

Simulasi Docking Senyawa Napthoquinones Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

Docking Simulation of Umbi Bawang Tiwai Napthoquinones Compound (*Eleutherine americana* Merr.) against *Mycobacterium tuberculosis* bacteria

Irmayanti Irwan, Hajrah, Yurika Sastyarina*

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis",
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: yurika@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

Bawang tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) is a plant empirically used as an antituberculosis. This plant is thought to have potential because having a compound naphthoquinone potential antituberculosis seen from the average value of the MIC between 206,6 and 12.5 μM . This study aims to examine a model of the interaction of compounds derived naphthoquinone of bawang tiwai against the side of the fastener from the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. The method used is docking molecular using AutoDock tools, and Biovia 2020, the prediction of physicochemical which refers to the law of the five Lipinski of using pkCSM online tool. The receptor proteins used were InhA (PDB: 2X23) and the test ligands of elecanacin, eleutherin, eleutherol, and isoeleutherin. The results show that the four compounds comply with Lipinski's five laws, and the docking analysis data is the value of free bond energy (ΔG) of the four compounds, respectively, -5.82, -4.80, -5.06, -5.52. The ΔG value is below the natural ligand, namely -8, 19, and no hydrogen bonding interaction. It can be concluded that the four naphthoquinone derivative compounds in bawang tiwai lack the potential to bind to the binding site of the *Mycobacterium tuberculosis* bacteria.

Keywords: bawang tiwai, *docking*, *naphthoquinone*, *tuberculosis*

Abstrak

Bawang tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) merupakan tanaman yang secara empiris digunakan sebagai antituberkulosis. Tanaman ini diduga berpotensi karena memiliki senyawa *naphthoquinone* yang berpotensi sebagai antituberkulosis dilihat dari rata-rata nilai MIC antara 206,6 dan 12,5 μM . Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji model interaksi senyawa turunan *naphthoquinone* dari bawang tiwai terhadap sisi pengikat dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Metode yang digunakan

yaitu metode *docking molecular* menggunakan *AutoDock tools* dan *Biovia 2020*, prediksi fisikokimia yang mengacu kepada hukum lima *lipinski* menggunakan *pkCSM online tool*. Protein reseptor yang digunakan yaitu InhA (PDB: 2X23) dan ligan uji elecanacin, eleutherin, eleutherol, dan isoeleutherin. Hasil menunjukkan keempat senyawa memenuhi hukum lima *Lipinski* dan data analisis *docking* berupa nilai energi ikatan bebas (ΔG) dari keempat senyawa berturut-turut yaitu, -5.82, -4.80, -5.06, -5.52 dan nilai ΔG yang dibawah ligan alami yaitu -8,19, serta tidak ada interaksi ikatan hidrogen maka dapat disimpulkan bahwa keempat senyawa turunan *naphthoquinone* dalam bawang tiwai kurang berpotensi untuk berikatan dengan sisi pengikat dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Kata Kunci: bawang tiwai, *docking*, *naphthoquinone*, tuberkulosis

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v13i1.449>

1. Pendahuluan

Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Secara global, diperkirakan 10 juta jiwa terjangkit tuberkulosis pada tahun 2018 dengan angka kematian berkisar 1,2 juta jiwa [2]. Dalam lingkup nasional, pada tahun 2018 kasus tuberkulosis mencapai hingga 843.000 kasus [3].

