

## Uji Aktivitas Dan Toksisitas Senyawa Turunan Antrakuinon dari Tanaman Mengkudu (*Morinda Citrifolia L.*) terhadap Pertumbuhan *Candida Albicans* Penyebab Keputihan Pada Wanita

Sonia Alivia Putri\*, Taufik M Fakhri, Farendina Suarantika

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

soniaalivia99@gmail.com,taufikmuhammadf@gmail.com,farensuarantika@gmail.com

**Abstract.** Leucorrhoea is a common disease condition in women, this disease often causes discomfort for women in carrying out their daily activities. The active compounds contained in noni are thought to inhibit *lanosterol 14 alphasdemethylase* receptors. This receptor is present in the cells of the fungus *Candida albicans*, which is the cause of vaginal candidiasis. This research was conducted through an *in silico* computational approach. The test compound was tethered to the *lanosterol 14 alphasdemethylase* receptor. The results in this study with the best binding were produced by the morindin compound with a bond free energy value of -12.58 Kcal/mol and an inhibition constant value of 0.0006  $\mu\text{M}$ . The results of this study are expected to be a reference source for finding alternatives in vaginal discharge therapy.

**Keywords:** *Noni plant (Morinda citrifolia L.), Antifungal, Leucorrhoea, Anthraquinone derivatives, In silico*

**Abstrak.** Keputihan merupakan kondisi penyakit yang umum terjadi pada wanita, penyakit ini sering kali menimbulkan ketidaknyamanan pada wanita dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Senyawa aktif yang terdapat dalam tumbuhan mengkudu diduga dapat menghambat reseptor *lanosterol 14 alphasdemethylase*. Reseptor ini terdapat dalam sel jamur *Candida albicans*, yang merupakan penyebab kandidiasis vaginal. Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan komputasi secara *In silico*. Dilakukan penambatan senyawa uji terhadap reseptor *lanosterol 14 alphasdemethylase*. Hasil dalam penelitian ini dengan penambatan terbaik di hasilkan oleh senyawa *morindin* dengan nilai energi bebas ikatan sebesar -12,58 Kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi sebesar 0,0006  $\mu\text{M}$ . Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi untuk menemukan alternatif dalam terapi keputihan.

**Kata Kunci:** *Tanaman mengkudu (Morinda citrifolia L.), Antifungi, Keputihan, Senyawa turunan antrakuinon, In silico*

## A. Pendahuluan

Keputihan merupakan kondisi penyakit yang banyak terjadi pada wanita. Pada umumnya penyakit ini terjadi pada seluruh kalangan wanita, baik pada wanita muda, dewasa maupun tua. Penyakit ini menginfeksi organ reproduksi wanita, sehingga seringkali mengganggu aktivitas wanita (Darmadi *et al.*, 2017).

Menurut World Health Organization (WHO) pada tahun 2018 sekitar 75% wanita di dunia akan mengalami keputihan setidaknya sekali dalam seumur hidupnya, dan 45% akan mengalami dua kali bahkan lebih. Serta keputihan terjadi sebanyak 25% pada wanita eropa. Studi di India menunjukkan bahwa keputihan menunjukkan angka yang cukup tinggi yaitu 95%, umumnya terjadi pada kalangan pelajar (Eduwan, 2022).

*Candida albicans* merupakan anggota flora normal vagina yang bersifat oportunistik. *Candida albicans* merupakan sejenis jamur yang terdapat dalam tubuh manusia yang secara normal hidup dirongga mulut, membran mukosa mulut, saluran pencernaan, lidah, kulit tangan maupun kaki, serta vagina. Jamur ini terkadang bersifat patogen didalam tubuh jika jumlahnya sangat banyak, serta daya tahan tubuh manusia sedang menurun. Kurangnya kesadaran dalam kebersihan dan akibat suhu tubuh yang lembab sehingga jamur mudah untuk berkembang dan menimbulkan penyakit (Drasar, 2016).

