

**STUDI IN SILICO POTENSI FARMAKOKINETIK TUJUH SENYAWA
DARI TUMBUHAN BROTOWALI (*Tinospora cordifolia*) UNTUK
PREDIKSI TOKSISITAS**

Anjas Wilapangga^{*}, Uqomah Aziza, Khoirul Khotim

Program Sarjana Farmasi Klinik Komunitas, STIKes Bina Cipta Husada Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

E-mail: anjas@stikesbch.ac.id

ABSTRAK

Tanaman brotowali (*Tinospora cordifolia*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Kandungan senyawa dalam tanaman brotowali mempunyai gugus tersubstitusi yang menyebabkan perubahan sifat fisikomia, farmakokinetik, toksisitas dan aktifitas masing-masing senyawa. Perubahan tersebut dapat diprediksi melalui in silico. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi secara in silico prediksi sifat fisiokimia, proses farmakokinetik (ADME) dan toksisitas dari senyawa yang terkandung dalam Brotowali. Prediksi sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas senyawa dilakukan menggunakan program pkCSM online tool. Hasil uji in silico menggunakan program pkCSM online tool menunjukkan bahwa senyawa 20a hydroxyecdione, amritoside, epicatechin, Cordifolioside-A, Magnoflorine, β -Ecdysone, dan Palmatine mempunyai sifat farmakokinetik yang baik dan menimbulkan toksisitas yang relative rendah.

Kata kunci: Brotowali, Toksisitas dan Insilico

ABSTRACT

Brotowali plant (*Tinospora cordifolia*) is one of the traditional medicinal plants that is widely used to treat various diseases. The content of compounds in brotowali plants has substituted groups that cause changes in the physicochemical properties, pharmacokinetic, toxicity and activity of each **compound**. These changes can be predicted through in silico. This study aims to predict in silico the prediction of physiochemical properties, phaemacokinetic prosesses (ADME) and toxicity of compounds contained in Brotowali. Prediction of pharmacokinetic properties (ADME) and toxicity of compounds was carried out using the pkCSM online tool program. The results of insilico tests using the pkCSM online tool program showed that the compounds 20a hydroxyecdione, amritoside, epicatechin, Cordifolioside-A, Magnoflorine, β -Ecdysone, and Palmatine have good pharmacokinetic properties, and cause relatively low toxicity.

Keywords: Brotowali, Toxicity and Insilico

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara kepulauan yang terletak di daerah katulistiwa. Indonesia menjadi negara mega-biodiversitas mempunyai keanekaragaman hayati yang sangat tinggi terutama tumbuh-tumbuhan. Tumbuhan sudah dipakai dalam pengobatan tradisional secara turun menurun oleh banyak suku-suku di Indonesia, terdapat sebanyak 1,845 spesies tanaman berbunga di Indonesia yang telah diketahui memiliki kegunaan sebagai obat(Makatita et al., 2020). Data Badan Kesehatan Dunia atau WHO (World Hearth Organization (WHO) menyatakan bahwa lebih dari 65% penduduk di negara-negara maju menggunakan pengobatan dari bahan-bahan alam (Hasanah & Arnanda, 2020).

Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional adalah brotowali yang memiliki kandungan senyawa kimia yang menyembuhkan berbagai penyakit (Widyaningsih et al., 2009). Tanaman *Tinispura crispa*, L.Miers (Family Menispermaceae) memiliki peranan penting dalam bidang tanaman obat serta telah banyak digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman brotowali (*Tinispura crispa*, L.Miers) merupakan tumbuhan kecil yang tumbuh di daerah tropis benua Asia. Tanaman ini banyak ditemukan di Indonesia, Malaysia,

Thailand, India, Cina dan Vietnam (Asif Iqbal et al., 2012).

