

Studi *In Silico* Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) Untuk Prediksi Toksisitas

Suci Wulan Sari^{*}, Anjas Wilapangga, Ayu Nawang Sari, Sulis Astriani

Program Studi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta
Husada, Kota Purwokerto, Indonesia.

^{*}E-mail : suci@stikesbch.ac.id

ABSTRAK

Indonesia merupakan sumber penghasil tanaman-tanaman unik dan bermanfaat. Banyaknya tanaman yang menjadi sumber flavonoid yang dapat dijadikan sumber obat, seperti halnya tanaman Kenaf. Tanaman ini dibudidayakan di banyak negara dan banyak dikembangkan di Afrika. Tanaman kenaf memiliki banyak manfaat serta memiliki banyak kandungan metabolit sekunder diantaranya, senyawa fenolik, turunan triterpen dan fitosterol yang dapat dijadikan sebagai antioksidan, antihipertensi, antiproliferaatif. Pada penelitian ini, kami melakukan studi insilico sebagai bahan atau uji prediksi dari dua senyawa yang berasal dari daun kenaf yaitu metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinama. Hasil pembuatan struktur 2-D menggunakan ChemDraw Ultra 8.0, dan hasil Prediksi in silico sifat farmakokinetik dan toksisitas menggunakan web server pkCSM, senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat berat molekul dengan hasil BM = 192,214, LogP <5 = 1,8814, Tersion = 3, HBA <10 = 3, HBD <5 = 0, PSA (A²) = 82,955, Pada senyawa 3,4-dimetoksisinamat berat molekul dengan hasil BM = 207.205, LogP <5 = 0.4669, Tersion = 4, HBA <10 = 4, HBD <5 = 0, PSA (A²) = 87.749. Dari hasil analisis in silico menggunakan pkCMS menghasilkan bahwa kedua senyawa tersebut memenuhi syarat dari hukum lima Lipinski.

Kata kunci: *Tanaman Kenaf, In silico, dan pkCMS*

ABSTRACT

Indonesia is a source of unique and useful plants. The number of plants that are a source of flavonoids that can be used as a source of medicine, such as the Kenaf plant. This plant is cultivated in many countries and is widely developed in Africa. Kenaf plants have many benefits and contain many secondary metabolites including phenolic compounds, triterpene derivatives and phytosterols which can be used as antioxidants, antihypertensive, antiproliferative. In this study, we conducted an insilico study as a material or prediction test of two compounds derived from kenaf leaves, namely 4-methoxycinnamic acid methyl ester and 3,4-dimethoxycinnamic acid. The results of making 2-D structures using ChemDraw Ultra 8.0, and the results of in silico prediction of pharmacokinetic properties and toxicity using the pkCSM web server, the compound 4-methoxycinnamic acid methyl ester molecular weight with the results BM = 192.214, LogP < 5 = 1.8814, Tersion = 3, HBA < 10 = 3, HBD < 5 = 0, PSA (A²) = 82.955, In the compound 3,4-dimethoxycinnamic molecular weight with the results BM = 207. 205, LogP < 5 = 0.4669, Tersion = 4, HBA < 10 = 4, HBD < 5 = 0, PSA (A²) = 87.749. From the results of in silico analysis using pkCMS, it was found that both compounds fulfill the requirements of Lipinski's law of five.

Keywords: *Kenaf Plant, In silico, and pkCMS*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan sumber penghasil tanaman-tanaman unik dan bermanfaat. Banyaknya tanaman yang menjadi sumber flavonoid yang dapat dijadikan sumber obat (Muhith et al., 2022). Seperti halnya tanaman Kenaf. Tanaman ini dibudidayakan di banyak negara dan banyak dikembangkan di Afrika. Tanaman kenaf memiliki banyak manfaat serta memiliki banyak kandungan metabolit sekunder diantaranya, senyawa fenolik, turunan triterpen dan fitosterol yang dapat dijadikan sebagai antioksidan, antihipertensi, antiproliferatif. Kenaf (*Hibiscus cannabinus L.*) pada umumnya dibudidayakan untuk diambil serat batangnya. Serat batangnya berguna Bagi banyak orang, kenaf termasuk dalam kelompok serat stapel yang digunakan sebagai bahan baku pembuatan pulp tas, senyawa polypropylene dalam industri polimer, bahan penyerap untuk industri, chipboard, dempul Bio untuk plastik dan isolasi. Kenaf dapat tumbuh di berbagai lingkungan Dari tanah Bonorowo (tanah yang menjadi rawa ketika musim hujan) untuk lahan kering. Selain menampung