Tanaman mengkudu mengandung senyawa antrakuinon sebagai lisosim terhadap jamur yang memiliki efek secara farmakologik. Kemudian ekstrak mengkudu terbukti dapat menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* (Simatupang *et al.*, 2017). Menurut beberapa penelitian yang dilakukan menyatakan bahwa tanaman mengkudu dapat mengandung beberapa turunan antrakuinon diantaranya adalah *1,2-dihidroksi-3-metilantrakuinon* (*metil alizarin*), *1,2,8-trihidroksi-3-metilantrakuinon* (*2-hidroksikrisopanol*). Kemudian daun mengkudu mengandung senyawa *aloin*, pada buah mengkudu mengandung senyawa turunan antrakuinon berupa *morindin*, *morindon*, dan *alizarin*.

Metode yang digunakan dan dikembangkan pada penelitian kali ini adalah pemodelan molekul (Sirovich *et al.*, n.d.). Pemodelan molekuler juga disebut pengujian *In silico* yang berperan sangat penting dalam bidang Kimia Medisinal dalam rangka merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Trewin, 2010 ; Siswandono, 2016). Pengujian toksisitas dilakukan untuk mengetahui efek toksik pada buah mengkudu (*Morinda citrifolia sL.*) (Abnaz, Zahra Dzakhirah & Jutti Levita, 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian kali ini adalah bagaimana kandungan senyawa turunan antrakuinon pada tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) apakah memiliki aktivitas antifungi terhadap jamur *Candida albicans* serta membandingkan keenam senyawa uji terhadap reseptor dan bagaimana efek toksisitas senyawa turunan antrakuinon pada tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) sebagai pengobatan keputihan pada wanita.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kandungan senyawa turunan antrakuinon psada tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) memiliki aktivitas antifungi terhadap jamur *Candida albicans*, serta untuk membandingkan keenam senyawa terhadap reseptor 14 alphasdemethylase dan untuk mengetahui bagaimana toksisitas senyawa turunan antrakuinon pada tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) sebagai pengobatan keputihan pada wanita.

## B. Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji secara *In silico* yang dilakukan untuk mengetahui senyawa uji berupa *morindin*, *morindon*, *aloin*, *alizarin*, *1,2-dihidroksi-3metilantrakuinon* (*metil alizarin*), dan *1,2,8-trihidroksi-3metilantrakuinon* (*2-hidroksikrisopanol*) yang diisolasi dari tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Tahap pertama yang dilakukan yaitu pengunduhan struktur kimia 2D pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Kemudian dilakukan penentuan sifat fisikokimia senyawa uji pada website SWISS ADME (<http://www.swissadme.ch>) berdasarkan aturan lipinski dan penentuan sifat farmakokinetika ADME dan menentukan Toksisitas pada website Pre-ADMET <https://preadmet.bmdrc.org/>.

Selanjutnya dilakukan pencarian struktur 3D dari reseptor *lanosterol 14 alphas demethylase* yang akan digunakan sebagai reseptor uji pada proses *docking* yang akan dilakukan. Pengunduhan dilakukan melalui website *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>), dengan menggunakan kode *PDB 5V5Z*. Setelah itu, preparasi senyawa makromolekul menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi 2019 untuk memisahkan antara ligan alami dan proteinnya serta menghapus molekul air dan pelarut lainnya. Terakhir, dilakukan validasi metode *Molecular Docking* reseptor uji yaitu *Lanosterol 14 alpha demethylase* dengan ligan alaminya, dan dilakukan simulasi *Molecular Docking* antara *Lanosterol 14 alpha demethylase* dengan menggunakan software *MGLTools* versi 1.5.6 yang telah dilakukan peningkatan dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Hasil analisis *Molecular Docking* dilakukan dengan menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi 2019.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan menentukan aktivitas biologi serta sifat fisikokimia dari senyawa turunan antrakuinon antara lain *morindin*, *morindon*, *aloin*, *alizarin*, *1,2-dihidroksi-3metilantrakuinon* (*metil alizarin*), dan *1,2,8-trihidroksi-3metilantrakuinon* (*2-hidroksikrisopanol*) sebagai pembanding ketokonazol terhadap *Candida albicans*. Parameter yang dilihat yaitu bobot molekul (BM), nilai lipofilitas (CLogP), ikatan hidrogen, nilai refraktivitas molar dari senyawa uji.

### Nilai Bobot Molekul (BM)

Berikut merupakan nilai bobot molekul senyawa uji yang tertera pada **Tabel 1**.

No	Senyawa	Bobot Molekul
1	<i>Alizarin</i>	240,21 g/mol
2	<i>Aloin</i>	418,39 g/mol
3	<i>Metil alizarin</i>	254,24 g/mol
4	<i>Morindin</i>	564,49 g/mol
5	<i>Morindon</i>	270,24 g/mol
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	270,24 g/mol

Berdasarkan data pada **Tabel 1** diatas menunjukkan bahwa 5 dari 6 senyawa memenuhi aturan lipinski diantaranya adalah senyawa uji *alizarin*, *aloin*, *metil alizarin*, *morindon*, *2-hidroksikrisopanol*, yang memiliki bobot molekul kurang dari 500 g/mol. Dari ke 5 senyawa tersebut yang memenuhi aturan lipinski yang memiliki nilai paling baik adalah *alizarin*, karena *alizarin* memiliki bobot molekul paling rendah, sehingga senyawa akan semakin mudah diabsorpsi oleh tubuh, oleh karena itu senyawa ini yang paling baik diantara senyawa lainnya (Ruswanto *et al.*, 2019).

### Nilai Lipofilitas (CLogP)

Berikut merupakan nilai lipofilitas (CLogP) senyawa uji yang tertera pada **Tabel 2**.

No	Senyawa	ClogP
1	<i>Alizarin</i>	1,85
2	<i>Aloin</i>	1,86
3	<i>Metil Alizarin</i>	2,11
4	<i>Morindin</i>	2,3
5	<i>Morindon</i>	2,09
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	2,06

Berdasarkan data pada **Tabel 2** diatas menunjukkan bahwa keenam senyawa memenuhi aturan lipinski, karena memiliki nilai lipofilitas kurang dari 5. Namun senyawa yang paling baik berdasarkan nilai ClogP adalah senyawa *alizarin* karena memiliki nilai lipofilitas yang paling rendah, dan memenuhi nilai koefisien partisi.

### Donor dan Akseptor Ikatan Hidrogen

Berikut merupakan nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen senyawa uji yang tertera pada **Tabel 3**.

No	Senyawa	Jumlah Donor Ikatan H	Jumlah Akseptor Ikatan H
1	<i>Alizarin</i>	2	4
2	<i>Aloin</i>	7	9
3	<i>Metil Alizarin</i>	2	4
4	<i>Morindin</i>	8	14
5	<i>Morindon</i>	3	5
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	3	5

Berdasarkan data pada **Tabel 3** diatas jumlah nilai donor ikatan hidrogen pada senyawa *Alizarin*, *Metil alizarin*, *Morindon*, dan *2-hidroksikrisopanol* memenuhi aturan lipinski, karena jumlah nilai donor reseptor kurang dari 5. Sedangkan, jumlah nilai akseptor ikatan hidrogen pada senyawa *Alizarin*, *Aloin*, *Metil Alizarin*, *Morindon*, dan *2-hidroksikrisopanol* memenuhi aturan lipinski, karena jumlah nilai akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10.

### Nilai Refraktivitas Molar

Berikut merupakan nilai donor dan akseptor ikatan hydrogen senyawa uji yang tertera pada **Tabel 4**.

No	Senyawa	Refraktivitas Molar
1	<i>Alizarin</i>	63,8
2	<i>Aloin</i>	101,96
3	<i>Metil Alizarin</i>	68,76
4	<i>Morindin</i>	129,32
5	<i>Morindon</i>	70,78
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	70,78

Berdasarkan data pada **Tabel 4** diatas menunjukkan bahwa keenam senyawa memenuhi aturan lipinski dimana nilai-nya masuk kedalam rentang antara 40-130. Diantara keenam senyawa tersebut *morindin* memiliki nilai refraktivitas molar yang

paling baik karena memiliki nilai yang lebih besar, dimana senyawa tersebut memiliki sifat hidrofobik yang baik dan senyawa mudah berinteraksi dengan reseptor (Annisa Fitriyani Suryana *et al.*, 2022).