Beberapa masyarakat menggunakan tumbuhan ini untuk menyembuhkan penyakit kulit. Selain itu juga dipakai untuk pengobatan penyakit lain seperti demam sebagai antiperiodic, sebagai agen hipoglygenik, diuretic, agen pembersih luka untuk luka rematik kronis, demam malaria. Secara kimia , tanaman brotowali mengandung rasa pahit dan juga mengandung picroretine, berberine, alkaloid, triterpenes yaitu cycloecalenol, cycloecalenone dan flavones-O-glycosides seperti apigenin dan resin(Asif Iqbal et al., 2012).Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh S. Tripathy et all (2021), mereka banyak menemukan senyawa diantaranya 20a hydroxy ecdysone, amritoside, apige-6-C, glucosy7-O-glucoside, epicatechin, tinosporine B, Cordifolioside-A. Magnoflorine, β -Ecdysone dan Palmatine (Tripathy et al., 2021).

Terlepas dari adanya komponen kimia yang berbeda, tanaman brotowali juga memiliki spektrum sifat farmakologis yang luas, yang dilaporkan dala literatur yaitu antibakteri, anti nyeri anti inflamasi, anti aknker dan anti oksidan (Asif Iqbal et al., 2012). Selain itu berdasarkan studi brotowali memiliki kandungan kimia dari batang

diantaranya alkaloid kuinolin, alkaloid isokuinolin dan golongan lukosida fenolik serta senyawa golongan glukosida furanoid diterpene dan senyawa golongan furanoid diterpene(Kimia, 2015). Modifikasi struktur dilakukan untuk merancang obat yang baru dengan cara mengubah gugus tersubtitusi yang akan menyebabkan perubahan farmakokinetik, sifat fisiokimia, toksisitas serta aktifitas masing-masing senyawa(Hardjono, 2017) termasuk juga mengetahui gambaran interaksi obat dengan reseptor (Sirovich & Kohn, n.d.).

Permodelan molekul telah banyak digunakan dalam bidang kimia dan komputasional yang berguna untuk mengetahui aksi obat pada tingkat molekul dan atom, melalui simulasi proses interaksi obat reseptor (docking) dengan bantuan komputer. Teknik ini dinamakan uji in silico yang berperan sangat penting dalam bidang Kimia Medisinal dalam rangka merancang, menemukan serta mengoptimasikan senyawa pada proses pengembangan obat(Hardjono, 2017).

Uji in silico juga merupakan uji pemdekan untuk memprediksi sifat kimia fisika molekul, sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi Distribusi, Metabolisme dan Eksresi), interaksi senyawa dengan reseptor, memprediski mekanisme aksi,

selektifitas dan toksisitas senyawa. Beberapa keunggulan uji in silico adalah aman, bebas dari limbah bahan kimia, mudah, hemat biaya dan dapat memperpendek saat penelitian(Kriharyani et al., 2019). Untuk memprediksi sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi Distribusi, Metabolisme dan Eksresi) serta toksisitas dari senyawa-senyawa maka dilakukan dengan menggunakan pKCSM online tool (Pires et al., 2015) (Sebagai & Enzym, 2023; Wilapangga, 2023)

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang dipakai adalah 7 senyawa dari tumbuhan brotowali (*Tinospora cordifolia*). Program Chem Bio Draw Ultra Versi 8 (CambridgeSoft), Program Chem Bio 3D Ultra Versi 8 (CambridgeSoft) dan pKCSM.

Alat yang digunakan adalah laptop Acer Aspire, Sistem operasi Windows 10 64 bit, prosesor Inter Core i5-7200U, CPU @250Ghz, RAM 8,00GB