Pengobatan tuberkulosis merupakan pengobatan yang komprehensif dan berkelanjutan. Setidaknya, diperlukan waktu 6 bulan dengan sedikitnya kombinasi 4 macam obat anti-tuberkulosis (OAT). Resistensi terhadap OAT terjadi karena mutasi pada gen *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga resistensi inilah pemacu untuk perkembangan obat antituberkulosis [4,5]

Salah satu resistensi yang menimbulkan mutasi pada gen pengkode target OAT adalah gen *inhA* untuk isoniazid [6]. Isoniazid aktif terikat pada kompleks *inhA-NADH*. Kompleks ini akan menonaktifkan *enoil reductase*, kemudian terjadi penghambatan biosintesis asam mikolat pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Pergantian asam amino pada tempat ikatan NADH dari *inhA* menghasilkan resistensi isoniazid melalui pencegahan biosintesis asam mikolat. Substitusi Ser94Ala menghasilkan penurunan afinitas ikatan *inhA* ke NADH sehingga, terjadi penghambatan sintesis asam mikolat. Mutasi promoter *inhA* lebih sering terjadi pada posisi pada posisi -

24(G-T), -16(A-G), atau -8(T-G/A) dan -15(CT). Mutasi promoter tersebut menghasilkan ekspresi berlebih *inhA* dan memicu resistensi isoniazid [7]. Hal ini, yang memacu perkembangan obat anti-tuberkulosis. Salah satu cara, yang dapat dilakukan adalah dengan memanfaatkan senyawa aktif dari tanaman yang berpotensi sebagai agen antituberkulosis.

Indonesia dikenal memiliki keanekaragaman hayati berkhasiat yang dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat [8] Salah satunya tanaman yang digunakan oleh masyarakat dayak untuk pengobatan tuberkulosis adalah bawang tiwai. Tanaman ini diduga berpotensi sebagai antituberkulosis dikarenakan memiliki senyawa aktif berupa *naphthoquinones* yang membuat tanaman ini menjadi antibakteri alami yang ampuh [9].

Beberapa penelitian telah meneliti senyawa *naphthoquinones* sebagai antituberkulosis yang menunjukkan bahwa senyawa *naphthoquinones* memperlihatkan aktivitas antituberkulosis berdasarkan konsentrasi daya hambatnya, sehingga senyawa ini dapat menjadi perancah untuk pengobatan obat anti-tuberkulosis baru [10, 11].

Penemuan obat dengan pendekatan *in silico* menggunakan metode *docking molecular* merupakan salah satu metode untuk meningkatkan efisiensi dan efektivitas dalam pengembangan suatu obat baru [12]. *Docking molecular* merupakan upaya untuk menempatkan ligan yang merupakan molekul kecil dengan sel target yang

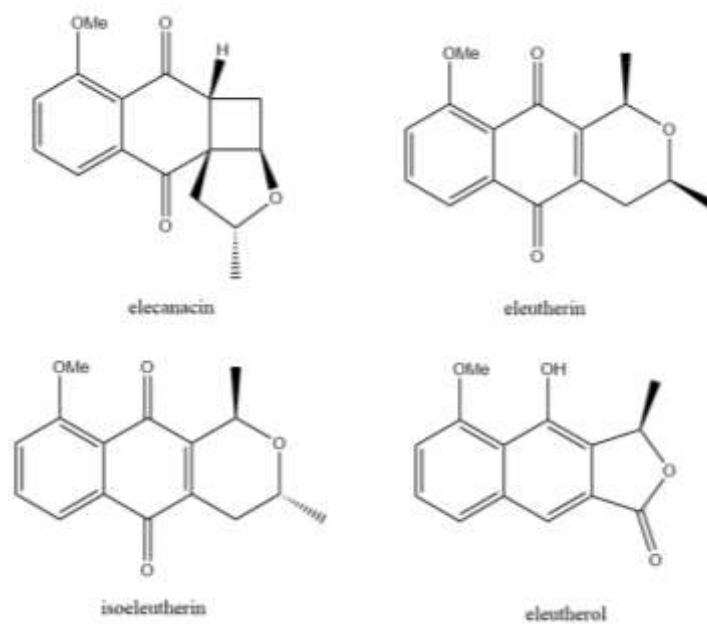
merupakan molekul protein yang besar. *Docking molecular* menghasilkan nilai energi ikatan. Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan suatu senyawa untuk membentuk ikatan antar ligan dan reseptor. Semakin rendah nilai energi ikatan bebas, maka semakin kuat ikatannya, dan semakin stabil ikatan antar ligan dan reseptor maka aktivitasnya semakin besar [13].

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji model interaksi senyawa turunan *naphthoquinones* dari umbi bawang tiwai terhadap sisi pengikat dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang diharapkan senyawa *naphthoquinones* dapat menghambat *Mycobacterium tuberculosis* InhA yang dapat digunakan sebagai kandidat obat antituberkulosis yang baru.

2. Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan laptop ASUS system operasi Windows 10, 64-bit, spesifikasi prosesor AMD Ryzen 5 4550H with Radeon Vega Mobile Gfx 2.10 GHz Memori 8000 mb RAM. Program yang digunakan yaitu, Chem Draw 3D Versi 15, AutoDock Tools Versi 1.5, Biovia Discovery Studio Visualizer Versi 20, SMILES Translator, dan pkCSM tools. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur dua dimensi dari ligan uji yaitu *eleutherin*, *eleutherol*, *eleutherinon*, dan *elecacin*. Sedangkan, reseptor yang dipilih adalah reseptor *Mycobacterium tuberculosis* InhA dengan kode PDB ID: 2X23, yang dapat diunduh di Protein Data Bank (PDB).



Gambar 1. Struktur 2 Dimensi dari ligan uji turunan senyawa *naphthoquinones* dari umbi bawang tiwai

2.2 Preparasi Ligan Uji

Senyawa turunan *naphthoquinones* yang terkandung pada umbi bawang tiwai digambar menggunakan perangkat lunak Chem Draw 3D versi 15 kemudian dikonversi ke bentuk

struktur tiga dimensi dan diminimasi energi menggunakan perintah MMFF94.

2.3 Preparasi Reseptor

Reseptor diunduh di Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>), lalu dipreparasi

menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools Versi 1.5 dengan cara memisahkan reseptor dengan ligan alami yang berikatan.

2.4 Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan *mendocking* kembali ligan alami dan reseptornya yang telah dipreparasi menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5. Metode dikatakan valid apabila nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) didapatkan $\leq 2\text{\AA}$.

2.5 Simulasi Docking

Simulasi *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5 dengan *grid box* yang telah divalidasi. Algoritma yang digunakan adalah *Lamarckian Genetic Algorithm* (*Lamarckian GA*). *Molecular docking* akan menghasilkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) dari struktur tiga dimensi ligan uji dan reseptor target. Lalu dilakukan *re-dock* menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5 dan Biovia Discovery Studio Visualizer 20 untuk melihat ikatan hidrogen dan residu yang terjadi antara ligan uji dan reseptor target.

2.6 Prediksi Sifat Fisikokimia

Prediksi Sifat Fisikokimia dan ADME dilakukan dengan menggunakan situs *online pkCSM* *online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/predicti> [on](http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/predicti)). Struktur tiga dimensi ligan uji diterjemahkan menjadi bentuk format SMILES menggunakan situs *Online SMILES Translator and Structure File Generator* (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>). Lalu dalam format SMILES senyawa diproses menggunakan *pkCSM online tools* untuk memprediksi sifat fisikokimia. Hasil prediksi sifat fisikokimia berupa, berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Polar Surface Activity* (PSA).

3. Hasil dan Pembahasan

Validasi metode *docking* dilakukan menggunakan aplikasi AutoDock Tools 1.5 dengan *mendocking* kembali ligan alami dengan protein target. Parameter validasi *docking* adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan ligan alami dan protein setelah *didocking* terhadap posisi posisi ikatan ligan alami yang sebenarnya [14]. Validasi *docking* dilakukan dengan menentukan *grid box*. *Grid box* merupakan daerah tempat terjadinya interaksi ligan alami dan protein target saat proses *docking*. *Grid box* berbentuk kubus atau balok dengan titik pusat x, y, z dan dimensi x, y, z [15]. *Grid box*, RMSD, energi ikatan bebas dari ligan alami dan protein target dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. *Grid Box*, RMSD, Energi Ikatan Bebas dari Ligan Alami.