### Prediksi sifat ADME dan Toksisitas

Berikut merupakan prediksi sifat ADME dan toksisitas senyawa uji yang tertera pada **Tabel 5**.

Senyawa	ADME			Toksisitas	
	HIA (%)	Caco-2 (nm/sec)	Plasma Protein Binding (PPB)	Karsinogenik	Mutagenik
<i>Alizarin</i>	92,34	0,33	98,05	Non-Karsinogenik	Mutagenik
<i>Aloin</i>	33,64	10,62	50,09	Non-Karsinogenik	Mutagenik
<i>Metil Alizarin</i>	92,59	16,33	96,29	Non-Karsinogenik	Mutagenik
<i>Morindin</i>	38,52	16,76	48,99	Karsinogenik	Mutagenik
<i>Morindon</i>	90,42	20,89	99,58	Karsinogenik	Mutagenik
<i>2-hidroksikrisopanol</i>	90,42	7,25	99,56	Karsinogenik	Mutagenik

Berdasarkan data pada **Tabel 5** diatas pada parameter HIA senyawa yang masuk kategori baik adalah *alizarin*, *metil alizarin*, *morindon*, dan *2-hidroksikrisopanol* karena memasuki rentang 70-100%. Pada parameter Caco-2 senyawa *aloin*, *metil alizarin*, *morindin*, *morindon*, dan *2-hidroksikrisopanol* memiliki kemampuan permeabilitas yang sedang (4-70 nm/sec). Sedangkan, senyawa *Alizarin* memiliki kemampuan permeabilitas yang rendah (<4 nm/sec). Pada parameter PPB senyawa *alizarin*, *metil alizarin*, *morindon*, dan *2-hidroksikrisopanol* memiliki kemampuan berikatan kuat dengan protein plasma, karena nilai %PPB lebih dari 90%.

Berdasarkan data diatas keenam senyawa perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menghilangkan sifat karsinogenik dan mutagenik dengan cara memodifikasi struktur kimia.

### Optimasi Geometri

Dilakukan optimasi geometri pada senyawa *morindin*, *morindon*, *aloin*, *alizarin*, 1,2-dihidroksi-3*metil*antrakuinon, dan 1,2,8-trihidroksi-3*metil*antrakuinon (2-*hidroksikrisopanol*) menggunakan software GaussView 5.0 dan *Gaussian09* yang bertujuan untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Parameter yang dilihat adalah energi total dan selisih HOMO-LUMO (Annisa Fitriyani Suryana *et al.*, 2022).

### Energi Total

Berikut merupakan energi total dari senyawa uji yang tertera pada **Tabel 6**.

No	Senyawa	Energi Total (kcal/mol)
1	<i>Alizarin</i>	-8,69
2	<i>Aloin</i>	-1482,27
3	<i>Metil Alizarin</i>	-873,72
4	<i>Morindin</i>	-2049,42
5	<i>Morindon</i>	-948,54
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	-942,88

Berdasarkan data pada **Tabel 6** diatas senyawa dengan energi total terendah adalah *morindin* yaitu -2049,42 A.U. Menandakan bahwa senyawa ini memiliki konformasi struktur yang paling stabil.

#### Analisis HOMO-LUMO

Berikut merupakan data analisis HOMO-LUMO senyawa uji yang tertera pada **Tabel 7**.

No	Senyawa	HOMO	LUMO	Selisih
1	<i>Alizarin</i>	-0,225	-0,111	0,114
2	<i>Aloin</i>	-0,209	-0,072	0,137
3	<i>Metil Alizarin</i>	-0,222	-0,108	0,114
4	<i>Morindin</i>	-0,22	-0,106	0,114
5	<i>Morindon</i>	-0,227	-0,115	0,112
6	2- <i>hidroksikrisopanol</i>	-0,315	-0,025	0,290

Berdasarkan data pada **Tabel 7** diatas menunjukkan bahwa senyawa *morindon* lebih baik dibandingkan senyawa lainnya, karena memiliki nilai selisih yang paling kecil. Sehingga senyawa ini mendekati dengan nilai konformasi ligan alaminya.

#### Preparasi Struktur Makromolekul

Dilakukan pengunduhan makromolekul reseptor *lanosterol 14 alphasdemethylase* dari situs resmi [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) (Protein Data Bank) dengan kode 5V5Z yang selanjutnya akan mengalami proses validasi metode. Selanjutnya makromolekul dibuka menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*.

#### Validasi Molecular Docking

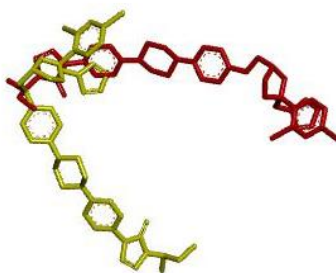
Validasi metode *molecular docking* dilakukan untuk melihat penambatan kembali antara reseptor dan ligan alaminya yang telah dipreparasi kemudian digunakan kembali untuk penambatan pada senyawa *morindin*, *morindon*, *aloin*, *alizarin*, 1,2-dihidroksi-3metilantrakuinon, dan 1,2,8-trihidroksi-3metilantrakuinon (2-*hidroksikrisopanol*).

**Tabel 8.** Nilai Ukuran Grid Box, Grid Center, dan Spasing Validasi

UKURAN GRID BOX			UKURAN GRID CENTER			SPASING (angstrom)
X	Y	Z	X	Y	Z	
52	60	52	-38,038	-19,282	24,569	0.375

**Tabel 9.** Hasil Validasi Metode Molecular Docking

Rank	Sub-Rank	Run	Binding-energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	32	-14,08	0,00	1,84	RANGKING



**Gambar 1.** Visualisasi Ligan Alami Sebelum (merah) dan Sesudah Dilakukan Validasi (kuning)

Berdasarkan pada data tabel diatas, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,84 Å. Hal ini sudah sesuai dengan literatur yaitu nilai RMSD < 2 Å. Berdasarkan nilai tersebut, maka metode yang digunakan dapat dikatakan sudah valid, karena sudah memenuhi nilai RMSD. ). Kemudian diperoleh nilai *binding energy* sebesar -14,08 dimana nilai ini menunjukkan ikatan antara ligan dan reseptornya, semakin kecil nilainya maka semakin baik dan semakin stabil ikatannya (Syahroni et al., 2018).

### Simulasi Molecular Docking

Berikut merupakan simulasi molecular docking pada senyawa uji yang tertera pada **Tabel 10**.

No	Senyawa	Energi Ikatan (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
1	<i>Alizarin</i>	-8,81	0,35 µM
2	<i>Aloin</i>	-9,74	0,072 µM
3	<i>Metil Alizarin</i>	-8,55	0,54 µM
4	<i>Morindin</i>	-12,58	0,0006 µM
5	<i>Morindon</i>	-8,37	0,73 µM
6	<i>2-hidroksikrisopanol</i>	-9,06	0,23 µM

Berdasarkan **Tabel 10**, Senyawa *morindin* ini dapat dikatakan memenuhi aturan Lipinski karena memenuhi 2 parameter dari 5 parameter yang harus terpenuhi, serta kelima parameter Lipinski tidak harus selalu terpenuhi. (Sintesis *et al.*, 2021)

### Analisis Hasil Molecular Docking

Berdasarkan hasil dari simulasi *Molecular Docking* pada senyawa uji yang dianalisis menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*. Data yang sudah diperoleh dari *molecular docking* kemudian dianalisis dengan cara mengamati interaksi residu asam amino, dengan cara melihat hasil visualisasi senyawa uji dengan reseptor *lanosterol 14 alphasdemethylase*.

Dari keenam senyawa uji menunjukkan ikatan yang sama yaitu 6 ikatan hidrogen (ARG381, TYR64, LYS143, PHE233, PHE380, TYR118) serta 4 ikatan hidrofobik (LEU87, LEU88, PRO230, ALA61). Berdasarkan interaksi diatas dapat diprediksikan bahwa keenam senyawa uji dapat berperan sebagai penyusun aktif dari sisi reseptor *lanosterol 14 Alphasdemethylase* sebagai reseptor target. Diantara keenam senyawa yang memiliki interaksi paling banyak adalah senyawa *morindin*, maka konformasi struktur senyawa dengan reseptornya semakin baik.

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa senyawa Morindin memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya karena secara data kuantitatif dari hasil simulasi Molecular Docking diperoleh nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) sebesar -12,58 Kcal/Mol, dan nilai Konstanta Inhibisi (KI) sebesar 0,0006  $\mu\text{M}$ , tetapi hasil ini tidak lebih baik dibandingkan ligan alaminya terhadap reseptor 14 alphasdemethylase.

Berdasarkan hasil penelitian melalui profil farmakokinetika keenam senyawa menunjukkan sifat mutagenik, dan beberapa senyawa bersifat karsinogenik, sehingga diperlukan modifikasi struktur.

#### Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm dan Ibu apt. Farendina Suarantika, M.S.Farm selaku pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan motivasi kepada penulis selama proses penyusunan artikel ini. Penulis juga mengucapkan serta pihak-pihak terkait yang telah mendukung penulis selama proses penulisan artikel ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] Abnaz, Zahra Dzakhirah, & Jutti Levita, "Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Teori Uji Toksisitas", *Farmaka*, 16, 213–221, 2018.
- [2] Annisa Fitriyani Suryana, Hilda Aprilia, & Taufik Muhammad Fakhri, "Uji Aktivitas In Silico Senyawa Amritoside, Tinosporaside dan Turunannya sebagai Kandidat Senyawa", *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 1–10, 2022, <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4369>
- [3] Darmadi, Dewi, A., & Yunus, M, "Pengaruh Ekstrak Kulit Duku terhadap *Candida Albicans* sebagai Penyebab Keputihan pada Wanita" *Prosiding CELSciTech*, 2(2), 51–54, 2017.
- [4] Drasar, B. S, "Medical microbiology—a guide to microbial infections, pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control" *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 125, 2003, [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(03\)90055-1](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(03)90055-1)
- [5] Eduwan, J. (2022). Gambaran Pengetahuan Tentang Keputihan Pada Remaja Putri. *Jurnal Vokasi Keperawatan (JVK)*, 5(1), 71–77. <https://doi.org/10.33369/jvk.v5i1.22449>
- [6] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- [7] Ruswanto, Rahayuningsih, N., Hidayati, N. L. D., Nuryani, G. S., & Mardianingrum, R., "Uji In Vitro dan Studi In Silico Senyawa Turunan N' -Benzoylisonicotinohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis ( In Vitro and In Silico Study of N' -Benzoylisonicotinohydrazide as Antituberculosis Candidate )" *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 218–226, 2019.
- [8] Simatupang, O. C., Abidjulu, J., & Siagian, K. V, "Uji daya hambat ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara in vitro" *E-GIGI*, 5(1), 2017, <https://doi.org/10.35790/eg.5.1.2017.14701>
- [9] Sintesis, H., Garam, L., Maulidianingtyas, H., Prasetyo, A. D., Haikal, F., Cahyo, I. N., & Istighfarini, V. N, *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 17(2), 211–218, 2021,



<https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.59676.68-85>

- [10] Sirovich, L., Kohn, P. S. K. R. V, & Sastry, J. D. M. S. S. (n.d.), *Reviews of First Edition ( continued from back cover )* (Vol. 21).
- [11] Syahroni, E., Wisnuwardani, H. A., & Fakhri, T. M, "Studi In Silico Senyawa Turunan Phthalosianin terhadap Reseptor HasAp pada Bakteri Pseudomonas aeruginosa sebagai Kandidat Fotosensitizer" *Prosiding Farmasi*, 352–361, 2018.
- [12] Trewin, A, "Molecular Modelling for Beginners" *Chromatographia*, 71(1–2), 175–175, 2010. <https://doi.org/10.1365/s10337-009-1412-5>