

SKRIPSI

ISSABELA ROSSA KUSUMA WARDANI

**PENGEMBANGAN SENYAWA ANALGESIK
TURUNAN ASAM 5-BROMO-O-BENZOIL
SALISILAT(3) SECARA *IN SILICO*
[(3):3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 4-Br; 4F-3CF₃]**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2024

Lembar Pengesahan

**PENGEMBANGAN SENYAWA ANALGESIK TURUNAN
ASAM 5-BROMO-O-BENZOIL SALISILAT (3)
SECARA *IN SILICO***

[(3):3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 4-Br; 4F-3CF₃]

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana farmasi pada

Program Studi Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Malang

2024

Oleh:

ISSABELA ROSSA KUSUMA WARDANI

202010410311038

Disetujui Oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS. apt. M.Artabah Muchlisin, S.Farm., M.Farm.
NIDN. 0010065702 NIDN. 0701128904

Mengetahui:

Kaprodi S1 Farmasi

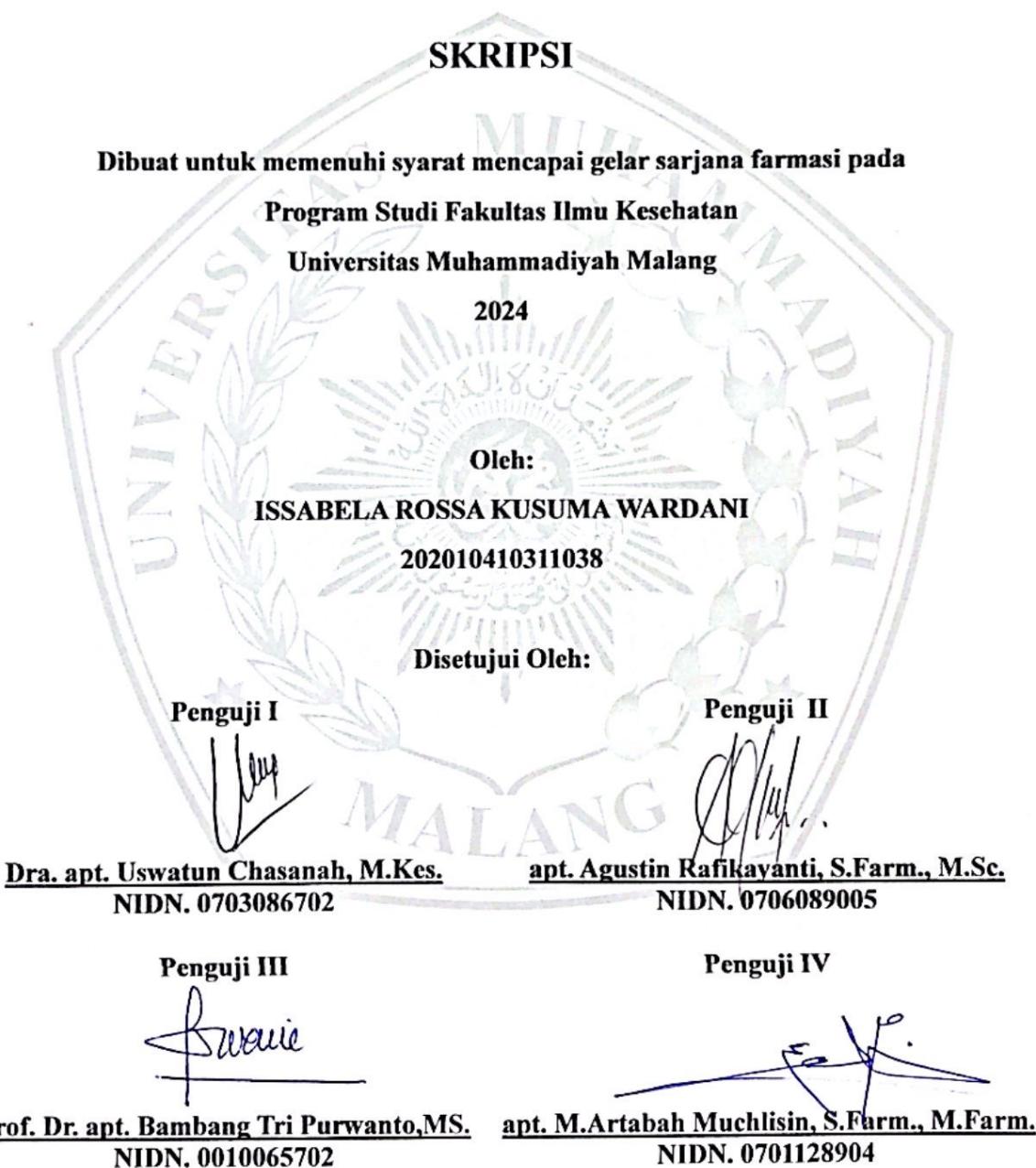
Apt. Sendi Lia Yunita, S.Farm., M.Sc
NIDN. 0714068702