Kode PDB	Grid Box	RMSD	ΔG
2X23 (TCU)	X : -20.088 Y : -4.456 Z : -31.202	0,74	-8,19

Energi ikatan bebas merupakan kemampuan obat untuk berikatan pada suatu reseptor. Semakin rendah nilai energi ikatan bebas maka afinitas antar ligan dan reseptor semakin tinggi, sedangkan semakin besar nilai energi ikatan bebas maka afinitas antar ligan dan reseptor semakin rendah [5]. Nilai energi ikatan bebas dari ligan alami dan reseptor target dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan analisis hasil *docking* nilai energi ikatan bebas dari ligan uji pada tabel 2, semua senyawa mempunyai nilai energi ikatan bebas yang lebih besar dibandingkan ligan alami yaitu -8,19, yang menandakan interaksi ligan alami dan protein reseptor target masih lebih baik dibandingkan senyawa uji.

Tabel 2. Analisis Hasil *Docking Molecular*

Ligan / Senyawa	ΔG
Ligan Alami	-8.19
Elecanacin	-5.82
Eleutherin	-4.80
Eleutherol	-5.06
Isoeleutherin	-5.52

Visualisasi hasil *docking* interaksi ligan uji dan reseptor target dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock tools 1.5 dengan melakukan *re-dock*, lalu visualisasinya dilihat dengan perangkat lunak Biovia Discovery Studio Visualizer 20. Visualisasi hasil *docking* dilakukan untuk mengetahui interaksi antar ligan alami-reseptor target dan ligan uji-reseptor target yang akan terlihat interaksinya antara gugus fungsi ligan dengan residu asam amino yang terdapat pada reseptor target. Salah satu interaksi yang dapat diamati adalah ikatan hidrogennya [16].

Berdasarkan data pada tabel 3 dapat dilihat terdapat interaksi antar ligan alami dengan residu asam amino sebanyak 11 dengan terjadi interaksi ikatan hidrogen sebanyak 2, interaksi antara senyawa *elecanacin* dengan residu asam amino sebanyak 6 dengan tidak terjadi interaksi