serat, bagian lain juga Tanaman kenaf memiliki banyak manfaat. Seperti daun Kenaf mengandung banyak senyawa bioaktif seperti Senyawa fenolik, turunan triterpen, fitosterol adalah efek antioksidan, antihipertensi, antiproliferatif, diabetes militus bronkitis, panas dalam dan gangguan ginjal.(Nurnasari & Nurindah, 2021) Banyaknya kandungan metabolit sekunder yang terdapat ditanaman kenaf, menyebabkan banyaknya antusias peneliti ingin mengidentifikasi tanaman tersebut.

Banyaknya cara untuk mengidentifikasi atau menskrining awal suatu bahan alam, diantaranya dengan metode in silico. Dari beberapa hasil isolasi tanaman kenaf terdapat dua senyawa yang akan kami lakukan skring menggunakan metode in silico dengan tools pkCMS diantaranya senyawa metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinamat adalah senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanaman kenaf (*Hibiscus cannabicusL*) (Kesehatan et al., 2023)(Vifta & Advistasari, 2018)

PkCSM adalah sebuah data base yang menyediakan informasi

farmakokinetik untuk senyawa yang akan diuji dengan prediksi farmakokinetik suatu senyawa menggunakan grafik, menggunakan web

server(<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsim/pre-diction>). (Komari et al., 2022) Chem Office merupakan software yang dikeluarkan oleh ChambridgeSoft untuk membuat struktur kimia dengan mudah. Software tersebut digunakan untuk menggambar secara 2 dimensi (2D) dan 3 dimensi (3D). di dalam software chem office terdapat berbagai aplikasi diantaranya Chem Draw, Chem 3D, dan Chem finder. (Pratiwi et al., 2019) (Wilapangga, 2023)

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan uji farmakokinetik dengan pkCSM terhadap senyawa metil ester asam 4-metoksinamat dan 3,4-dimetoksisinamat tanaman kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) yang sudah diteliti oleh Kenichi Kuroda, Akiko Izumi, Bibhuti B, Mazumder, Yoshito Ohtani, Kazuhiko Sameshima dengan jurnal yg berjudul Characterization of kenaf (*Hibiscus cannabinus* L) lignin by pyrolysis-gas chromatography-

massspectrometry in the presence of tetramethylammonium hydroxide. (Kuroda et al., 2002)

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan adalah senyawa aktif dari tanaman kenaf (*Hibiscus cannabinus* L) yang terdiri dari senyawa metil ester asam 4-metoksinamat dan 3,4-dimetoksisinamat kemudian senyawa tersebut digambar dengan software *Chem Bio Draw Ultra 8.0* lalu disimpan dalam bentuk format SMILES.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Laptop HP sistem operasi windows 11 dengan RAM 128 GB, menggunakan perangkat lunak berupa Chem Bio Draw Ultra 8.0, dan menggunakan web server pkCSM(<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsim/pre-diction>).

Metode prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetika, dan toksisitas senyawa

Untuk memprediksi sifat fisikokimia yang meliputi Berat Molekul (BM), logaritma koefisien partisi

oktanol/air (LogP), jumlah ikatan antar atom yang berotasi (Torsion), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), dan Polar Surface Activity (PSA) dilakukan dengan menggunakan pkCSM online tool. Prediksi sifat farmakokinetika (ADME : absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) serta toksisitas dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat dilakukan dengan menggunakan pkCSM tool.