Lembar Pengujian

**PENGEMBANGAN SENYAWA ANALGESIK TURUNAN
ASAM 5-BROMO-O-BENZOIL SALISILAT (3)
SECARA *IN SILICO***

[(3):3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 4-Br; 4F-3CF₃]



Lampiran 2 Surat Pernyataan Orisinalitas



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
 PROGRAM STUDI D3 & SI KEPERAWATAN, PROGRAM STUDI FARMASI, SI FISOTERAPI
 Kampus II : JL. Bendungan Sutami No. 188-A Tlp. (0341) 551149 – Pst (144 - 145)
 Fax. (0341) 582060 Malang 65145

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Issabela Rossa Kusuma Wardani

NIM : 202010410311038

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang

Dengan ini menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tugas akhir dengan judul:

PENGEMBANGAN SENYAWA ANALGESIK TURUNAN ASAM 5-BROMO-O-BENZOIL SALISILAT (3) SECARA *IN SILICO* [(3):3,4-Cl₂; 4-CF₃; 4-NO₂; 4-Br; 4F-3CF₃]

Adalah hasil karya, dan dalam naskah ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, baik sebagian ataupun seluruhnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka,

2. Apabila ternyata di dalam naskah skripsi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini DIGUGURKAN dan GELAR AKADEMIK YANG TELAH SAYA PEROLEH DIBATALKAN, serta diproses sesuai dengan ketentuan hukum yang berlaku.
3. Skripsi ini dapat dijadikan sumber pustaka yang merupakan HAK BEBAS ROYALTY NON EKSLUSIF.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya untuk dipergunakan sebagaimana mestinya

Malang, 18 Januari 2024
 Yang membuat pernyataan,



(Issabela Rossa Kusuma Wardani)

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahiwabarakatuh

Puji dan syukur Alhamdulillah senantiasa penulis ucapkan kepada Allah SWT. Atas segala limpahan rahmat, hidayah, serta karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "**Pengembangan Senyawa Analgesik dan turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) Secara In-Silico**" sebagai persyaratan akademik untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Selama menempuh studi sarjana farmasi dan pelaksanaan skripsi, penulis mendapatkan banyak dukungan berbagai pihak. Penulis dengan tulus dan ikhlas menyampaikan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. Fauzan, M.Pd., selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh jenjang pendidikan tinggi di Universitas Muhammadiyah Malang.
2. Bapak Dr. Yoyok Bekti Prasetyo, M.Kep., Sp.Kom., selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan Farmasi di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
3. Bapak Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS. Selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan selalu sabar dengan penuh semangat memberi bantuan, membimbing, memotivasi dan menyemangati penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak apt. M.Artabah Muchlisin, S.Farm. selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing, mengarahkan serta membantu dengan penuh kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu Dra. apt. Uswatun Chasanah, M.Kes, dan ibu apt. Agustin Rafikayanti S.Farm, M.Sc., sebagai penguji yang berkenan memberikan arahan, masukan dan kritik hingga terselesaikannya skripsi ini.
6. Ibu apt. Sendi Lia Yunita, M.Sc., selaku dosen wali yang telah banyak membantu dan mendukung berbagai hal akademik serta memberikan saran, arahan, dan nasihat sejak awal perkuliahan program sarjana dimulai.

7. Seluruh dosen dan staf pengajar Program Studi Farmasi atas ilmu yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan sarjana Farmasi di Universitas Muhammadiyah Malang.
8. Kedua orang tua Tercinta, **Bapak Rustamaji**, dan **Ibu Marnik, S.Pd**, yang selalu menjadi penyemangat penulis sebagai sandaran terkuat dari kerasnya dunia, yang tiada hentinya selalu memberikan kasih saying , doa, dan motivasi dengan penuh keikhlasan yang tak terhingga kepada penulis. Terimakasih selalu berjuang untuk kehidupan penulis.
9. Diri sendiri yang pantang menyerah, tetap bertahan, tetap sabar dan terus berjuang untuk menyelesaikan skripsi tepat waktu dan menjadi Sarjana Farmasi.
10. Teruntuk partner saya yang telah menemani dari awal hingga akhir masa perkuliahan yang selalu memberikan semangat dan motivasi untuk menjalani kehidupan sehari-hari hingga saya mampu menyelesaikan tugas skripsi ini.
11. Teman-teman seperjuangan skripsi kimia medisinal Putri Ratnasari dan Alifia Rahma Rohadatul Aisyi yang selalu membantu, memberikan semangat, serta bersama-sama berjuang selama proses menyelesaikan skripsi ini dan telah mewarnai perjalanan skripsi ini.
12. Kakak-kakak angkatan Kak Viery, Kak Vina, dan Kak Arsyia yang telah meluangkan banyak waktunya untuk memberi arahan, dukungan, dan saran selama proses menyelesaikan skripsi ini.
13. Sahabat-sahabat seperjuangan Nadia Wulandari, Jesica Kharisma Yanti, Diana Fajar Agustin yang telah berbagi tawa, memberikan semangat, dan bantuan selama dibangun perkuliahan hingga selesai pengeroaan skripsi ini.
14. Teman-teman Farmasi E 2023 serta teman-teman Farmasi angkatan 2020 yang telah memberikan semangat bantuan dan pengalaman yang luar biasa selama 4 tahun perkuliahan dan penyelesaian skripsi ini.
15. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas semangat, dukungan, dan bantuan yang diberikan.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang terdapat pada skripsi ini, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan wawasan ilmu pengetahuan bagi kita semua.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahhi wabarakatuh