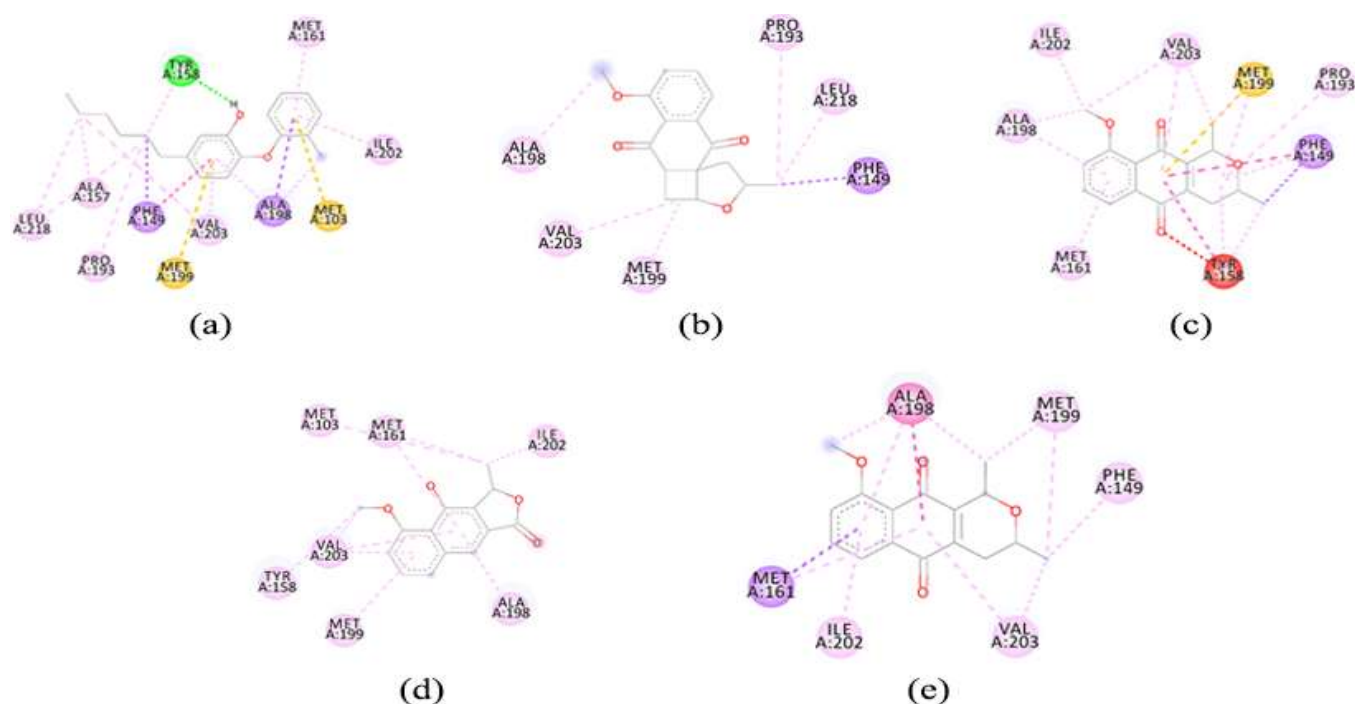
ikatan hidrogen, interaksi antara senyawa *eleutherin* dengan residu asam amino sebanyak 8 dengan tidak terjadi interaksi ikatan hidrogen, interaksi antara senyawa *eleutherol* dengan residu asam amino sebanyak 7 dengan tidak terjadi interaksi ikatan hidrogen, dan interaksi antara senyawa *isoeleutherin* dengan residu asam amino sebanyak 5 dengan tidak terjadi interaksi ikatan hidrogen.

Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terjadi antara atom H yang memiliki muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif yaitu O, N, F dan I. Selain interaksi ikatan hidrogen, interaksi lain dengan residu-residu asam amino juga diamati. Semakin banyak interaksi antar ligan uji dengan residu asam amino maka semakin baik interaksinya [5].

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis interaksi dari ligan alami-reseptor target dan ligan uji-reseptor target.

Tabel 3. Hasil Analisis Interaksi

Ligan/Senyawa	Jumlah Ikatan Hidrogen	Asam Amino
Ligan Alami	1 (Tyr-158)	Leu-218; Ala-157; Phe-149; Val-203; Ala-198; Met-103; Ile-202; Met-162; Met-199; Pro-193; Tyr-158
Elecanacin	0	Ala-198; Val-203; Pro-193; Leu-218; Phe-149; Met-199
Eleutherin	0	Ile-202; Val-203; Met-199; Pro-193; Ala-198; Met-161; Phe-149; Tyr-158
Eleutherol	0	Met-103; Met-161; Val-203; Tyr-158; Met-199; Ala-198; Ile-202
Isoeleutherin	0	Ala-198; Met-161; Met-199; Ile-202; Val-203



Gambar 2. Visualisasi 2D (a) Ligan Alami; (b) *Elecanacin*; (c) *Eleutherin*; (d) *Eleutherol*; dan (e) *Isoeleutherol*

Gambar 2. Menunjukkan visualisasi 2D dari ligan alami dan ligan uji dengan reseptor target, (a) menunjukkan bahwa senyawa membentuk ikatan hidrogen sedangkan (b-e) tidak membentuk ikatan hidrogen, serta pada tabel 2, nilai energi ikatan bebas ligan uji lebih rendah dibandingkan ligan uji menunjukkan bahwa ligan uji kurang berpotensi untuk memiliki interaksi yang baik dengan reseptor target.