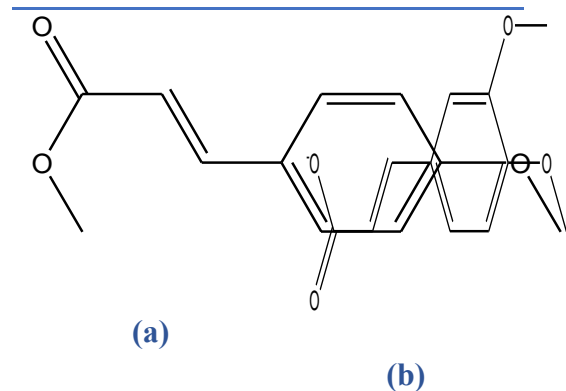
Langkah pertama yang dilakukan yaitu dengan membuat struktur 2D senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat yang disimpan dalam bentuk file*.sdf. yang diterjemahkan menjadi format SMILES, dalam format SMILES inilah yang akan digunakan dalam pengujian senyawa yaitu dilakukan dengan uji in silico menggunakan pkCSM tool dari situs website (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/pre-diction>).

Uji in silico pkCSM ini dilakukan untuk memprediksi sifat fisikokimia serta memprediksi sifat farmakokinetika meliputi absorpsi,

distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari senyawa yang akan dilakukan pengujian.(Dwi et al., 2020)(Sebagai & Enzym, 2023)

HASIL

Hasil pembuatan struktur 2-D menggunakan ChemDraw Ultra 8.0 ditunjukkan pada Gambar 1. kemudian digunakan untuk mencari hasil smille dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat menggunakan web server pkCSM



<chem>O=C(OC)/C=C/C1=CC=C(C(OC)C=C1</chem>	<chem>O=C([O-])/C=C/C1=CC=C(C(OC)C(OC)=C1</chem>
--	--

Gambar 1. Struktur 2 dimensi senyawa
(a) Metil ester asam 4-metoksisinamat
(b) 3,4-dimetoksisinamat

Tabel 1. Hasil Prediksi in silico nilai parameter sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat

Keterangan	Metil ester asam 4-metoksisinamat	3,4-dimetoksisinamat
BM	192,214	207.205
LogP	1,8814	0.4669
Tersion	3	4
HBH	3	4
HBD	0	0
PSA (A ²)	82,955	87.749

Keterangan: BM = Berat Molekul; Log P = logaritma koefisien partisi oktanol/air; Tersion = ikatan antar atom yang dapat berotasi; HBA = Hydrogen Bond Acceptors; HBD = Hydrogen Bond Donors; PSA = Polar Surface Activity

Tabel 2. Hasil Prediksi in silico sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat

ADMET	Metil ester asam 4-metoksisinamat	3,4-dimetoksisinamat
Intestinal absorptio n (human) (%)	98.773	83.539
Skin permeability (log Kp)	-2.495	-2.687
VDss (human) (Log L/kg)	-0.15	-0.628
BBB permeability (log BB)	0.055	-0.099
CYP2D6 substrate (ya/tidak)	Tidak	Tidak
CYP2D6 inhibitor (ya/tidak)	Tidak	Tidak
Total Clearance (log ml/min/kg)	0.798	0.351
Renal OCT2 substrate	Tidak	Tidak

(ya/tidak)	Tidak	Tidak
AMES toxicity (ya/tidak)		
LD50 (mol/kg)	1.866	1.849

Keterangan : VDSS: *steady state of volume distribution*, BBB: *blood brain barrier*, CYP2D6: *Cytochrome P2D6*, Renal OCT2: *renal organic cation transporter 2*.

PEMBAHASAN

Hasil prediksi in silico nilai parameter-parameter sifat fisikokimia senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat dapat dilihat pada tabel 1. Telah dilakukan penelitian 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila berat molekulnya lebih besar 500, mempunyai nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5; mempunyai ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5; dan mempunyai ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis di atas dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima (Wilapangga, 2023). Hasil

Prediksi in silico nilai parameter sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat, 3,4-dimetoksisinamat memiliki berat molekul kurang dari 500, senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat berat molekul dengan hasil 192,214, $\text{LogP} < 5 = 1,8814$, $\text{Tersion} = 3$, $\text{HBA} < 10 = 3$, $\text{HBD} < 5 = 0$, $\text{PSA} (\text{\AA}^2) = 82,955$, Pada senyawa 3,4-dimetoksisinamat berat molekul dengan hasil 207.205, $\text{LogP} < 5 = 0,4669$, $\text{Tersion} = 4$, $\text{HBA} < 10 = 4$, $\text{HBD} < 5 = 0$, $\text{PSA} (\text{\AA}^2) = 87,749$. Analisis di atas dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima. Dari tabel 1 dapat dianalisis bahwa Metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinamat memiliki berat molekul kurang dari 500, nilai logP kurang dari 5, nilai aseptor dan donor kurang dari 10, sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut mudah diabsorpsi. (Dwi et al., 2020)

Usus merupakan tempat utama untuk penyerapan obat yang diberikan secara oral. Senyawa dikatakan mempunyai absorpsi yang baik bila

nilai absorpsinya $> 80\%$, dan absorpsinya kurang baik bila $< 30\%$. Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai intestinal absorption (human) dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinamat lebih dari 80% dan tidak kurang dari 30% , menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut mempunyai absorpsi yang baik. Senyawa dikatakan mempunyai permeabilitas kulit yang relatif rendah bila mempunyai nilai $\text{log Kp} > -2,5$. Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai Skin Permeability (log Kp) dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat $= -2,495$ dan 3,4-dimetoksisinamat $= -2,687$, berarti mempunyai nilai $\text{log Kp} > -2,5$, sehingga dapat diprediksi bahwa kedua 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. (Dwi et al., 2020)

Volume distribusi (VD_{ss}) 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. senyawa dikatakan mempunyai Volume Distribusi rendah bila nilai $\text{Log VD} < -0,15$, dan tinggi bila $> 0,45$. Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai VDss (Steady State of Volume Distribution) dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat = $-0,15$ dan 3,4-dimetoksisinamat = $-0,628$ mempunyai nilai VDss $< -0,15$, sehingga dapat diprediksi bahwa semua senyawa tersebut dapat didistribusikan secara merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah.(Dwi et al., 2020)

Kemampuan obat untuk menembus sawar darah otak (Blood Brain Barrier) merupakan parameter penting yang perlu dipertimbangkan untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas 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. senyawa dikatakan

mampu menembus sawar darah otak dengan baik bila mempunyai nilai $\text{Log BB} > 0,3$, dan tak dapat terdistribusi dengan baik bila $\text{log BB} < -1$. Dari tabel 4 dapat dilihat bahwa nilai log BB dari senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat = $0,055$ dan 3,4-dimetoksisinamat = $-0,099$, yang berarti lebih besar dari -1 , sehingga dapat diprediksi bahwa semua turunan senyawa tersebut mampu menembus sawar darah otak secara moderat.(Dwi et al., 2020)

Secara umum diketahui bahwa sebagian besar reaksi metabolik 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 ini, seperti jus grapefruit, 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 sitokrom CYP2D6. Dari tabel 1

dapat dilihat bahwa senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinamat tidak mempengaruhi atau menghambat enzim CYP2D6, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut cenderung dimetabolisme oleh enzim P450.(Jl Dharmawangsa Dalam, 2015)

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 diberikan bersama-sama dengan inhibitor OCT2. Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa kedua senyawa tidak mempengaruhi substrat OCT2, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut bukan merupakan substrat OCT2. (Jl Dharmawangsa Dalam, 2015)

Menentukan toksisitas 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 kedua senyawa tersebut tidak menimbulkan efek

mutagenik.(Jl Dharmawangsa Dalam, 2015)

Untuk melengkapi prediksi toksisitas senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat dan 3,4-dimetoksisinamat dilakukan uji in silico toksisitas per oral pada rodent (LD50) dan klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan Globally Harmonized System (GSH) dengan menggunakan Protox online tool. LD50 adalah jumlah senyawa yang diberikan yang dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba. Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa prediksi nilai LD50 pada rodent dari senyawa-senyawa Metil ester asam 4-metoksisinamat 1.866 mol/kg dan 3,4-dimetoksisinamat 1.849 mol/kg termasuk kelas toksisitas 5 GSH yang berarti senyawa mempunyai efek toksisitas akut yang rendah. pada dosis tersebut termasuk kelas toksisitas 4, yang berarti toksisitasnya relatif rendah.(Jl Dharmawangsa Dalam, 2015)

KESIMPULAN

hasil Prediksi in silico sifat farmakokinetik dan toksisitas menggunakan web server pkCSM, senyawa Metil ester asam 4-

metoksisinamat berat molekul dengan hasil BM = 192,214, LogP <5 = 1,8814, Tersion = 3, HBA <10 = 3, HBD <5 = 0, PSA (A²) = 82,955, Pada senyawa 3,4-dimetoksisinamat berat molekul dengan hasil BM = 207.205, LogP <5 = 0.4669, Tersion = 4, HBA <10 = 4, HBD <5 = 0, PSA (A²) = 87.749. Dari hasil analisis in silico menggunakan pkCMS menghasilkan bahwa kedua senyawa tersebut memenuhi syarat dari hukum lima Lipinski.

DAFTAR PUSTAKA

- 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/joimedlabs.v1i1.14>
- Jl Dharmawangsa Dalam, K. B. (2015). Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul (Prediction of Pharmacokinetic Properties, Toxicity and Derivatives as Anticancer Drugs . *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 246–255.
- 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 penggambaran struktur menggunakan aplikasi Chemdraw 20 . 0. XIX(1), 47–54.*
- Komari, N., Safarina, T., Ahmad, M. M., Maulana, N., Suhartono, E., & Hadi, S. (2022). Evaluasi Docking Molekular Potensi β -Sitosterol dari Kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai Inhibi-tor Estrogen Receptor. *Jurnal Pharmascience*, 9(2), 248. <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13412>
- Kuroda, K. I., Izumi, A., Mazumder, B. B., Ohtani, Y., & Sameshima, K. (2002). Characterization of kenaf (*Hibiscus cannabinus*) lignin by pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry in the presence of tetramethylammonium

- hydroxide. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 64(2), 453–463.
[https://doi.org/10.1016/S0165-2370\(02\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2370(02)00047-5)
- Muhith, A., Fitrah Dewi, R., Hidayati, N., Syawiril Ammah, E., Jauhari, J., & Fathkul Wahab, A. (2022). Pemanfaatan Obat Bahan Alam Untuk Menjaga Imunitas Tubuh Berdasarkan Kajian Etnobotani Dan Thibbun Nabawi. *Al-Hikmah: Jurnal Agama Dan Ilmu Pengetahuan*, 19(1), 85–94. [https://doi.org/10.25299/al-hikmah:jaip.2022.vol19\(1\).8434](https://doi.org/10.25299/al-hikmah:jaip.2022.vol19(1).8434)
- Nurnasari, E., & Nurindah, N. (2021). Karakteristik dan Komposisi Asam Lemak pada Minyak Biji Kenaf dari Lima Varietas Karangploso (KR) (*Hibiscus cannabinus* L.). *AgriTECH*, 40(4), 281. <https://doi.org/10.22146/agritec.h.38125>
- Pratiwi, R., Suistyaningsih, E., & Septianzah, K. (2019). Aplikasi Chem Draw Sebagai Media Inovasi Guru Dalam Pengajaran IPA Terpadu. *Bioedusiana*, 4(2), 38–43.
<https://doi.org/10.34289/285228>
- Sebagai, X., & Enzym, I. (2023). *Edu Masda Journal*. 07(01).
- Vifta, R. L., & Advistasari, Y. D. (2018). Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, 1, 8–14.
- Wilapangga, A. (2023). *Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (Curcuma xanthorrhiza) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara in Silico*. 3(2), 203–211. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.18878>