Metode

Prediksi Sifat Fisiokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa

Prediksi Sifat Fisikokimia seperti Berat Molekul (BM), Logaritma koefisien

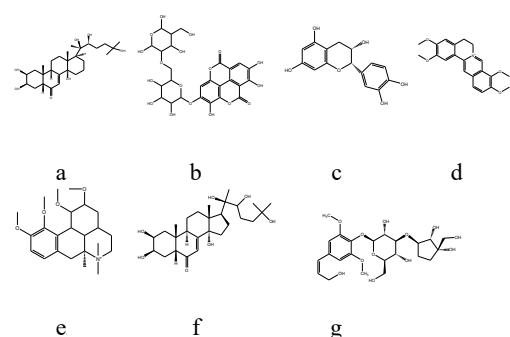
Partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD) dan Polar dilakukan dengan menggunakan dengan menggunakan pkCSM online tool. Pertama 7 senyawa dari tumbuhan brotowali digambarkan struktur molekul 2-D dengan program Chem Bio Draw Ultra versi 8, kemudian dicopikan pada program Chem Bio 3D Ultra versi 8 untuk membuat struktur 3-D, selanjutnya disimpan dalam bentuk format SMILES. Dalam bentuk format SMILES inilah senyawa diproses menggunakan pkCSM online tool dengan alamat <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction> untuk memprediksi sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi Distribusi, Metabolisme dan Eksresi) dan toksitas senyawa.

Untuk memprediksi toksitas (LD50) per oral pada globally harmonized system (GSH) digunakan Protox Surface Actifity (PSA) dilakukan dengan menggunakan pkCSM online tool.

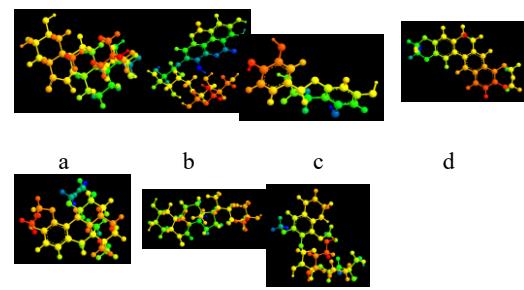
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pembuatan struktur 2-D menggunakan ChemDraw Profesional 8.0 ditunjukkan pada Gambar 1. STRUKTUR 2-D kemudian digunakan untuk membuat struktur 3-D dengan menggunakan ChemDraw 3-D 8.0 (Gambar 2).

Gambar struktur kimia dalam 2-D dan 3-D



Gambar 1 struktur Kimia 2 Dimensi (a) 2O-Hidroxiekidison (b) Amritoside (c) Epicatechin (d) Palmatine (e) Magnoflorine (f) β -Ecdysone (g) Cordifolioside A



Gambar 2 struktur kimia 3 Dimensi (a) 2O-Hidroxiekidison (b) Amritoside (c) Epicatechin (d) Palmatine (e) Magnoflorine (f) β -Ecdysone (g) Cordifolioside A

Tabel 1. Nama Senyawa dan kode smiles yang digunakan untuk uji prediksi fitokimia dan Prediksi ADME

N o	Nama Senyawa	Kode Smiles Senyawa
1	2O-Hidroxiekidison	O[C@@H]1[C@H](O)C[C@](C(C=C3[C@@]([H])2CC[C@@]4(C)[C@](O)3CCC[C@@]([H])4[C@@]([C@H](O)CCC(O)(C)C(C)O)=O)([H])[C@]2(C)C1
2	Amritoside	OC4=C(O)C3=C(C(C(O5)=O)=C4)C(C5=C2)=C(OC3=O)C(O)=C2OC1C(O)C(O)C(O)C(COC6C(O)C(C)O)C(O)OC6O)O1

3	Epicatechin	OC1=CC(O[C@@@H]([C@]3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@@H](O)C2)=C2C(O)=C1
4	Palmatine	COC1=C(OC)C=C(C2=CC(C=CC(OC)=C4OC)=C4C=[N+]2CC3)C3=C1
5	Magnoflorine	COC1=C(OC)C2=C(C[C@@]4(C)C3C2C(OC)C(OC)CC3CC[N+](C)4C)C=C1
6	β -Ecdysone	O[C@H](C[C@@]3[CH]([C@H](C[C@]4(C)[C@@]2([H])CC[C@]1(C)[C@@H](C[C@@H](C)O)C(CCC(C)O)O)CC[C@](O)C2=CC3=O)O
7	Cordifolioside A	O[C@@H]1[C@@](O)(CO)CC[C@H]1O[C@H]2[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@@H](OC3=C(OC)C=C(/C=C\CO)C=C3OC)[C@@H]2O

