dan non-spesifik ekstrak kental etanol batang akar kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers). *Journal of Pharmacopolium.* 3(2):58-67.
- Miller, Amy. (2023). The dichotomy of dermal fillers: when does the biostimulatory response become one of regeneration versus one of replacement. *Journal of Aesthetic Nursing.*12(6)
- Murray, Megan Hollister, & Blume, J. D. (2020). False Discovery Rate Computation: Illustrations and Modifications. Opgehaal van
- Mursyidah, Azizah. (2018). Pengaruh rebusan kulit jeruk nipis (*citrus aurantifolia* s.) Terhadap ketebalan epitel pada luka pasca pencabutan gigi Tikus putih (*rattus norvegicus*) strain wistar. *Skripsi*. Universitas Brawijaya. Malang

- Mustakim, M. *et al.* (2022). Investigation of Terpenoid from Pegagan Based On Network - Target Protein : Study of Discovery Drug for Alzheimer via In Silico. *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*. 9(1): 122-129.
- Novitasari, M.R., Febriana, L., Agustina, R. Rahmadani, A., dan Rusli, R. (2016). Analisis gc-ms senyawa aktif antioksidan fraksi etil asetat daun libo (*Ficus variegata blume.*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 1(5):221-225.
- Novrianti, Irma, Sari, W., dan Heriani. (2022). Uji efektifitas sediaan spray gel ekstrak bunga kenop (*Gomphrena globosa L*) terhadap penyembuhan luka bakar. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 7 (1): 46-55.
- Okuno, E., Jarros, I. C., Bonfim-Mendonça, P. S., Vicente de Rezende, G., Negri, M., & Svidzinski, T. E. (2018). *Candida parapsilosis* isolates from burn wounds can penetrate an acellular dermal matrix. *Microbial Pathogenesis*. 118:330–335.
- Otasek, D., Morris, J.H., Boucas, J., Pico, A.R., and Demchak, B. (2019). Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis. *Genome Biology*. 20(185):1-15.
- Patwardhan B., Mutalik G., and Tillu G. (2015). *Integrative Approaches For Health: Biomedical Research, Ayurveda and Yoga*. Academic Press, Elsevier Inc. USA.
- Permatasari, G. W., Atho'illah, M. F., dan Putra, W. E. (2021). Target protein prediction of Indonesian jamu kunyit asam (Curcumin-tamarind) for dysmenorrhea pain reliever: A network analysis approach. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*. 12(3), 242–251.

- Pradani, T. C. *et al.* (2021). Molecular Docking Terhadap Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa* Linn.) yang Berpotensi Menghambat Virus Corona. *Jurnal e-Biomedik*. 9(2):208–214.
- Prasetio, N. F. *et al.* (2021) Molecular Docking terhadap Senyawa Isoeleutherin dan Isoeleutherol sebagai Penghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2. *Jurnal e-Biomedik*. 9(1):101–106.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., and Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 8(1), 8–20.
- Pratama, A.A. Rifai, Y., dan Marzuki, A. (2017). Docking molekuler senyawa 5,5'-dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 21(3):67-69.
- Pratama, A. B., Herowati, R., dan 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), 233.
- Price, A., Grey, J. E., Patel, G. K., and Harding, K. G. (2021). *ABC of wound healing*. John Wiley & Sons. Washington. USA.
- Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*. 21:65–87.
- Purnama, H., Sriwidodo, dan Ratnawulan, S. (2017). Review sistematis: Proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*. 15(2):251-258.

- Puspita, P.J., Liliyani, N.P.P., dan Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea Americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*. 9(2):73-87.
- Qin, Y. Sun, and Y. Dong. (2016). A new method for identifying essential proteins based on network topology properties and protein complexes. *PLoS One*. 11(8):161-166.
- Rahman, H., Jannah, R., dan Sari, E. F. (2022). Uji Preklinik: Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Air Daun Singkong (*Manihot esculenta*). *Jurnal Pharmascience*. 9(2):280-286.
- Riwaldt, Stefan. *et al.* (2021). Role of Apoptosis in Wound Healing and Apoptosis Alterations in Microgravity. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 6(679650):1-22.
- Rigsby, R.E and Parker, A.B. (2016). Using the PyMOL application to reinforce visual understanding of protein structure. *Biochem Mol Biol Educ*. 44(5):433-437.
- Sabarni. (2015). Teknik pembuatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb) secara tradisional. *Journal of Islamic Science and Technology*. 1(1):105-112.
- Sagala, J.F., Hartono, R., dan Azhar, I. Potensi pemanfaatan gambir (*uncaria gambir roxb*) di kecamatan pergetteng getteng sengkut, kabupaten pakpak bhara, provinsi sumatera utara, *Jurnal USU*.
- Saputra, Deddy. (2023). Tinjauan komperhensif tentang luka bakar: klasifikasi, komplikasi, dan penanganan. *SCIENA*. 2(5):207-218.
- Saputri, K.E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., dan Santoso, B. Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan autodock-vina. *Chimica et Natura Acta*. 4(1):16-20.