DAFTAR ISI

Halaman Sampuli
Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pengujian	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.5 Kebaharuan Penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Nyeri.....	8
2.1.1 Definisi Nyeri	8
2.1.2 Klasifikasi Nyeri	8
2.1.3 Mekanisme Terjadinya Nyeri	10
2.2 Tinjauan Analgesik.....	10
2.2.1 Klasifikasi Golongan Obat Analgesik	10
2.3 Tinjauan Asam Salisilat.....	11
2.3.1 Asam Salisilat	11
2.3.2 Asam Asetil Salisilat.....	12
2.3.3 Asam 5-Bromo Salisilat.....	13
2.4 Tinjauan Enzim Sikloksigenase	13
2.4.1 Klasifikasi Enzim Sikloksigenase.....	13
2.4.2 Enzim Sikloksigenase -2 (COX-2)	13
2.5 Tinjauan Pengembangan Obat (<i>Drug Design</i>)	14
2.5.1 <i>Structure Based Drug Design</i> (SBDD).....	14

2.5.2 Ligand Based Drug Design (LBDD)	15
2.5.3 Tinjauan Tentang Pendekatan Topliss	15
2.5.4 Tinjauan Tentang <i>Molecular docking</i>	17
2.6 Tinjauan Tentang Farmakodinamik	17
2.6.1 Tinjauan Interaksi Ligan dan Reseptor	18
2.6.2 Ikatan Kovalen	18
2.6.3 Ikatan Ion	19
2.6.4 Ikatan ion dipol (Dipol-Dipol)	19
2.6.5 Ikatan Van Der Waals	19
2.6.6 Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik	19
2.7 Tinjauan Tentang Farmakokinetik	19
2.7.1 Absorbsi	19
2.7.2 Distribusi	20
2.7.3 Metabolisme	20
2.7.4 Ekskresi	20
2.7.5 Uji Toksisitas	21
2.8 Tinjauan Hukum Lima Lipinski	21
2.9 Tinjauan Tentang <i>In Silico</i>	21
2.10 Tinjauan Tentang Perangkat Lunak	22
2.10.1 Autodock	22
2.10.2 Avogadro	22
2.10.3 pkCSM	23
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	24
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	24
3.2 Skema Kerangka Konseptual	27
BAB 4 METODE PENELITIAN	28
4.1 Jenis Penelitian	28
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	28
4.3 Variabel Penelitian	28
4.3.1 Variabel Bebas	28
4.3.2 Variabel Terikat	28
4.4 Bahan Penelitian	29
4.4.1 Senyawa Turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3)	29
4.4.2 Protein Target	29
4.5 Alat Penelitian	29
4.5.1 Perangkat Keras	29

4.5.2 Perangkat Lunak	29
4.5.3 Database.....	30
4.6 Kerangka Operasional Penelitian	31
4.7 Prosedur Penelitian.....	32
4.7.1 Preparasi Senyawa dan Protein Target	32
4.7.2 Prediksi Afinitas Ligan-Reseptor.....	37
4.7.2 Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas (ADMET).....	53
BAB 5 HASIL PENELITIAN	54
5.1 Preparasi Senyawa Turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3).....	54
5.2 Penggambaran stuktur kimia secara 2D, 3D, dan kode senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat beserta pembandingnya.....	54
5.3 <i>Energy Minimize</i> dan <i>Total Energy</i> dari Senyawa Pembanding dan Turunan Senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat.....	56
5.4 Hasil Validasi Ligan Asli dengan Reseptor.....	56
5.5 Hasil Pengukuran Energi Afinitas Ligan Reseptor	57
5.6 Interaksi Hasil <i>Molecular Docking</i>	57
5.7 Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	59
5.8 Kode SMILES Senyawa Turunan serta Pembandingnya	61
5.9 Hasil Prediksi Nilai Parameter Fisikokimia	62
5.10 Hasil Prediksi Parametr Farmakokinetika (ADME).....	63
5.11 Hasil Prediksi Nilai Toksisitas	65
BAB 6 PEMBAHASAN	68
BAB 7 PENUTUP	84
7.1 Kesimpulan.....	84
7.2 Saran	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	93

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Substituen pendekatan Topliss	16
Tabel IV. 1 Daftar senyawa turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) ...	29
Tabel V. 1 Struktur kimia 2D dan 3D dari senyawa pembanding beserta senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat.....	55
Tabel V. 2 <i>Energy Minimize</i> dan <i>Total Energy</i>	56
Tabel V. 3 Nilai validasi <i>docking</i>	56
Tabel V. 4 Hasil <i>Molecular docking</i> senyawa	57
Tabel V. 5 Interaksi senyawa uji dengan residu asam amino.....	58
Tabel V. 6 Tabel kemiripan ikatan hidrogen.....	59
Tabel V. 7 Tabel kemiripan interaksi hidrofobik	59
Tabel V. 8 Hasil visualisasi <i>molecular docking</i>	60
Tabel V. 9 Kode SMILES senyawa	62
Tabel V. 10 Hasil parameter fisikokimia	63
Tabel V. 11 Hasil prediksi absorbsi	64
Tabel V. 12 Hasil prediksi distribusi.....	64
Tabel V. 13 Hasil prediksi metabolisme	65
Tabel V. 14 Hasil prediksi ekskresi.....	65
Tabel V. 15 prediksi nilai toksisitas	66
Tabel V. 16 Prediksi ADMET secara keseluruhan	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Reaksi senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat secara virtual.	4
Gambar 2. 1 Struktur senyawa asam salisilat	11
Gambar 2. 2 Struktur senyawa kimia asam asetilsalisilat	12
Gambar 2. 3 Struktur senyawa kimia asam 5-bromo salisilat	13
Gambar 3. 1 Skema kerangka konseptual	27
Gambar 4. 1 Kerangka operasional penelitian.....	31
Gambar 4. 2 Langkah kerja <i>Marvin Sketch</i> yang kedua.....	33
Gambar 4. 3 Langkah Kerja dari <i>Marvin Sketch</i> yang ketiga	33
Gambar 4. 4 Langkah dari <i>Marvin Sketch</i> yang keempat.....	34
Gambar 4. 5 Mengubah struktur dari 2D menjadi 3D.....	34
Gambar 4. 6 Penyimpanan file dengan format *.xyz	35
Gambar 4. 7 Langkah pertama dari tahap <i>optimize energy</i>	35
Gambar 4. 8 Langkah kedua dari <i>optimize energy</i>	35
Gambar 4. 9 Tampilan halaman utama <i>Protein Data Bank</i>	36
Gambar 4. 10 Proses pencarian protein target sesuai dengan literatur	36
Gambar 4. 11 Tampilan setelah protein selesai dicari.....	37
Gambar 4. 12 Tampilan setelah membuka file protein yang telah diunduh...	37
Gambar 4. 13 Langkah kedua dari proses pemisahan ligan	38
Gambar 4. 14 Tampilan setelah pemilihan ligan yang sesuai	38
Gambar 4. 15 Proses penyimpanan ligan setelah pemisahan	38
Gambar 4. 16 Tampilan setelah membuka file protein yang telah diunduh...	39
Gambar 4. 17 Langkah kedua dari proses pemisahan protein	39
Gambar 4. 18 Tampilan setelah memilih protein yang sesuai.....	39
Gambar 4. 19 Proses penyimpanan protein setelah selesai	40
Gambar 4. 20 Halaman utama aplikasi <i>Autodock PyRx</i>	40
Gambar 4. 21 Langkah kedua dari tahap preparasi ligan dan protein	41
Gambar 4. 22 Langkah ketiga dari tahap preparasi ligan dan protein	41
Gambar 4. 23 Langkah keempat dari tahap preparasi ligan dan protein	42
Gambar 4. 24 Pemilihan file protein yang sudah disimpan.....	42
Gambar 4. 25 Langkah setelah memuat protein	42
Gambar 4. 26 Pemilihan file protein yang sudah disimpan.....	43
Gambar 4. 27 Langkah setelah memuat ligan	43
Gambar 4. 28 Langkah pertama validasi <i>docking</i>	44
Gambar 4. 29 Langkah kedua validasi <i>docking</i>	44
Gambar 4. 30 Langkah ketiga validasi <i>docking</i>	45
Gambar 4. 31 Langkah keempat validasi <i>docking</i>	45
Gambar 4. 32 Langkah kelima validasi <i>docking</i>	45
Gambar 4. 33 Langkah ke-enam validasi <i>docking</i>	46
Gambar 4. 34 Langkah ke-tujuh validasi <i>docking</i>	46
Gambar 4. 35 Langkah ke-delapan validasi <i>docking</i>	47
Gambar 4. 36 Langkah pertama tahap molecular <i>docking</i>	47
Gambar 4. 37 Langkah kedua tahap molecular <i>docking</i>	48
Gambar 4. 38 Langkah ketiga tahap molecular <i>docking</i>	48
Gambar 4. 39 Langkah ke-empat tahap molecular <i>docking</i>	49
Gambar 4. 40 Langkah kelima tahap molecular <i>docking</i>	49
Gambar 4. 41 Langkah pertama hasil analisis <i>docking</i>	50

Gambar 4. 42 Langkah kedua hasil analisis <i>docking</i>	50
Gambar 4. 43 Langkah ketiga analisis hasil <i>docking</i>	51
Gambar 4. 44 Langkah keempat analisis hasil <i>docking</i>	51
Gambar 4. 45 Langkah pertama dari visualisasi hasil <i>docking</i>	52
Gambar 4. 46 Langkah kedua dari visualisasi hasil <i>docking</i>	52
Gambar 4. 47 Langkah keempat ADMET.....	53
Gambar 4. 48 Langkah kelima ADMET	53



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup	93
Lampiran 2 Surat Pernyataan Orisinalitas	94
Lampiran 3 Surat Pernyataan Bebas Deteksi Plagiasi	95
Lampiran 4 Kartu Kendali Plagiasi	96
Lampiran 5 Hasil prediksi nilai farmakokinetika serta toksisitas (ADMET)	97



DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, L. & Kasmui, K. (2021). Studi Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Santon Sebagai Antikanker Leukemia Myeloid Kronik K562. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 44(1), 1–11. <https://doi.org/10.15294/ijmns.v44i1.32702>
- Akmal Syihabuddin, Taufik Muhammad Fakih & Dwi Syah Fitra Ramadhan. (2022). Pengembangan Obat Baru dari Senyawa Curcumin, Genistein, Lactacystin, Phloretin, Quercetin sebagai Inhibitor RNA Polimerase MTB dengan Menggunakan Metode In Silico. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 1062–1070. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4735>
- Ali, D. E., Gedaily, R. A. El, Ezzat, S. M., Sawy, M. A. El, Meselhy, M. R. & Abdel-Sattar, E. (2023). In silico and in vitro anti-inflammatory study of phenolic compounds isolated from Eucalyptus maculata resin. *Scientific Reports*, 13(1), 2093. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28221-y>
- Angkejaya, O. W., Pendidikan, P., Fakultas, D. & Pattimura, K. (2018). *OPIOID*. 11(April), 79–95.
- Ardiani, T. & Azmi, R. N. (2021). Identifikasi Kejadian Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis dengan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie. *Borneo Student Research*, 3(1), 978–985.
- Attie, A. D. & Raines, R. T. (2017). *Analysis of Receptor – Ligand Interactions*. 72(2), 119–124. <https://doi.org/10.1021/ed072p119.Analysis>
- Aziz, F. K., Nukitasari, C., Oktavianingrum, F. A., Aryati, L. W. & Santoso, B. (2016). Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia VALENSI*, 2(2), 120–124. <https://doi.org/10.15408/jkv.v2i2.4170>
- Berliana, A. (2020). Aspirin Dosis Rendah untuk Mencegah Preeklamsia pada Kehamilan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2), 1029–1036.

<https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.458>

- Bruno, B. J., Miller, G. D. & Lim, C. S. (2013). Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 4(11), 1443–1467. <https://doi.org/10.4155/tde.13.104>
- Cavallo, G., Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G. & Terraneo, G. (2016). The Halogen Bond. *Chemical Reviews*, 116(4), 2478–2601. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00484>
- Das, V. (2015). Chapter One - An Introduction to Pain Pathways and Pain “Targets.” In T. J. Price & G. Dussor (Eds.), *Molecular and Cell Biology of Pain* (Vol. 131, pp. 1–30). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.01.003>
- Di, H., Ngesti, R. S. K. & Parakan, W. (2018). *Ediyanto, A.K. / Studi Kasus: Upaya Penurunan Nyeri Pada Klien Post Hemoroidektomi... Hal 32 dari 57.* 1(2), 32–46.
- Djarami, J. (2021). Jurnal Pengabdian Ilmu Kesehatan Penyuluhan Tentang Mekanisme Kerja Obat Didalam Tubuh Di Desa Hila. *Jurnal Pengabdian Ilmu Kesehatan*, 1(3), 36–39.
- Dominas, C., Gadkaree, S., Maxfield, A. Z., Gray, S. T. & Bergmark, R. W. (2020). Aspirin-exacerbated respiratory disease: A review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 5(3), 360–367. <https://doi.org/10.1002/lio2.387>
- Dwininda, W., Dwira, S. & Paramita, R. I. (2023). Analisis Polimorfisme Gen CYP pada Metabolisme Obat Analisis Polimorfisme Gen CYP pada Metabolisme. *Pratista Patologi*, 8(1), 5–16. <https://www.rcsb.org/structure/2HI4>
- Fadhillah, S., Mattalitti, O., Lestari, K. N., Wijaya, M. F. & Jayakusuma, A. (2019). *Uji Perbandingan Efektivitas Kerja Anestetikum Lidokain dan Lidokain + Epinefrin Terhadap Rasa Nyeri.* 01(01), 48–57.
- Fadilla, D., Arifian, H., Rahmadani, A. & Rusli, R. (2018). Kajian In Silico Senyawa Turunan Klorokalkon sebagai Antikanker. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 7, 45–50.

<https://doi.org/10.25026/mpc.v7i1.293>

Farida Suhud. (2015). Uji Aktivitas in-silico Senyawa baru 1-Benzil-3-benzoilurea induk dan tersubstitusi sebagai agen antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(4), 245-251.

Frimayanti, N., Lukman, A. & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 54–62.

Han, J., Kiss, L., Mei, H., Remete, A. M., Ponikvar-Svet, M., Sedgwick, D. M., Roman, R., Fustero, S., Moriwaki, H. & Soloshonok, V. A. (2021). Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine. *Chemical Reviews*, 121(8), 4678–4742. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263>

Harnis, Z. E. (2019). Umum Tanjung Pura Kabupaten Langkat Periode Januari Sampai Juni 2018. *Frekuensi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Pasca Bedah Sesar Di Rumah Sakit Umum Tanjung Pura Kabupaten Langkat Periode Januari Sampai Juni 2018*, 2(2), 51–58.

Hartanti, I. R., Putri, A. A., Auliya AS, N. N., Triadenda, A. L., Laelasari, E., Suhandi, C. & Muchtaridi, M. (2022). Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan Garcinia Cowa. *Jurnal Kimia*, 16(1), 72. <https://doi.org/10.24843/jchem.2022.v16.i01.p10>

Hawash, M., Jaradat, N., Abualhasan, M., Şüküroğlu, M. K., Qaoud, M. T., Kahraman, D. C., Daraghmeh, H., Maslamani, L., Sawafta, M., Ratrout, A. & Issa, L. (2023). Design, synthesis, molecular docking studies and biological evaluation of thiazole carboxamide derivatives as COX inhibitors. *BMC Chemistry*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00924-3>

Ilmi, T., Suprihatin, Y. & Probosiwi, N. (2021). Hubungan Karakteristik Pasien dengan Perilaku Swamedikasi Analgesik di Apotek Kabupaten Kediri , Indonesia. *Urnal Kedokteran Dan Kesehatan*, Vol. 17(1), 21–34. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>

- Indarto, C. & Supriyanto, S. (2021). Active Compounds Prediction of Cabe Jamu (*Piper Retrofractum*) As Anti Diabetic Agent. *Agrointek : Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 15(4), 1206–1212. <https://doi.org/10.21107/agrointek.v15i4.12317>
- Indra, I. (2013). Farmakologi Tramadol. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(1), 50–54. <http://e-repository.unsyiah.ac.id/JKS/article/view/3436>
- Iskandar, D. & Prabawati, S. Y. (2016). Sintesis Senyawa Asetil Vanilat Sebagai Komponen Senyawa Analgesik. *IJurnal Lmu Dasar*, 17(2), 73–78.
- Isnenia, I. (2020). Penggunaan Non-Steroid Antiinflamatory Drug dan Potensi Interaksi Obatnya Pada Pasien Muskuloskeletal. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(1), 47–55. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2020.006.01.8>
- Jain, P., Satija, J. & Sudandiradoss, C. (2023). Discovery of andrographolide hit analog as a potent cyclooxygenase-2 inhibitor through consensus MD-simulation, electrostatic potential energy simulation and ligand efficiency metrics. *Scientific Reports*, 13(1), 8147. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35192-7>
- Jan S. Purba. (2022). Peran Analgesik Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) dan Analgesik Non-NSAID dalam Penanganan Nyeri. *Medicinus*, 35(1), 51–54. <https://doi.org/10.56951/medicinus.v35i1.90>
- Jelita, S. F., Setyowati, G. W., Ferdinand, M., Zuhrotun, A. & Megantara, S. (2020). Uji Toksisitas Infusa *Acalypha Simensis* Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Jurnal Farmaka*, 18(1), 14–22.
- Kalita, J., Chetia, D. & Rudrapal, M. (2019). Molecular Docking, Drug-Likeness Studies and ADMET Prediction of Quinoline Imines for Antimalarial Activity. *Chemical Science Transactions*, 8(2), 208–218. <https://doi.org/10.7598/cst2019.1569>
- Kanda, H., Kobayashi, K., Yamanaka, H., Okubo, M., Dai, Y. & Noguchi, K. (2021). Localization of prostaglandin E2 synthases and E-prostanoid receptors in the spinal cord in a rat model of neuropathic pain. *Brain Research*, 1750,

147153. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147153>
- Kemenkes, R. (2019). PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA NYERI. *Progress in Retinal and Eye Research*, 561(3), S2–S3.
- Kuntari, K., Aprianto, T., Noor, R. H. & Baruji, B. (2017). Verifikasi Metode Penentuan Asetosal Dalam Obat Sakit Kepala Dengan Metode Spektrofotometri Uv. *JST (Jurnal Sains Dan Teknologi)*, 6(1), 31–40. <https://doi.org/10.23887/jstundiksha.v6i1.9398>
- Leelananda, S. P. & Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12, 2694–2718. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>
- Lestari, D. D. & Hastuti, D. (2022). Apotek Kimia Farma Titibumi Profile of Analgetic Used Based on Prescription At Pharmacy of. *Akfarindo*, 7(1), 35–39.
- López, R. (2014). Capillary surfaces with free boundary in a wedge. *Advances in Mathematics*, 262, 476–483. <https://doi.org/10.1016/j.aim.2014.05.019>
- Maulida, R. & Puspitasari, I. M. (2020). Review Artikel : Kajian Interaksi Obat Pada Pasien dengan Pereseptan Polifarmasi. *Farmaka*, 19(1), 95–103.
- Mita, R. S. & Husni, P. (2017). Pemberian Pemahaman Mengenai Penggunaan Obat Analgesik Secara Rasional Pada Masyarakat Di Arjasari Kabupaten Bandung. *Aplikasi Ipteks Untuk Masyarakat*, 6(3), 193–194.
- Navarro-Retamal, C., Gaete-Eastman, C., Herrera, R., Caballero, J. & Alzate-Morales, J. H. (2016). Structural and affinity determinants in the interaction between alcohol acyltransferase from *F. x ananassa* and several alcohol substrates: A computational study. *PLoS ONE*, 11(4), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153057>
- Novianty, R. (2020). Analisis ADME Senyawa Aktif Cabai Jawa (*Piper longum* BI) secara In Silico Sebagai Kandidat Obat Antidepresan. *Turast: Jurnal Penelitian Dan Pengabdian*, 8(2), 120–128.

- Noviardi, H. & Fachrurrazie, F. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien a4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara in Silico. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 65–73. <https://doi.org/10.33751/jf.v5i2.410>
- Nurfadhila, L., Utami, M. R., Pratiwi, D., Qhoirul, D., Martia, E., Jana, I. I. & Lamsar, A. (2023). Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Inhibitor Protein Mycobacterium tuberculosis: Studi In Silico. *PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 3(2), 55–63. <https://doi.org/10.35706/pc.v3i2.7847>
- Nursamsiar, Toding, A. T. & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100.
- Nursanti O. (2019). Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif Pada Reseptor Cyclooxygenase 2. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional*, 411–430.
- Olender, D., Zwawiak, J. & Zaprutko, L. (2018). Multidirectional Efficacy of Biologically Active Nitro Compounds Included in Medicines. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 11(2). <https://doi.org/10.3390/ph11020054>
- Pires, Blundell, T. L. & Ascher, D. B. (2015). pkCSM : predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory- How to Enterpret pkCSM Result). *PKCSM*, 5. <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsdm/theory>
- Prasetyaningrum, E. & Wahyu, A. (2018). *POLA PENGGUNAAN OBAT ANALGETIK NON OPIOID PADA MASYARAKAT DESA LIMBANGAN KABUPATEN KENDAL* Erna Prasetyaningrum; Adi Wahyu. 1(1), 72–76.
- Pratama, A. B., Herowati, R. & 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. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>

- Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H & Gibson S. (2021). The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain [revista en Internet]* 2021 [acceso 4 de marzo de 2022]; 161(9): 1-16. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.The
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D. & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 180. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Res, I. J. C., Potensi, S., Tersubstitusi, P., Tiosemikarbazon, D., Kilo, A. La, Aman, L. O., Sabih, I. & Kilo, J. La. (2019). *SEBAGAI AGEN ANTIAMUBA MELALUI UJI IN SILICO Study of Potential of 1-N-Substituted Pyrazoline Analogues of Thiosemicarbazones as Antiamoebic Agent using In Silico Screening*. 7(1), 9–24.
- Sagitalisa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafra, D. W., Kristande, A. & Muchtaridi, M. (2021). Chimica et Natura Acta Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (Petiveria alliacea). *Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58–66. <https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Sandi, Wardoyo, A. V. & Zakiah Oktarlina, R. (2019). LITERATURE REVIEW Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut. *Association Between the Level of Public Knowledge Regarding Analgesic Drugs And Self-Medication in Acute Pain*, 10(2), 156–160. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.138>
- Santoso, R., Ziska, R. & Putra, A. D. (2019). FORMULASI DAN EVALUASI MIKROKAPSUL SALUT ENTERIK ASETOSAL MENGGUNAKAN PENYALUT ACRYL-EZE® 930 DENGAN METODE EKSTRUSI DAN SFERONISASI. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, 6(1), 27–43.
- Sari, K. P. & Halim, M. S. (2017). *Perbedaan Kualitas Hidup antara Berbagai Metode Manajemen Nyeri pada Pasien Nyeri Kronis*. 44, 107–125. <https://doi.org/10.22146/jpsi.25208>
- Syahputra, G., Ambarsari, L. & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking

- Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim12-Lipokksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tamayanti, W. D., Widharna, R. M., Caroline, C. & Soekarjo, B. (2016). Uji Aktivitas Analgesik Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat Dan Asam 2-(4-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat Pada Tikus Wistar Jantan Dengan Metode Plantar Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 13(1), 15–22. <https://doi.org/10.24071/jpsc.131125>
- Vinsiah, R. & Fadhillah, F. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1), 14. <https://doi.org/10.31851/sainmatika.v15i1.1739>
- Wanadiatri, H. (2019). Metabolisme Obat Pada Penyakit Kardiovaskuler. *Jurnal Kedokteran*, 4(2), 1. <https://doi.org/10.36679/kedokteran.v4i2.99>
- Yu, W. & MacKerell, A. D. J. (2017). Computer-Aided Drug Design Methods. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 1520, 85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_5
- ZAKIYAH, N. (2021). *DOCKING DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN PEGAGAN DAN RIMPANG KUNYIT PADA ANGIOTENSIN-1 CONVERTING ENZYME SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PREDIKSI TOKSISITASNYA.*

Lampiran 3 Surat Pernyataan Bebas Deteksi Plagiasi



UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
MALANG

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

FARMASI

farmasi.umm.ac.id | farmasi@umm.ac.id

HASIL DETEKSI PLAGIASI

FORM P2

Berdasarkan hasil tes deteksi plagiasi yang telah dilakukan oleh Biro Tugas Akhir Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, yang telah dilaksanakan pada hari dan tanggal 19 Desember 2023 pada karya ilmiah mahasiswa di bawah ini :

Nama : ISSABELA ROSSA KUSUMA WARDANI
 NIM : 202010410311038
 Program Studi : Farmasi
 Bidang Minat : Kimia Medisinal dan Komputasi
 Judul Naskah : Pengembangan Senyawa Analgesik Baru O-4-trifluorobenzoil-5-metilsalisislat (4)
 Jenis naskah : skripsi / naskah publikasi / lain-lain
 Keperluan : mengikuti **ujian seminar hasil skripsi**
 Hasil dinyatakan : **MEMENUHI / TIDAK MEMENUHI SYARAT*** dengan rincian sebagai berikut

No	Jenis naskah	Maksimum kesamaan	Hasil deteksi
1	Bab 1 (pendahuluan)	10	5
2	Bab 2 (tinjauan pustaka)	25	4
3	Bab 3 dan 4 (kerangka konsep dan metodologi)	35	19
4	Bab 5 dan 6 (hasil dan pembahasan)	15	0
5	Bab 7 (kesimpulan dan saran)	5	4
6	Naskah publikasi	25	0

Keputusannya : **LOLOS / TIDAK LOLOS** plagiasi

Malang, 19 Desember 2023

Petugas pengecek plagiasi



Lampiran 4 Kartu Kendali Plagiasi

 UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG	FAKULTAS ILMU KESEHATAN FARMASI <i>farmasi.umm.ac.id farmasi@umm.ac.id</i>										
KARTU KENDALI DETEKSI PLAGIASI											
Nama : ISSABELA ROSSA KUSUMA WARDANI NIM : 202010410311038 Program Studi : Farmasi Bidang Minat : Kimia Medisinal dan Komputasi Dosen pembimbing 1 : Bambang Tri Purwanto, Dr., Apt., MS Dosen pembimbing 2 : M. Artabah Muchlisin, apt., S.Farm., M.Farm Judul Naskah : Pengembangan Senyawa Analgesik Baru O-4-trifluorobenzoil-5-metilsalisilat (4)											
No	Jenis naskah	Nilai Max	Hasil deteksi								
			1			2			3		
			Tgl	Paraf	Hasil	Tgl	Paraf	Hasil	Tgl	Paraf	Hasil
1	Bab 1 (pendahuluan)	10	05-01-2024	✓	5	19-12-2023	✓	5			
2	Bab 2 (tinjauan pustaka)	25	05-01-2024	✓	4	19-12-2023	✓	4			
3	Bab 3 dan 4 (kerangka konsep dan metodologi)	35	05-01-2024	✓	19	19-12-2023	✓	19			
4	Bab 5 dan 6 (hasil dan pembahasan)	15	05-01-2024	✓	0	19-12-2023	✓	0			
5	Bab 7 (kesimpulan dan saran)	5	05-01-2024	✓	4	19-12-2023	✓	4			
6	Naskah publikasi	25	05-01-2024	✓	5	19-12-2023		0			