Prediksi Fitokimia

Prediksi in silico nilai parameter sifat fisikokimia senyawa yang terkandung dalam bratawali dapat dilihat pada Tabel 2. Tahun 1971 Lipinski et al. telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5; ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5; dan ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima(Kesuma et al., 2018). Dari tabel 2

dapat disimpulkan bahwa ada lima senyawa yang memiliki berat molekul kurang dari 500, nilai logP kurang dari 5, nilai aseptor dan donor dari ikatan hidrogen kurang dari 10 sehingga dapat disimpulkan bahwa kelima senyawa tersebut mudah diabsorpsi. Kelima senyawa tersebut yaitu 20-Hidroxsiekdison, Epicatechin, Palmatine, Magnoflorine dan β -Ecdysone.

Prediksi in silico aktivitas dan toksisitas

Tabel 2. Prediksi in siliko nilai parameter sifat fisikokimia menggunakan pkCSM online tool. BM = Berat Molekul, LogP = logaritma koefisien partisi oktanol/air, Torsion = ikatan antar atom yang dapat terputar, HBA = Hydrogen Bond Acceptors, HBD = Hydrogen Bond Donors, PSA = Polar Surface Actifity .

Struktur	2O-Hidroxsiekdison	Amritoside	Epicatechin	Paltamine	Magnoflorine	β -Ecdysone	Cordifolioside A
BM	494.669	626.476	290.271	352.41	390.544	480.642	502.513
logP	2.2441	-3.1848	1.5461	3.3848	3.2484	1.854	-1.841
Torsion	5	6	1	4	4	5	10

HBA	7	18	6	4	4	7	12
HBD	6	10	5	0	0	6	7
PSA	208.807	242.152	119.662	152.238	169.042	202.442	202.062

Tabel 3 Prediksi in silico sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas senyawa

ADMET	2O-Hidroksieklidon	Amritoside	Epicatechin	Paltamine	Magnoflorie	β -Ecdysone	Cordifolioside A
Intestinal absorption (human)	58,59	18.124	73.343	99.847	100	58.732	37.386
Skin permeability	-3,111	-2.735	-2.735	-2.73	-2.756	-3.407	-2.736
VDss (human)	-0.187	0.051	0.649	0.554	0.674	-0.41	-0.272
BBB permeability	-1.119	-2.743	-1.037	0.414	0.186	-0.952	-0.272
CYP2D6 substrate	No	No	No	No	No	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No
Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	No	No	No
Total Clearance	0.574	-0.611	0.278	1.252	0.881	0.572	1.215
Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	No	No	No
AMES Toxicity	No	No	Yes	No	No	No	No
LD50 (mol/kg)	3.494	2.477	2.112	3.013	2.557	2.791	3.801

Menurut Chander et al. (2017), senyawa dikatakan mempunyai absorpsi yang baik bila nilai absorpsinya $> 80\%$, dan absorpsinya kurang baik bila $< 30\%$. Usus merupakan tempat utama untuk penyerapan obat yang diberikan secara oral(Dwi et al., 2020). Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa nilai intertinal absorption (human) dari senyawa mempunyai absorpsi yang paling baik adalah paltamine dan magnoflorie karena nilainya $> 80\%$, sedangkan

almritoside memiliki nilai absorpsi yang kurang baik yaitu dibawah 30%.

Menurut Pires et al. (2015), senyawa dikatakan mempunyai permeabilitas kulit yang relatif rendah bila mempunyai nilai $\log K_p > -2,5$ (Hardjono, 2017). Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa skin Permeability ($\log K_p > -2,5$) dari senyawa yang terkandung dalam brotowali mempunyai nilai $\log K_p > -2,5$, sehingga dapat diprediksi

bahwa ketujuh senyawa tersebut mempunyai permeabilitas kulit yang baik. Bahan obat yang mempunyai permeabilitas kulit baik dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk pengembangan obat baru dengan pemberian transdermal (D. E. V. Pires et al., 2015) (Dwi et al., 2020).