- Sari, I.W., Junaidin, dan Pratiwi, D. (2020). Studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* b) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. 7(2):54-60.
- Sebayang, L dan Hardyani, M.A. (2020). The Morphology Characteristics of Plant Gambir (*Uncaria gambire* Roxb.) in Pakpak Barat District. *Jurnal Pertanian Tropik*. 7(2):213-218.
- Setiani, L.A., Ardiansyah, D., Saepulrohman, A., Hakim, A.R. dan Olandia, C.P. (2022). Analisis Graph Mining dalam penentuan senyawa dan tanaman obat Indonesia sebagai antihipertensi. *Jurnal Ilmiah Ilmu Komputer dan Matematika*. 19(1):9-15.
- Shah K., Al-Haidari, A., Sun, J., and Kazi J.U. (2021). T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 6(1):412.
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *Jurnal Sintesis*. 2(1):1–9.
- 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. *Jurnal Sintesis*. 2(2):74-88.
- Singh, J., Deeba, F., Verma, G., and Dwivedi, V. (2020). Exploration of biological network Centralities with cytoscape. *Acta Scientific Biotechnology*. 1(3):16-20.
- Somanath, P.R., Chen, Juhua., and Byzova, T.V. (2008). Akt1 is necessary for the vascular maturation and angiogenesis during cutaneous wound healing. *Angiogenesis*. 11(3): 277–288.

- Suhada, A. dan Pranowo, H.D. (2013). Identifikasi senyawa dalam ekstrak batang songga(*strychnos ligustrina*) dengan metode gc-ms. *Disertasi*. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Sumoza, N,S., Efrizal, and R, Rahayu. (2014). Pengaruh Gambir (*Uncaria gambir* R.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan. *Jurnal Biologi Universitas Andalas*. 3 (4): 283-288.
- Suryana, A.F., Wisnuwardhani, H.A., dan Fakhri, M. (2022). Uji Aktivitas In Silico Senyawa Amritoside, Tinosporaside dan Turunannya sebagai Kandidat Senyawa. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. Bandung
- Suryani, N. C., Permana, D. G. M., dan Jambe, A. A. (2016). Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Kandungan Total Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Matoa (*Pometia pinnata*). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*. 5(1): 1–10.
- Švecová *et al.* (2023). LC-HRMS method for study of pharmaceutical uptake in plants: effect of pH under aeroponic condition. *Environ Sci Pollut Res*. 30:96219–96230.
- Szklarczyk, D. et al. (2023). The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*. 51:638-646.
- Tallei, T.E et al. . (2020). Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*. 2020(1).
- Theджakusuma, F.W., Nahusuly, F., dan Arius,Y. (2022). Perbandingan Tingkat Penyembuhan Luka Bakar Derajat II B (Deep Dermal) pada Fase Proliferasi yang

- Ditinjau dengan Pemberian Larutan Feracrylum 1%, Tulle, dan Silver Sulfadiazine pada Mencit *Mus musculus*. *J. Ked. Mulawarman*. 9(3): 122-131.
- Vinsiah, R dan Fadhillah. Studi ikatan hydrogen system methanol-metanol dan etanol-etanol dengan metode molekuler dinamik. *Sainmatika*. 15(1):14-22.
- Wang J, Fang X, Ge L, Cao F, Zhao L, *et al.* (2018) Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol. *PLOS ONE*. 13(5): 197-206.
- Wen, X. *et al.*(2015). In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing. *Progress in Natural Science: Materials International*. 25(3):197–203.
- Wendersteyt, N.V., Wewengkang, D.S., dan Abdullah, S.S. Uji aktivitas antimikroba dari ekstrak dan fraksi ascidian *herdmania momus* dari perairan pulau bangka likupang terhadap pertumbuhan mikroba *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* DAN *Candida albicans*. *Pharmacon*. 10(1):706-712.
- Xiao, T., Yan, Zhu., Xiao, S and Xia, Y. (2020). Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Research & Therapy*. 11(232):1-9.
- Yang, Y., He, Y., Wei, X., Wan, H., Ding, Z., Yang, J., and Zhou, H. (2022). Network Pharmacology and Molecular Docking-Based Mechanism Study to Reveal the Protective Effect of Salvianolic Acid C in a Rat Model of Ischemic Stroke. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- Zahra, A.N., Mulqie, L., dan Hazar, S. (2020). Penetapan Kadar Abu Total dan Bobot Jenis Buah Tin (*Ficus carica L.*). *Bandung Conference Series:Pharmacy*. Bandung.

Zawani, Mazlan and Fauzi, M.H.B. (2021). Epigallocatechin Gallate: The emerging wound healing potential of multifunctional biomaterials for future precision medicine treatment strategies. *Polymer*. 13(21):3656.

Zulkefli, Nabilah. *et al.* (2023). Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 24(4607): 1-29.