Sebelum dilakukan prediksi sifat fisikokimia dilakukan penerjemahan menjadi bentuk format SMILES menggunakan situs Online SMILES Translator and Structure File Generator

(<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>). Kode SMILES dari ligan uji didapatkan dengan memasukkan langsung file ligan uji berformat PDB lalu menerjemahkannya kedalam bentuk SMILES. Hasil kode SMILES ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil kode SMILES elecanacin, eleutherin, eleutherol, isoeleutherin

Nama Senyawa	SMILES Code
Elecanacin	<chem>COC1=CC=CC2=C1C(=O)C3CC4OC(C)CC34C2=O</chem>
Eleutherin	<chem>COC1=C2C(=C3C(C)OC(C)CC3=C(O)C2=CC=C1)O</chem>
Eleutherol	<chem>COC1=C2C(=C3C(C)OC(=O)C3=CC2=CC=C1)O</chem>
Isoeleutherin	<chem>COC1=C2C(=C3C(C)OC(C)CC3=C(O)C2=CC=C1)O</chem>

Dari tabel 4 diatas didapatkan kode SMILES yang akan digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia dan ADME. Kode SMILES ini yang akan digunakan pada situs pkCSM online tool.

Metode prediksi fisikokimia menggunakan aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan tersebut ditetapkan bahwa molekul obat harus memiliki berat molekul <500 g/mol; nilai LogP <5; ikatan-H donor, dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H <5; ikatan-H aseptor, dinyatakan dengan jumlah gugus O dan N <10; dan *polar surface activity* antara 40-130 [5,13]. Prediksi sifat fisikokimia dan penerapan hukum lima Lipinski dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Penentuan sifat fisikokimia dan penerapan hukum lima Lipinski terhadap senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *eleutherol* dan *isoeleutherol*

Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski						Penerapan Hukum Lima Lipinski
	BM	LogP	Torsion	HBD	HBA	PSA (A ²)	
Elecanacin	272.3	2.2579	1	4	0	116.613	Ya
Eleutherin	274.316	3.2818	1	4	2	117.112	Ya
Eleutherol	244.246	2.7854	1	4	1	103.750	Ya
Isoeleutherin	274.316	3.2818	1	4	2	117.112	Ya

Keterangan :

BM : Berat Molekul <500

LogP : Koefisien Partisi <5

Torsion : Ikatan H yang dapat berotasi

Σ HBD : Jumlah atom OH dan NH <5

Σ HBO : Jumlah atom O dan N <10

PSA : *Polar Surface Activity*

Dari tabel 5 dapat dianalisis bahwa semua senyawa *naphthoquinones* umbi bawang tiwai memiliki berat molekul <500; logP <5; jumlah ikatan-H donor <5; dan jumlah ikatan-H aseptor <10 yang berarti semua senyawa memenuhi persyaratan hukum lima Lipinski dan dapat diprediksi bahwa senyawa tersebut mudah untuk diabsorbsi dan memiliki permeabilitas yang baik.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil docking dari empat senyawa *naphthoquinone* umbi bawang tiwai,

menunjukkan nilai ikatan energi yang tidak lebih rendah dibanding ligan alami yaitu, -8.03. Senyawa *elecanacin* merupakan nilai terendah sebesar -5.84. Dan interaksi dari sisi pengikat antar ligan dan reseptor menunjukan tidak interaksi ikatan hidrogen sehingga keempat senyawa tersebut kurang berpotensi untuk berikatan dengan sisi pengikat dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Daftar Pustaka

[1] Retno Asti Werdhani. 2002. *Patofisiologi, Diagnosis, Dan Klafisikasi Tuberkulosis*.

- Jakarta: Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi, Dan Keluarga. Fkui
- [2] World Health Organization. 2019. *Are Updated Every Year For The Tuberculosis*. 2020.
- [3] Kemenkes Ri. 2019. *Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Indonesia Health Profile 2018]*
- [4] A. Anggoro. 2015. Potensi Daun Pepaya (*Carica Papaya Sp.*) Sebagai Obat Anti Tuberkulosis. *Agromed Unila*, Vol. 2, No. 2, Pp. 86–89
- [5] R. Ruswanto. 2015. Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohidrazide Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *J. Kesehat. Bakti Tunas Husada J. Ilmu-Ilmu Keperawatan, Anal. Kesehat. Dan Farm.*, Vol. 13, No. 1, Pp. 135–141, 2015, Doi: 10.36465/jkbth.V13i1.25.
- [6] Mara Imam Taufiq Sinegar. 2015. Mekanisme Resistensi Isoniazid & Mutasi Gen Katg Ser315thr (G944c) *Mycobacterium Tuberculosis* Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid. *Jmj*, Vol. 3, No. 2
- [7] T. T. Irianti. 2016. *Mengenal Anti-Tuberkulosis*. Yogyakarta: Cv. Grafika Indah
- [8] Ervizal A.M. Zuhud. 2009. Potensi Hutan Tropika Indonesia Sebagai Penyangga Bahan Obat Alam Untuk Kesehatan Bangsa. *J. Bahan Alam Indones.*, Vol. 6, No. 6, Pp. 227–232
- [9] S. Aslamiah. 2016. Uji Coba Hidroponik Tanaman Kencur dan Bawang Dayak (The Trial Of Hydroponic On Kencur And Dayak's Onion), *J. Daun*, Vol. 3, No. 1, Pp. 46–53
- [10] P. C. B. Halicki *Et Al.* 2018. Naphthoquinone Derivatives As Scaffold To Develop New Drugs For Tuberculosis Treatment. *Front. Microbiol.*, Vol. 9, No. Apr, Pp. 1–7, 2018, Doi: 10.3389/fmicb.2018.00673.
- [11] W. Paengsri, V. S. Lee, W. L. Chong, H. A. Wahab, And A. Baramée. 2012. Synthesis, Antituberculosis Activity And Molecular Docking Studies For Novel Naphthoquinone Derivatives. *Int. J. Biol. Chem.*, Vol. 6, No. 3, Pp. 69–88, 2012, Doi: 10.3923/Ijbc.2012.69.88.
- [12] W. J. Geldenhuys, K. E. Gaasch, M. Watson, D. D. Allen, And C. J. Van Der Schyf. 2006. Optimizing The Use Of Open-Source Software Applications In Drug Discovery. *Drug Discov. Today*, Vol. 11, No. 3–4, Pp. 127–132, 2006, Doi: 10.1016/S1359-6446(05)03692-5.
- [13] D. Kesuma, S. Siswando, B. T. Purwanto, And S. Hardjono. 2018. Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- Feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Jpscr J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, Vol. 3, No. 1, P. 1, 2018, Doi: 10.20961/Jpscr.V3i1.16266.
- [14] M. B. O. Rastini, N. K. M. Giantari, K. D. Adnyani, And N. P. L. Laksmiani,. 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *J. Kim.*, P. 180, 2019, Doi: 10.24843/Jchem.2019.V13.I02.P09.
- [15] H. Noviardi And F. Fachrurrazie. 2015. Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka J. Ilm. Farm.*, Vol. 5, No. 2, Pp. 65–73, 2015, Doi: 10.33751/Jf.V5i2.410.
- [16] N. D. H. Ruswanto, Winda Trisna Wulandari, Sarah Sri Rahayu, Richa Mardaningrum. 2019. Pharmacoscript Volume 2 No. 2 Bulan Tahun Terbit," *Pharmacoscript*, Vol. 2, No. 2, Pp. 1–12