Volume distribusi (VDss) adalah volume teoritis bahwa dosis total obat perlu didistribusikan secara merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah. Semakin tinggi nilai VD, semakin banyak obat yang didistribusikan di jaringan daripada plasma. Menurut Pires et al. (2015), senyawa dikatakan mempunyai Volume Distribusi rendah bila nilai Log VDss < -0,15, dan tinggi bila > 0,45 (Dwi et al., 2020). Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa nilai VDss (Steady State of Volume Distribution) senyawa mempunyai nilai VDss < -0,15 diantaranya 20a hydroxyecdysone, β -Ecdysone, dan Palmatine, sehingga dapat diprediksi bahwa semua senyawa tersebut tidak dapat didistribusikan secara merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah.

Kemampuan obat untuk menembus sawar darah otak (blood brain barrier) merupakan parameter penting yang perlu dipertimbangkan untuk

membantu mengurangi efek samping dan toksitas atau untuk meningkatkan khasiat obat yang aktivitas farmakologisnya ada di dalam otak. Permeabilitas otak darah diukur secara in vivo pada model hewan sebagai logBB, yaitu rasio logaritmik konsentrasi pada otak terhadap plasma. Menurut pires et al (2015) senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik bila mempunyai nilai log BB > 0.3 dan tak dapat terdistribusi dengan baik bila log BB<-1 (Dwi et al., 2020). Dari tabel 3 dapat di lihat bahwa nilai log BB dari senyawa palmatine = 0.414,magnoflorie = 0.186,B ecdysone =0.952 dan cordifolioside A=0.272, yang berarti lebih besar dari > -1 sehingga dapat di prediksi bahwa senyawa tersebut mampu menembus sawar darah otak secara moderat.Sedangkan senyawa 2O-Hidroxsiekdison, Amritoside, Cordifolioside A dan Epicatechin memiliki nilai Log < -1 sehingga diprediksi senyawa tersebut tidak bisa terdistribusi dengan baik menembus darah otak (Wilapangga, 2023).

Secara umum diketahui bahwa sebagian besar reaksi metabolisme akan melibatkan proses oksidasi,sitokrom p450 adalah enzim detoksifikasi penting dalam tubuh, dan terutama ditemukan di hati.bekerja dengan cara mengoksidasi senyawa organik asing, termasuk obat

dan memfasilitasi ekskresi senyawa tersebut, inhibitor enzim, seperti jus grapafruit dapat mempengaruhi metabolisme obat sehingga dikontraindikasikan terhadap enzim sitokrom P450. Oleh karena itu penting untuk menilai kemampuan senyawa yang dapat menghambat sitokrom P450 yang dalam penelitian ini diwakili oleh isoform P2D6 (CYP2D6)(Hardjono, 2017). Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa semua senyawa kecuali Paltamine, tidak mempengaruhi atau menghambat enzim CYP2D6, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut cenderung dimetabolisme oleh enzim P450.

Memprediksi proses ekskresi senyawa dapat dilakukan dengan mengukur tetapan total clearance (CLTOT) dan renal organic cation transporter 2(OCT2)substrate. CLTOT merupakan kombinasi dari hepatic elarance (metabolisme di hati dan empedu) dan renal clearance (ekskresi melalui ginjal). Hal ini terkait dengan bioavaibilitas , dan penting untuk menentukan tingkat dosis dalam mencapai konsentrasi steady-state(Dwi et al., 2020). Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa nilai CLTOT dari senyawa tersebut dapat diprediksi kecepatan ekskresi senyawa organic cation transporter 2 adalah transporter pada ginjal yang memegang peran penting dalam disposisi dan clearance obat

obatan dan senyawa endogen.substrat OCT2 juga berpotensi menimbulkan interaksi sampingan bila di berikan bersama –sama dengan inhibitor OCT2(Dwi et al., 2020). Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa ketujuh senyawa tidak mempengaruhi substrat OCT2,sehingga dapat di prediksi senyaw turunan tersebut bukan merupakan substrat OCT2.

