

Studi uji in silico secara molecular docking interaksi antara protein target pada proses inflamasi (kulit berjerawat) TGF – β 1 (PDB ID: 3tzm) dengan senyawa aktif *madecassoside*

Ully Chairunisa*, Aried Eriadi, Putri Ramadhani

¹Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang, Padang, Indonesia

¹Departemen Biologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang, Padang, Indonesia

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang, Padang, Indonesia

*E-mail: ullychairunisa1234@gmail.com

Abstrak

Kulit merupakan lapisan jaringan yang menyebar di seluruh permukaan tubuh. Di permukaan kulit, kelenjar keringat mengeluarkan produk limbah melalui pori-pori kulit berupa keringat. Jerawat (*Acne vulgaris*) merupakan suatu kondisi dimana pori-pori tersumbat dan menyebabkan kantong nanah menjadi meradang. Penyebab pasti dan patogenesis *A. vulgaris* masih belum jelas. Namun, banyak faktor yang berhubungan dengan patogenesis jerawat, seperti peningkatan sekresi sebum, hiperkeratosis folikel rambut dan koloni bakteri *Propionibacterium acnes*, dan inflamasi serta faktor lain yaitu stres, iklim/suhu/kelembaban, kosmetik, diet dan obat-obatan. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan obat antijerawat secara in silico dari senyawa metabolit sekunder madecasosside dengan protein target TGF- β 1 dengan kode PDB ID: 3TzM. Pengujian dilakukan dengan serangkaian proses meliputi analisis senyawa dan protein, sifat fisiko kimia, ADME, nilai $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$, optimasi geometri, interaksi antara senyawa dan protein target secara 3D dan 2D dengan menggunakan DOCK 6. Berdasarkan hasil uji in silico, akan diperoleh nilai score docking senyawa madecasosside dengan ligan 3tzm yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi salah satu kandidat obat antijerawat dengan nilai ikatan energi bebas (afinitas) – 103.462, nilai ikatan energi van der Waals (vdw) – 103.462 dan nilai energy internal repulsive 9.515.

Kata kunci : antijerawat, madecassoside, TGF- β 1, Uji insilico, DOCK6

Abstract

The skin is a layer of tissue that spreads over the entire surface of the body. On the surface of the skin, sweat glands secrete waste products through skin pores in the form of sweat. Acne (*Acne vulgaris*) is a condition where the pores are clogged and cause pockets of pus to become inflamed. The exact cause and pathogenesis of *A. vulgaris* are still unclear. However, many factors are associated with the pathogenesis of acne, such as increased sebum secretion, hyperkeratosis of hair follicles and *Propionibacterium acnes* bacteria colonies, and inflammation and other factors, namely stress, climate/temperature/humidity, cosmetics, diet and drugs. In this research, the development of an in silico anti-acne drug from a secondary metabolite compound madecasosside with a target protein TGF- β 1 with PDB ID code: 3TzM. The tests were carried out with a series of processes including analysis of compounds and proteins, physico-chemical properties, ADME, RMSD value $\leq 2 \text{ \AA}$, geometry optimization, interactions between compounds and target proteins in 3D and 2D using DOCK 6. Based on the in silico test results, a value will be obtained. The docking score of the madecasosside compound with the 3tzm ligand has the potential to be developed as an anti-acne drug candidate with a bond free energy (affinity) value of – 103,462, van der Waals bond energy (vdw) value – 103,462 and an internal repulsive energy value of 9,515.

Keywords: anti-acne, madecassoside, TGF- β 1, insilico test, DOCK6

PENDAHULUAN

Kulit merupakan lapisan jaringan yang menyebar di seluruh permukaan tubuh. Di permukaan kulit, kelenjar keringat mengeluarkan produk limbah melalui pori-pori kulit berupa keringat. Jerawat (*Acne vulgaris*) merupakan suatu kondisi dimana pori-pori tersumbat dan menyebabkan kantong nanah menjadi meradang. Penyebab pasti dan patogenesis *A. vulgaris* masih

belum jelas. Namun, banyak faktor yang berhubungan dengan patogenesis jerawat, seperti peningkatan sekresi sebum, hiperkeratosis folikel rambut dan koloni bakteri *Propionibacterium acnes*, dan inflamasi serta faktor lain yaitu stres, iklim/suhu/kelembaban, kosmetik, diet dan obat-obatan. *Acne vulgaris* dipicu oleh *P. acnes* pada masa remaja, di bawah pengaruh

sirkulasi normal *dehydroepiandrosterone* (DHEA). Mekanisme pembentukan jerawat (*A. vulgaris*), yaitu stimulasi pada kelenjar sebacea yang menyebabkan sebum berlebih biasanya dimulai pada masa puberta, proliferasi keratinosit yang abnormal, adhesi dan diferensiasi cabang bawah folikel folikel, dan pembentukan lesi inflamasi berperan pada bakteri *P. acnes*. Pengobatan jerawat (*A. vulgaris*) dilakukan dengan cara memperbaiki folikel yang abnormal, mengurangi produksi sebum, mengurangi jumlah koloni *P. acnes* atau hasil metaboliknya, dan mengurangi peradangan pada kulit. Jerawat merupakan bekas luka patologis, ditandai secara histologis oleh agregasi fibroblas dan kolagen tipe I yang berlebihan di dalam dermis retikular inflamasi (Sifatullah and Zulkarnain, 2021).

Kulit adalah lapisan jaringan yang menyebar di seluruh permukaan tubuh. Di permukaan kulit, kelenjar keringat mengeluarkan produk limbah yang dikeluarkan melalui pori-pori kulit berupa keringat. Jerawat merupakan suatu kondisi dimana pori-pori tersumbat dan menyebabkan kantong nanah menjadi meradang (Maharani, 2015). Pada umumnya, masalah jerawat dialami oleh lebih dari 80% populasi masyarakat yang berusia 12-44 tahun. Umumnya jerawat muncul terjadi di masa pubertas usia (8-9 tahun) dimana produksi hormon androgen meningkat drastis dan berimbas pada peningkatan sekresi keratin sebum (Winarno et al., 2014).

Acne vulgaris merupakan salah satu penyakit kulit yang banyak dikeluhkan terutama pada remaja karena dapat merusak kepercayaan diri. Penyakit kulit tersebut disebabkan karena peradangan menahun folikel pilosebacea (Wibawa & Winaya, 2019). Hampir setiap orang pernah mengalami *Acne vulgaris*, terutama pada usia muda, kejadiannya sekitar 85%. Prevalensi tertinggi terjadi pada wanita usia 14-17 tahun, 83-85%, dan pria 16-19 tahun, terhitung 95-100%. Berdasarkan survei di Asia Tenggara, terdapat 40-80%

kasus *Acne vulgaris*. Di Indonesia, menurut catatan Riset Dermatologi Estetika Indonesia, jumlah kasus 60% pada tahun 2006 dan 80% pada tahun 2007. Pada tahun 2009 terdapat 90% penderita *Acne vulgaris* (Saragih et al., 2016).

Dikatakan bahwa 80% remaja pernah mengalami penyakit ini, dan ciri klinisnya berupa komedo, papula, pustula, nodul, jaringan parut, dan lain-lain yang dapat mengganggu penampilan. Penyakit ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu perubahan pola keratinisasi, meningkatnya sebum, terbentuk fraksi asam lemak bebas, peningkatan jumlah bakteri, hormon androgen meningkat, dan psikis. Hal ini juga dapat dipicu oleh faktor-faktor seperti usia, ras, diet, dan cuaca (Wibawa & Winaya, 2019).

Senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tumbuh-tumbuhan selain berfungsi untuk mempertahankan diri dari kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan, juga bermanfaat dalam bidang pengobatan (Aizat et al., 2019)). Banyak senyawa aktif bahan alam seperti golongan senyawa triterpenoid diyakini memiliki aktifitas anti jerawat dan anti inflamasi (Irham et al., 2019a)) (Harsa, 2020). Golongan Flavonoid (bioflavonoid) adalah zat alami yang diturunkan dari berbagai tanaman dan digunakan untuk mengobati jerawat (Irham et al., 2019b)). Senyawa *madecassoside* diyakini bisa membantu dalam penyembuhan jerawat dan meredakan inflamasi pada kulit. *Molecular docking* telah banyak digunakan untuk mencari dan merancang obat potensial baru dari bahan alam (de Ruyck et al., 2016). Penelitian ini bertujuan untuk melihat dan memprediksi kandidat obat yang berasal dari senyawa aktif *madecassoside* terhadap aktivitas penghambatan protein TGF- β 1 (pdb id:3TzM) secara in silico (Ekstein et al., 2021).

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan terdiri dari struktur

tiga dimensi dari Protein Target TGF- β 1 (pdb id: 3TQM), diunduh melalui website Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/> dengan kode ID 3TQM, struktur dari lipoen bisa dibuat pada software *marvinskech*.

Alat Perangkat lunak dan keras

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Laptop ASUS TUF FX506HEB 17R5BTO 17 11600H 16 GB 512 SSD RTX3050TI 4GB W10+ OHS 15.6 FHD 144HZ RGB BLK dengan intel CORE i7, Windows 10 64-Bit Operation System. Perangkat lunak yang digunakan adalah Marvin Sketch versi 16.9.12, DOCK6, chimera 1.16, Avogadro, Discovery studio 2021, ChemBio versi 19.0.0.22, OECD QSAR Toolbox versi 4.3 dan Swiss Target Prediction.

CARA KERJA

Prediksi Sifat Fisikokimia: Lipinski Rule of Five (RO5)

Senyawa aktif bahan *madecassoside* dilakukan pemodelan molekul senyawa uji 2D dan 3D dengan menggunakan software seperti *ChemDraw* dan *LigandScout*. Selanjutnya dilakukan prediksi sifat fisikokimia secara online pada laman SwissADME:

(<http://www.swissadme.ch/index.php>). Hasil yang ada dilihat dan ditentukan senyawa uji yang sesuai dengan syarat Lipinski Rule of Five.

Preparasi Ligan dan Reseptor

Ligan dalam format pdb dibuka dengan menggunakan DOCK6 dipreparasi dengan menambahkan atom hidrogen, merge non polar, dan menambahkan muatan Gasteiger. File disimpan dalam bentuk.pdbqt (Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T). Sementara untuk reseptor, diunduh terlebih dahulu dalam format pdb pada situs Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode protein 3TQM. Preparasi yang dilakukan yaitu menambahkan atom hidrogen polar dan muatan Kollman. Reseptor disimpan dalam bentuk.pdbqt.

Validasi Metode Molecular Docking

Validitas diketahui dengan cara re-docking kembali native ligand pada protein target yang telah dipreparasi. Metode dikatakan valid

apabila nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang diperoleh $\leq 2\text{\AA}$ (19). Untuk koordinat grid box didapatkan hasil berupa besar volume grid box yang digunakan yaitu 40 x 40 x 40 points dengan jarak antar pointnya yaitu 1.08967 $\text{\AA}$.

Docking Ligan Uji pada Protein Target

Metode docking dilakukan dengan menambatkan setiap ligan pada reseptor 3TQM dengan koordinat penambatan hasil validasi secara berturut-turut untuk x,y,z yaitu 80.476, -2.731, -8.617. DOCK 6 digunakan pada simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding terhadap reseptor 3TQM.

Analisis Data dan Visualisasi Docking

Hasil docking (.dlg) dapat dilihat menggunakan notepad. Penentuan konformasi kompleks hasil docking dilakukan dengan memilih konformasi dengan nilai energi bebas ikatan terkecil. Visualisasi kompleks dilakukan dengan menggunakan software BIOVIA *DiscoveryStudio* 2017.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa *madecassoside* yang diidentifikasi sifat fisikokimianya untuk melihat potensi dikembangkan menjadi sediaan obat. Parameter fisikokimia dari senyawa yang diuji dapat disesuaikan dengan aturan lipinski rule of five (RO5). Terdapat 5 aturan, apabila senyawa uji memiliki berat molekul lebih dari 500 Da, maka senyawa tersebut akan sulit menembus membran sel. Nilai log P yang lebih besar dari 5 menunjukkan bahwa senyawa tersebut semakin bersifat lipofilik dan terikat sangat kuat dengan membran sehingga sulit untuk mengenali enzim target dan juga bersifat toksik. Namun nilai log P yang terlalu kecil atau bernilai negatif juga tidak terlalu baik karena senyawa akan sulit untuk menembus membran lipid bilayer. Donor dan akseptor ikatan hidrogen merupakan besaran kapasitas ikatan hidrogen. Apabila kapasitas hidrogen semakin tinggi, maka energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi semakin tinggi pula. Secara umum, Lipinski rules of five (RO5) ini menunjukkan kelarutan senyawa tertentu dalam menembus membran secara difusi pasif (Giannopoulou et al., 2015). Senyawa uji dikatakan memenuhi persyaratan untuk dibentuk sediaan oral apabila

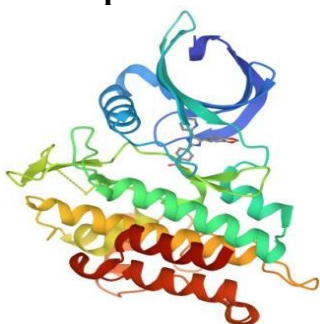
tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap aturan Lipinski (Ferreira *et al.*, 2015).

Tabel 1. Hasil senyawa likopen (SWISS ADME)

Nama senyawa	BM(berat molekul) < 500Da)	Log P(<5)	absorpsi	Log Kp(-2.5)	Surface area	Ikatan Hidrogen		Skin sensitization
						Donor (<5)	Akseptor (<10)	
madecasosside	975	-1.2	-2.874	-2.735	391.529	12	19	no

Berdasarkan Tabel 1 dari senyawa yang diuji, senyawa madecasosside tidak memenuhi syarat Lipinski RO5 dan memenuhi syarat pembuatan sediaan oral. Tetapi bisa penelitian pengembangan obat antijerawat ini dibuat dalam sediaan transdermal dengan memperhatikan Log Kp (skin permeability) dengan nilai log kp > -2,5 menunjukkan memiliki permeabilitas yang baik terhadap kulit (x) dan tidak memiliki alergi pada kulit. “no” skin sensitization”. Riset lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui profil farmakokinetik senyawa aktif tersebut.

Ligan dan reseptor



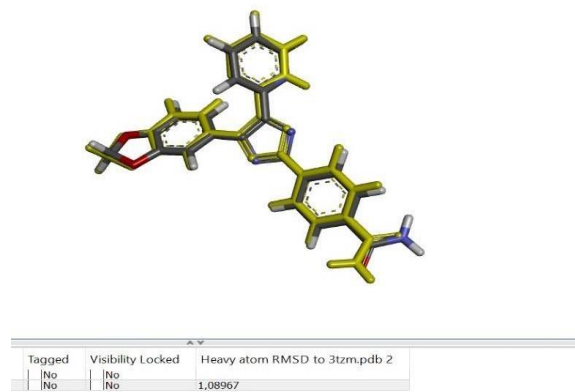
Gambar 1. Struktur tiga dimensi dari reseptor TGF- β 1 dengan kode PDB 3TZM yang telah dipreparasi

Pengujian dilanjutkan pada preparasi reseptor dan ligan dalam rangkaian uji molecular docking yang dilakukan. 3TZM merupakan reseptor dari TGF - β 1

yang merupakan sel pembentuk penyakit inflamasi jerawat.

Pemodelan 3TZM ini menggunakan metode X-Ray Diffraction pada Homo sapiens dengan nilai resolusi 1.70 Å. Ligan yang akan membentuk kompleks dengan reseptor 3TZM yaitu SB431542 (C₂₂ H₁₆ N₄ O₃) yang merupakan ligan alaminya. Namun pada proses ini reseptor dan ligan alami tersebut akan dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2017 untuk memisahkan antara reseptor dan ligan alaminya, serta untuk menghilangkan molekul air yang terbentuk kompleks dengan reseptor (Gambar 1). TGF- β 1 merupakan protein pembentuk jaringan parut yang dihasilkan pada proses proliferasi sel ketika penyembuhan luka terjadi pada fase ini sel fibroblast akan menghasilkan TGF- β 1 terus menerus sehingga terbentuklah inflamasi (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

Pada molecular docking terdapat beberapa parameter yang dapat diketahui. Hasil validasi berupa koordinat grid box dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD menunjukkan komparasi lokasi konformasi ligan sebelum dilakukan docking dan setelah dilakukan *docking*, sehingga semakin kecil nilai senyawa aktif madecasosside.



Gambar 2. Overlay antara ligan sebelum dan sesudah melalui proses docking (validasi) dengan nilai RMSD < 2 Å: 1.08967 Å

Tabel 3. Nilai score docking

Nama senyawa	Grid_Score	Grid_vdw_energy	Internal_energy_repulsive
madecasosside	-103.462	-103462	9.515

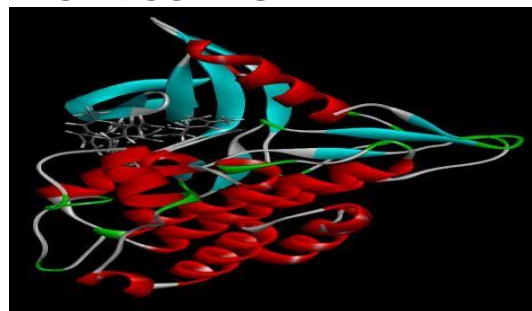
Semakin negatif nilai ikatan energi yang didapatkan menandakan bahwa kompleks yang terbentuk antara reseptor 3TzM dengan senyawa aktif yang berasal dari madecasosside lebih stabil. Dapat dilihat pada table 3. Energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan (afinitas) antara ligan uji dengan protein target. Nilai yang semakin negatif menunjukkan senyawa tersebut memiliki interaksi berupa gaya tarik antar atom yang semakin besar sedangkan gaya tolak antar atom menjadi semakin minimum sehingga konformasi senyawa yang diperoleh semakin stabil (Arya and Kaur, 2022).

Nilai energi ikatan yang rendah menunjukkan kompleks ligan-protein yang terbentuk stabil. Energi bebas pengikatan terendah (yaitu skor docking terbaik) dan konstanta penghambatan menunjukkan afinitas ligan/protein tertinggi (Bitencourt-Ferreira and de Azevedo, 2019). Konstanta inhibisi berbanding lurus dengan jumlah dosis yang diperlukan untuk menimbulkan aktivitas farmakologi. Semakin kecil konstanta inhibisi, semakin kecil jumlah dosis yang dibutuhkan.

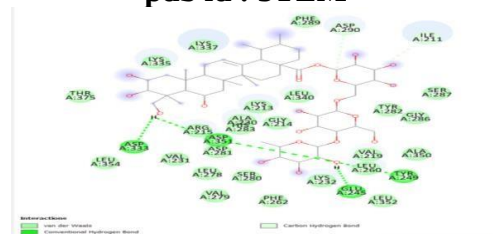
Pada penelitian ini senyawa aktif madecasosside yang memiliki energi ikatan bebas gibbs (afinitas) yaitu -103.462. Energi

van der wals yaitu -103.462, dan energi internal repulsive sebesar 9.515. Dari nilai score docking madecasosside bisa dijadikan sebagai obat anti jerawat secara transdermal yang memiliki afinitas cukup kuat.

HASIL DOCKING



Gambar 3. Hasil docking 3D senyawa madecasosside dengan pdb id : 3TzM



Gambar 4. Hasil docking 3D senyawa madecasosside dengan pdb id : 3TzM

Parameter penting lain yang dipertimbangkan untuk menstabilkan interaksi antar molekul protein target dengan ligan yaitu ikatan hidrogen (H) (Halperin *et al.*, 2002). Pada dasarnya, analisis interaksi ligan-protein mengungkapkan bahwa molekul- molekul ini menempati situs pengikatan yang sama dengan substrat normal dalam domain katalitik dan dapat membentuk ikatan hidrogen, interaksi elektrostatis, dan interaksi hidrofobik dengan residu di situs pengikatan human TGF- β 1 (Mollerup *et al.*, 2016). Interaksi antara ligan alami SB431542 dengan reseptor 3T3M dapat dilihat pada Gambar 4.

Studi docking madecassoside dengan reseptor 3T3M menunjukkan interaksi yang mengikat dengan residu kunci. Analisis docking yang telah dilakukan menunjukkan ada tiga macam ikatan yang terjadi antara ligan dan residu asam amino 3T3M yakni ikatan van der Waals yang lemah dapat dilihat pada warna hijau muda. Dimana ikatan van der Waals adalah ikatan yang lemah dan mudah putus sehingga tidak diberi garis. Ikatan kimia yang terjadi antara residu asam amino yaitu adanya ikatan alkyl yang berwarna ungu dan pi alkyl berwarna pink.

KESIMPULAN

Studi *in silico* dengan menggunakan molecular docking yang dapat melihat berbagai sifat fisika dan kimia suatu senyawa yang akan bermanfaat dalam pengembangan obat atau kosmetik dalam sistem pengantaran secara transdermal.

ACKNOWLEDGEMENT

Terima kasih kepada Kemendikbud Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat yang telah memberikan dana penelitian melalui sekama Penelitian Dosen Pemula sesuai nomor kontrak 186/E5/PG.02.00.PL/2023 dan 046/LL10/PG.AK/2023 pendanaan tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Attar, A., Mess, S., Thomassen, J. M., Kauffman, C. L., & Davison, S. P. (2006). Keloid pathogenesis and treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(1), 286–300.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000195073.73580.46>
- Allen, W. J., Balius, T. E., Mukherjee, S., Brozell, S. R., Moustakas, D. T., Lang, P. T., Case, D. A., Kuntz, I. D., & Rizzo, R. C. (2015). DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *Journal of Computational Chemistry*, 36(15), 1132–1156.
<https://doi.org/10.1002/jcc.23905>
- Anggraito, Y. U., Susanti, R., Iswari, R. S., Yuniastuti, A., Lisdiana, W. H., N., Habibah, N. A., & Bintari, S. H. (2018). Metabolit Sekunder Dari Tanaman. In *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang*.
- Atiyeh, B. S., Costagliola, M., & Hayek, S. N. (2005). Keloid or hypertrophic scar: The controversy: Review of the literature. *Annals of Plastic Surgery*, 54(6), 676–680.
<https://doi.org/10.1097/01.sap.0000164538.72375.93>
- Atwal, P. S., Blease, S., Braxton, A., Graves, J., He, W., Person, R., Slattery, L., Bernstein, J. A., & Hudgins, L. (2016). Novel X-linked syndrome of cardiac valvulopathy, keloid scarring, and reduced joint mobility due to filamin A substitution G1576R. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 170(4), 891–895.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37491>
- Babazadeh, A., Zeinali, M., & Hamishehkar, H. (2017). NanoPhytosome: A Developing Platform for Herbal Anti-Cancer Agents in Cancer Therapy. *Current Drug Targets*, 18(999), 1–1.
<https://doi.org/10.2174/1389450118666170508095250>

- Baisch, A., & Riedel, F. (2006). Hyperplastische narben und keloide. Teil I: Grundlagen und prävention. *Hno*, 54(11), 893–905. <https://doi.org/10.1007/s00106-006-1462-z>
- Baschong, W., Herzog, B., Artmann, C. W., Mendrok, C., Mongiat, S., & Lupia, J.
- A. (2005). Nanotopes™: A Novel UltraSmall Unilamellar Carrier System for Cosmetic Actives. In *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products: Technology, Applications and Formulations*. William Andrew Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-081551504-3.50023-7>
- Bian, D., Zhang, J., Wu, X., Dou, Y., Yang, Y., Tan, Q., Xia, Y., Gong, Z., & Dai,
- Y. (2013). Asiatic acid isolated from centella asiatica inhibits TGF- β 1 induced collagen expression in human keloid fibroblasts via PPAR γ activation. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1032–1042. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7273>
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. (2019). Docking with SwissDock. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2053). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_12
- Bolton, S., & Bon, C. (2003). Pharmaceutical statistics: Practical and clinical applications, fourth edition, revised and expanded. In *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications, Fourth Edition, Revised and Expanded*.
- Branchford, B. R., & Carpenter, S. L. (2018). The role of inflammation in venous thromboembolism. *Frontiers in Pediatrics*, 6(May). <https://doi.org/10.3389/fped.2018.0142>
- Burd, A., & Huang, L. (2005). Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 116(7), 150–157. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000191977.51206.43>
- Butz, A. M., & Christopher S. von Bartheld, J. B. and S. H.-H. (2017). HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.041>.Silibinin
- Chuangsuwanich, A., Arunakul, S., & Kamnerdnakta, S. (2013). The efficacy of combined herbal extracts gel in reducing scar development at a split-thickness skin graft donor site. *Aesthetic Plastic Surgery*, 37(4), 770–777. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0140-2>
- Chung, V. Q., Kelley, L., Marra, D., & Jiang, S. B. (2006). Onion extract gel versus petrolatum emollient on new surgical scars: A prospective double-blinded study. *Dermatologic Surgery*, 32(2), 193–197. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32045.x>
- Clark, R. A. F. (2001). Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 355–367. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x>
- Cole, J., Tsou, R., Wallace, K., Gibran, N., & Isik, F. (2001). Early gene expression profile of human skin to injury using high-density cDNA microarrays. *Wound Repair and Regeneration*, 9(5), 360–370. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00360.x>
- Diegelmann, R. F., & Evans, M. C. (2004). Departments of Biochemistry, Anatomy, Emergency Medicine and Virginia Commonwealth University, Richmond Virginia. *Frontiers in Bioscience*, 4, 283–289.
- Febriyenti, F., Putra, D. P., Wicaksanti, E. I., & Hamami, C. D. (2018). Formulasi Liposom Ekstrak Terpurifikasi Centella asiatica

- Menggunakan Fosfatidilkolin dan Kolesterol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(2), 78. <https://doi.org/10.25077/jsfk.5.2.788> 2.2018
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structurebased drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Fujiwara, M., Muragaki, Y., & Ooshima, A. (2005). Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *British Journal of Dermatology*, 153(2), 295–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06698.x>
- Furtado, F., Hochman, B., Ferrara, S. F., Dini, G. M., Nunes, J. M. C., Juliano, Y., & Ferreira, L. M. (2009). What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 55(6), 700–704. <https://doi.org/10.1590/s010442302009000600014>
- Georg, H., & Ag, V. (2006). *Ep 0 956 851 b1* (12). 99(19), 1–19.
- Germain, D. P. (2007). Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-32>
- Ghanbarzadeh, B., Babazadeh, A., & Hamishehkar, H. (2016). Nanophytosome as a potential food-grade delivery system. *Food Bioscience*, 15, 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2016.07.006>
- Goeminne, L. (1968). A New probably XLinked Inherited Syndrome. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, XVII(3), 439–467.
- Gonzalez, A. C. D. O., Andrade, Z. D. A., Costa, T. F., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614–620. <https://doi.org/10.1590/abd18064841.20164741>
- Güleç, A. T. (2001). *Noonan Syndrome : A Case With Recurrent Keloid Formation*. 67(April).
- Guy, R. C. (2014). International Conference on Harmonisation. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 2(November 1994), 1070–1072. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00861-7>
- Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 47(4), 409–443. <https://doi.org/10.1002/prot.10115>
- Harsa, I. M. S. (2020). Efek Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (Centella Asiatica) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.30742/jikw.v9i1.664>
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99–120. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27842>
- Hinz, B. (2006). Masters and servants of the force: The role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European Journal of Cell Biology*, 85(3–4), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2005.09.004>
- Huang, C., Wu, Z., Du, Y., & Ogawa, R. (2020). Textbook on Scar Management. *Textbook on Scar Management*, 29–35. <https://doi.org/10.1007/978-3-030->



e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827
44766-3

Irham, W. H., Tamrin, Marpaung, L., &
Marpongahtun. (2019). Bioactive
Compounds in Pegagan Leaf (*Centella
asiatica* L. Urban) for Wound Healing.

Journal of Physics: Conference Series,
1232(1), 6–11.
[https://doi.org/10.1088/17426596/1232/
1/012019](https://doi.org/10.1088/17426596/1232/1/012019)