Menentukan toksitas senyawa dapat dilakukan dengan uji Ames Toxicity. Uji Ames Toxicity adalah metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen yaitu sebutan untuk zat yang menyebabkan kanker (Dwi et al., 2020). Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa Epicatechin diprediksi menimbulkan efek mutagenik. Sedangkan senyawa 2O-Hidroxiekdison, Amritoside, palmatine, Magnoflorie, β -Ecdysone dan Cordifolioside diprediksi tidak menimbulkan efek mutagenik.

LD₅₀ adalah jumlah senyawa yang diberikan yang dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba (Hardjono, 2017). Dari tabel 3 dapat diprediksi nilai LD₅₀ pada rodent dari

kandungan senyawa berkisar antara 2.113 sampai 3.801 mg/kg.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian permodelan molekul ini dapat disimpulkan bahwa senyawa 20a hydroxyecdysone, amritoside, epicatechin, Cordifolioside-A, Magnoflorine, β -Ecdysone, dan Palmatine layak untuk disintesis dan diuji aktifitasnya secara invitro dan in vivo, karena prediksi akan diabsorbsi dengan sangat baik di usus, mempunyai permeabilitas kulit yang baik, dapat didistribusikan secara merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah, mampu menembus sawar darah-otak secara moderat, cenderung dimetabolisme oleh enzim P450, mempunyai toksisitas yang relative rendah dan diprediksi mempunyai aktifitas sitotoksik yang paling besar menggunakan pkCSM online tool.

DAFTRA PUSTAKA

- Asif Iqbal, C. M., Gunjan, M., & Chellappan, K. D. (2012). Antimicrobial activity of *Tinospora crispa* root extracts. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 3(3), 417–419.
- Dwi, D. K., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 1(1), 76–85. <https://doi.org/10.53699/joimedlab.s.v1i1.14>
- Hardjono, S. (2017). *Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul (Prediction of Pharmacokinetic Properties , Toxicity and Derivatives as Anticancer Drugs Candidate through Molecular Modeling)*. 14(2), 246–255.
- Hasanah, N., & Arnanda, B. (2020). Uji Toksisitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina*) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Edu Masda Journal*, 2(1), 22. <https://doi.org/10.52118/edumasda.v2i1.10>
- Kesehatan, J., Science, D., Potensi, A., & Dan, F. (2023). *Jurnal Bina Cipta Husada Vol . XIX , No . 1 Januari 2023 ANALISIS POTENSI FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS KANDIDAT OBAT*

- DARI EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIOKSIDAN SECARA IN SILICO PENDAHULUAN 20 . 0. XIX(1), 47–54.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Kimia, J. I. (2015). *Jurnal Ilmiah Kimia*. 10(1).
- Krihariyani, D., Haryanto, E., Sasongkowati, R., Woelansari, E. D., Analis, J., Poltekkes, K., & Surabaya, K. (2019). Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) (Kandidat Suplemen Penguat Sistem Imun). *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan*, 251–257.
- Makatita, F. A., Wardhani, R., & Nuraini. (2020). Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. *Jurnal ABDI*, 2(1), 59–67.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Sebagai, X., & Enzym, I. (2023). *Edu Masda Journal*. 07(01).
- Sirovich, L., & Kohn, P. S. K. R. V. (n.d.). *Interdisciplinary Applied Mathematics*.
- Tripathy, S., Verma, D. K., Thakur, M., Patel, A. R., Srivastav, P. P., Singh, S., Gupta, A. K., Chávez-González, M. L., Aguilar, C. N., Chakravorty, N., Verma, H. K., & Utama, G. L. (2021). Curcumin Extraction, Isolation, Quantification and Its Application in Functional Foods: A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19. *Frontiers in Nutrition*, 8(September). <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.747956>
- Widyaningsih, W., Widyarini, Y., Agustina, A., & Sofia, V. (2009).

Efek Antipiretik Dari Fraksinasi
Ekstrak Etanol Batang Brotowali
(*Tinospora crispa*, L) Pada Tikus
Putih Jantan galur Wistar. *Media*,
8(1), 33–38.

Tirozinase Secara in Silico. 3(2),
203–211.
<https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.1>
8878

Wilapangga, A. (2023). *Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (Curcuma xanthorrhiza) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein*