

## STUDI *IN SILICO* SENYAWA TUMBUHAN FAMILI ASTERACEAE SEBAGAI PENGHAMBAT ENZIM XANTIN OXIDASE

Oky Hermansyah<sup>1\*</sup>, Fadila Jeni Salsabila<sup>1</sup>, Reza Pertiwi<sup>2</sup>, Riana Versita<sup>1</sup>, Ikhsan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi D3 Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi S1, Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Bengkulu, Bengkulu, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [Oky.hermansyah@unib.ac.id](mailto:Oky.hermansyah@unib.ac.id)

### ABSTRAK

Tumbuhan famili asteraceae mengandung senyawa flavonoid dan fenolik yang memiliki banyak manfaat diantaranya untuk menghambat enzim xantin oksidase, enzim ini berperan pada konversi purin menjadi asam urat. Produksi asam urat yang berlebihan didalam tubuh dapat menyebabkan pengendapan pada persendian yang menimbulkan rasa nyeri dan kaku serta terjadi pembengkakan pada sendi. Penghambatan terhadap enzim ini dapat menormalkan jumlah asam urat dalam tubuh dan mengurangi efek yang diakibatkannya. Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi tumbuhan famili asteraceae yang paling baik penghambatannya terhadap enzim xantin oksidase menggunakan metode *in silico* secara penambatan molekuler. Potensi senyawa dilihat berdasarkan parameter nilai energi ikatan, konstanta inhibisi, ikatan hidrogen, dan residu asam amino. Ukuran pusat penambatan molekul pada penelitian ini  $x = 95,226$ ;  $y = 47,251$ ;  $z = 112,78$  dengan volume  $x$ ,  $y$ , dan  $z = 40$ . Hasil simulasi menunjukkan senyawa uji yang memiliki nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) terbaik adalah mirisetin sebesar  $-10,58$  kKal/mol. Secara umum dari hasil penelitian, senyawa mirisetin yang terdapat pada famili asteraceae tanaman bunga krisan merupakan senyawa yang berpotensi untuk diuji lebih lanjut secara *in vitro* atau *in vivo* sebagai penghambat enzim xantin oksidase.

**Kata Kunci:** Asam urat, Asteraceae, Penambatan molekul, Xantin oksidase

### ABSTRACT

Asteraceae family plants contain flavonoid and phenolic compounds which have many benefits including inhibiting the xanthine oxidase enzyme, this enzyme plays a role in the conversion of purines into uric acid. Excessive production of uric acid in the body can cause deposition in the joints which causes pain and stiffness and swelling of the joints. Inhibition of this enzyme can normalize the amount of uric acid in the body and reduce its effects. This study aims to determine the potential of Asteraceae family plants with the best inhibition of the xanthine oxidase enzyme using the *in silico* method with molecular docking. The potential of the compound was assessed based on the parameters of bond energy values, inhibition constants, hydrogen bonds and amino acid residues. The size of the molecular docking center in this study  $x = 95,226$ ;  $y = 47,251$ ;  $z = 112,78$  with volume  $x$ ,  $y$ , and  $z = 40$ . The simulation results show that the test compound that has the best bond energy value ( $\Delta G$ ) is myrisetin of  $-10.58$  kCal/mol. In general, from the research results, myrisetin compounds contained in the asteraceae family of chrysanthemum plants are compounds that have the potential to be further tested *in vitro* or *in vivo* as inhibitors of the xanthine oxidase enzyme.

**Keywords:** Uric acid, Asteraceae, Docking molecular, Xanthine oxidase

## PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah suatu kondisi meningkatnya asam urat yang terdapat pada darah melebihi ambang batas normal. Asam urat adalah hasil akhir dari suatu proses pencernaan purin. Dalam pencernaan, purin terdapat senyawa kimia yang disebut enzim *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase* (HGPRT). Enzim ini berfungsi dalam mengubah purin menjadi nukleotida purin agar dapat kembali sebagai penyusun DNA, jika senyawa tersebut mengalami defisiensi, akibatnya purin yang tidak dimetabolisme oleh enzim HGPRT akan diproses oleh enzim xantin oksidase menjadi asam urat (Putra, 2017). Pada kondisi normal, asam urat memiliki peran penting dalam proses pencernaan tubuh, apabila melebihi ambang batas normal dapat membahayakan sel-sel tubuh (Lingga, 2012; Mahendra and Arum, 2021).

Terapi yang digunakan untuk mengobati asam urat dapat dilakukan dengan diet makanan atau dengan terapi farmakologi, namun diet makanan ini sangat susah untuk dilakukan karena menimbulkan ketidaknyamanan bagi sipenderita (Harris *et al.*, 1999). Terapi farmakologi yang biasa digunakan

untuk mengatasi asam urat adalah (Ernawati dan Susanti, 2014; Maiuolo *et al.*, 2016). Allopurinol merupakan suatu analog asam urat, bekerja menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya xantin dan hipoxantin, dengan menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Akan tetapi allopurinol ini memiliki beberapa efek samping yaitu kemerahan pada kulit, leukopenia, kadang-kadang terjadi toksisitas pada gastrointestinal dan meningkatkan serangan akut gout pada awal terapi (Harris *et al.*, 1999; Ernawati dan Susanti, 2014). Oleh karena itu pencarian obat baru yang bersumber dari herbal adalah alternatif yang dapat dilakukan karena umumnya herbal memiliki efek samping yang relatif kecil, mudah didapatkan, dan harganya relatif murah dibandingkan dengan obat sintesis.

Perkembangan teknologi di era revolusi industri 4.0 saat ini berkembang dengan cepat, merambah semua bidang termasuk dalam penemuan obat (*Drug Discovery*). Penggunaan komputer dalam penemuan obat atau yang lazim dikenal dengan *in silico* atau *Computer Aids Drugs Design* (CADD) telah memberikan berbagai manfaat dalam penemuan obat, seperti

pada penemuan obat untuk kasus wabah Covid-19 yang lalu, penggunaan komputer memberikan akselerasi pengobatan melalui *drug's repurposing* (McKee *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020). Metode *in silico* yang dapat dimanfaatkan untuk pengembangan obat adalah penambatan molekuler dengan melihat interaksi senyawa kandidat dengan protein target (Alkandahri *et al.*, 2021).

Penelitian ini menggunakan data senyawa aktif yang berasal dari tanaman herbal famili asteraceae. Tanaman pada famili ini telah banyak diteliti umumnya mengandung flavonoid dan polifenol. Senyawa ini bermanfaat salah satunya sebagai anti asam (Simanjuntak, 2017; Amal dkk., 2021). diharapkan dari hasil penambatan molekuler pada senyawa famili asteraceae ini didapatkan senyawa potensial yang dapat menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Selanjutnya senyawa potensial ini dapat menjadi referensi untuk penelitian lanjutan secara *in vitro* atau *in vivo*.

## METODE PENELITIAN

Penambatan dilakukan dengan memanfaatkan reseptor xantin oksidase dengan kode PDB ID 3BDJ

(<https://www.rcsb.org/structure/3bdj>).

Ligan uji yang digunakan diperoleh dari kumpulan data senyawa kimia yang terkandung dalam senyawa tumbuhan famili asteraceae serta ligan pembandingnya yaitu allopurinol. Rancangan penelitian yang diterapkan yaitu penelitian eksperimental dengan menggunakan perangkat keras *personal computer* (PC) dengan spesifikasi Prosesor AMD E2-7015 APU with AMD Radeon R2 Graphics 4 GB RAM dan *Autodock Tools* 1.5.6 (Morris *et al.*, 2009), *Discovery Studio Visualizer* v17.2, dan *MarvinSketch* 18.9

## Pembuatan Data Struktur Molekul Tanaman

Data struktur molekul didapat dari literature tersier yaitu Farmakope Herbal Indonesia Edisi II Tahun 2017, yang selanjutnya digambar dengan menggunakan aplikasi *Marvin Sketch* 18.9. Data struktur molekul berupa nama senyawa, asal tanaman (spesies, genus, famili), dan penelitian yang pernah dilakukan untuk melihat sejauh mana khasiat tanaman ini pada penyakit asam urat.

## Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan berupa protein (enzim) xantin oksidase dengan kode 3BDJ (Okamoto dkk., 2008) yang

diunduh dari *database* protein data bank (PDB) melalui laman <http://www.rcsb.org>.

### **Validasi Metode Penambatan Molekuler**

Validasi metode penambatan molekul dilakukan dengan cara *redocking* ligan alami oksipurinol dengan reseptor xantin oksidase yang sudah dipreparasi. Pada saat melakukan validasi penambatan molekul, nilai yang harus diperhatikan yaitu nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang dianggap valid jika nilai  $RMSD \leq 2\text{\AA}$  (Bell dan Zhang, 2019).

### **Preparasi Ligan**

Ligan uji yang disiapkan dilakukan optimasi geometri. Hasil optimasi kemudian dikonversi ke dalam file PDB dan dilakukan penyiapan senyawa uji dengan *Autodock Tools-1.5.6*. Penambahan muatan gasteiger dibutuhkan untuk preparasi ligan.

### **Penambatan Ligan Uji terhadap Reseptor**

Proses penambatan molekul menggunakan *Autodock Tools 1.5.6*. Kemudian hasil skor penambatan molekul, konstanta inhibisi dan residu ikatan senyawa uji dibandingkan dengan allopurinol dan *native* ligan

(oxipurinol) pada enzim xantin oksidase.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Dalam penelitian ini dilakukan penambatan molekul 10 senyawa aktif yang ada pada tumbuhan famili *asteraceae* dan ligan uji terhadap enzim xantin oksidase (PDB ID 3BDJ). Senyawa aktif pada tumbuhan famili *asteraceae* berupa betasitosterol (jombang), isodeoksielefantopin (daun tapak liman), isokuersitrin (daun kenikir), katekin (daun sintrong), kuersetin (bunga kesumba), luteolin (tempuyung), mirisetin (bunga krisan), nobiletin (bandotan), rutin (daun dewa), dan vernodalin (daun afrika).

Struktur molekul dari 10 senyawa ligan uji selanjutnya digambar dengan menggunakan aplikasi *MarvinSketch 18.9*. dan diubah ke dalam format file.pdb. Persiapan ligan uji dilakukan dengan menambahkan muatan gasteiger dan dilakukan pengaturan *merge non polar* dengan menggunakan *Autodock Tools* sehingga atom H polar saja yang diharapkan berinteraksi dengan residu protein (Rollando, 2018). Semua data ligan kemudian disimpan dalam bentuk format file *pdbqt*. Struktur enzim yang telah diunduh masih mengandung

molekul pelarut (air) dan residu lainnya, sehingga perlu dilakukan preparasi struktur reseptor, selanjutnya ke tahap penambatan molekul menggunakan *Autodock Tools* (Hartanti dkk., 2022; Rena, Nurhidayah, dan Rustan, 2022). Penambatan molekul akan lebih baik dan lebih akurat jika parameternya cocok atau mendekati keadaan sebenarnya, maka dari itu validasi metode penambatan dilakukan. Hasil validasi yang optimal sangat ditentukan oleh pusat dan volume penambatan molekul, Pusat penambatan optimal yang didapatkan ialah  $x = 95,226$ ;  $y = 47,251$ ;  $z = 112,78$  dengan volume penambatan yang dihasilkan yaitu  $x$ ,  $y$ , dan  $z = 40$ . pusat dan volume penambatan molekul ini disesuaikan dengan *native* ligan oxipurinol yang menjadi *binding site* interaksi ligan dengan enzim. Pada pusat penambatan ini diperoleh RMSD yang memenuhi syarat validasi. Validasi hasil penambatan molekul diperoleh nilai energi afinitas sebesar  $-5,47$  kKal/mol, dengan nilai RMSD sebesar  $1,779$  Å yang berarti reseptor tersebut memenuhi syarat karena hasil  $RMSD < 2$  Å (Bell dan Zhang, 2019).

Parameter hasil yang diperoleh dari penambatan molekul dapat dilihat dari nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI). Nilai energi ikatan (*binding affinity*) sangat mempengaruhi kestabilan interaksi antara ligan dengan reseptor. Nilai energi ikatan dipilih dari nilai yang paling negatif. Menurut Mulatsari dkk. (2020) jika skor afinitas ikatan ligan uji lebih rendah dari ligan pembanding, dapat disimpulkan selektifitas ligan uji lebih baik pada reseptor uji. Skor afinitas ikatan yang semakin rendah, semakin kuat daya ikat antara ligan dengan reseptor karena terjadi kestabilan dan kekuatan interaksi non-kovalen pada senyawa dengan reseptor. Sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa uji pada daerah *binding site* lebih mudah berinteraksi daripada senyawa pembanding dan *native ligand* (Prasetiawati dkk., 2021).

**Tabel 1.** Nilai *Scoring* Oksipurinol dan Senyawa Uji dari Tanaman Famili Asteraceae pada Reseptor Xantin Oksidase

No.	Ligan	Energi Ikatan (kKal/mol)	Konstanta Inhibisi ( $\mu$ M)	Ikatan Hidrogen	Jumlah Residu Asam Amino
1	Oksipurinol	-5,4	97,25	4	7
2	Allopurinol	-5,1	165,04	3	7
3	Betasitosterol	4,11	-	1	9
4	Isodeoksielefantopin	-5,5	93,74	1	4
5	Isokuersitin	29,14	-	2	12
6	Katekin	-10,44	22,2	2	6
7	Kuersetin	-10,43	22,7	3	8
8	Luteolin	-10,47	21,05	2	9
9	Mirisetin	-10,58	17,6	4	11
10	Nobiletin	-6,84	9,69	3	11
11	Rutin	24,33	-	10	17
12	Vernodalin	-2,12	27,03	1	5

Hasil energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang di peroleh sangat bervariasi, dari ke-10 senyawa ligan uji yang berhasil ditambatkan, terdapat 6 senyawa memiliki energi ikatan lebih rendah dibanding ligan pembanding/alaminya, yaitu mirisetin (-10,58 kKal/mol), luteolin (-10,47 kKal/mol), katekin (-10,44 kKal/mol), kuersetin (-10,43

kKal/mol), nobiletin (-6,84 kKal/mol), dan isodeoksielefantopin (-5,5 kKal/mol). Senyawa rutin yang menunjukkan nilai energi ikatan tertinggi dengan hasil sebesar 24,3 kKal/mol sedangkan skor energi ikatan ligan uji yang paling rendah terdapat pada ligan uji mirisetin sebesar -10,58 kKal/mol.

**Tabel 2.** Kemiripan Ikatan Hidrogen *Native* Ligan Dengan Ligan Uji dan Ligan Pembanding

Residu Asam Amino	Oksipurinol	ISD	KTN	KRS	LTL	MST	NBL	Allopurinol
Arg 880	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
Glu 802	✓	-	-	-	-	✓	-	✓
Thr 1010	✓	-	-	-	✓	-	-	✓
Ala 1079	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓

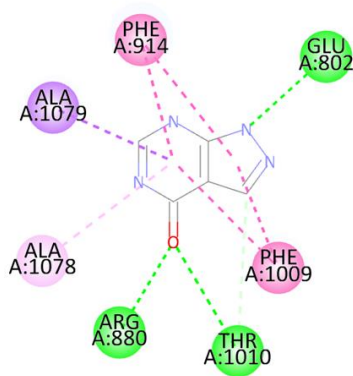
Keterangan : ISD=Isodeoksielefantopin, KTN=Katekin, KRS=Kuersetin, LTL=Luteolin, MST= Mirisetin, NBL= Nobiletin

Residu asam amino merupakan komponen penting yang berperan dalam terjadinya ikatan hasil dari penambatan

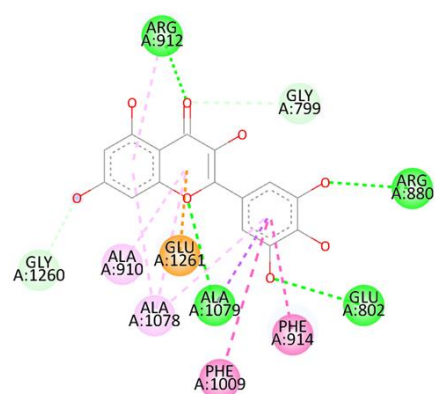
reseptor dengan suatu ligan. Jumlah residu asam amino yang dihasilkan dari ikatan ligan pembanding allopurinol

dengan residu asam amino enzim xantin oksidase berjumlah 7 residu yaitu Thr 1010, Arg 880, Phe 1009, Phe 914, Ala1079, Ala 1078, Glu 802 dan tertambat sama seperti pada *native* ligan oksipurinol pada residu asam amino yang berperan dalam aktivitas katalis xantin oksidase yaitu ARG880 dan GLU802 (Cao, Pauff, dan Hille, 2010). Kemiripan residu asam amino pada hasil restriksi ligan uji dapat dimanfaatkan sebagai batas untuk melihat kemampuan ligan uji dalam menghambat kerja xantin oksidase. Kemiripan residu asam amino antara ligan uji dengan ligan pembanding ini disebut dengan *Binding site similarity (BSS)*. Selain itu, jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk juga dapat menjadi parameter kekuatan interaksi antara ligan dengan reseptor. Banyaknya jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk dapat berkontribusi

terhadap kestabilan struktur kompleks ligan dengan reseptor. Jika ikatan hidrogen yang terbentuk cukup banyak, interaksi kompleks ligan dan reseptor dapat dianggap cukup kuat (Umamaheswari *et al.*, 2012). Penambatan berbagai ligan uji pada tabel II, menunjukkan ligan yang paling potensial untuk menghambat enzim xantin oksidase adalah mirisetin dibandingkan dengan ligan uji lainnya dengan jumlah ikatan residu asam amino yang lebih banyak kemiripannya pada *native* ligan dan allopurinol. Demikian juga interaksinya dengan residu asam amino xantin oksidase pada gambar 1, mirisetin mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino Arg 880 dan Glu 802, yang merupakan kunci aktivitas penghambatan terhadap enzim xantin oksidase (Cao *et al.*, 2010).



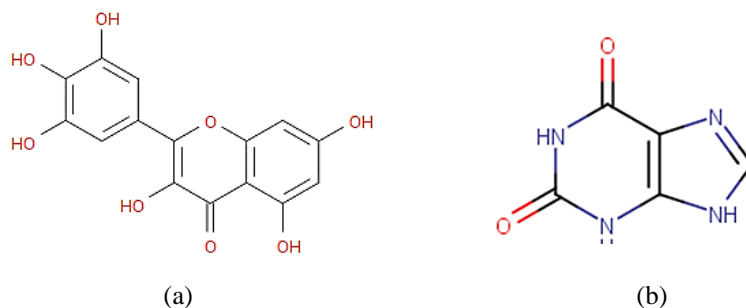
(a)



(b)



**Gambar 1.** Interaksi ligan dengan enzim xantin oksidase (a) allopurinol (b) mirisetin.  
Warna hijau menunjukkan terbentuknya ikatan hidrogen antara ligan dengan asam amino enzim xantin oksidase  
Sumber : dokumen pribadi



**Gambar 2.** Struktur 2 dimensi (a) senyawa mirisetin (b) allopurinol  
Sumber : dokumen pribadi

## KESIMPULAN

Hasil penambatan molekul didapatkan bahwa enam senyawa tumbuhan famili asteraceae memiliki potensi sebagai kandidat obat anti asam urat melalui mekanisme penghambatan enzim xantin oksidase berdasarkan energi ikatan ( $\Delta G$ ). Senyawa ligan uji yang memiliki potensi tersebut berupa mirisetin (bunga krisan), luteolin (tempuyung), katekin (daun sintrong), kuersetin (bunga kesumba), nobiletin (bandotan), dan isodeoksielefantopin (daun tapak liman). Dari enam senyawa potensial tersebut senyawa mirisetin yang merupakan metabolit sekunder dari tanaman bunga krisan sangat potensial sebagai kandidat penghambat enzim xantin oksidase dengan afinitas lebih baik dari ligan uji dan ligan asli.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu yang telah memberikan kesempatan dalam melakukan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alkandahri, M.Y., Patala, R., Berbudi, A., and Subarnas, A. Antimalarial Activity of Curcumin and Kaempferol Using Structure based Drug Design Method. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2021, 11(4): 86-90.
- Amal, S., Gunarti, N.S., Lullaell, K., Soebakti, K.P., Mahdalena, D.G., Fadhillah, N.N., dan



- Hidayah, H. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol beberapa Tumbuhan Famili Asteraceae. *Majalah Farmasetika*. 2021, 6(1); 32-41.
- Bell, E.W., dan Zhang, Y. DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*. 2019, 11(1): 40-49.
- Cao, H., Pauff, J.M., dan Hille, R. Substrate orientation and catalytic specificity in the action of xanthine oxidase: The sequential hydroxylation of hypoxanthine uric acid. *Journal of biological chemistry*. 2010, 285(36): 28044-28053.
- Ernawati, E., dan Susanti, H. Penghambatan Aktivitas Xanthine Oxidase Oleh Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia tuberosa* (Non Jack) Bl.) Secara In Vitro. *Pharmacia*. 2014, 4(1): 15-22.
- Harris, M.D., Siegel, L.B., dan Alloway, J.A. Gout and Hyperuricemia. *American Family Physician*. 1999, 59(4): 925-934.
- Hartanti, I.R., Putri, A.A., Auliya AS., Triadenda A.L., Laelasari, E., Suhandi, C., dan Muchtaridi, M. Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *Jurnal Kimia*. 2022, 16(1): 72-83.
- Lingga, L. 2012. *Bebas Penyakit Asam Urat Tanpa Obat*. Jakarta: Agro Media Pustaka.
- Mahendra, H.S., dan Arum, P. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kersen terhadap Kadar Asam Urat pada Penderita Hiperurisemia. *Jurnal Gizi*. 2021, 10(1): 1-13.
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., dan Mollace, V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016, 213 (14): 8-14.
- McKee, D.L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., dan Naujokat, C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*. 2020, 157(7): 104859-104866.
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., dan Olson, A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009, 30(16): 2785-2791.
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni, E., dan Dewi, N.L. In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog Curcumin Compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*. 2020, 5(3): 114-121.

- Okamoto, K., Eger, B.T., Nishino, T., Pai, E.F., dan Nishino, T. Mechanism of Inhibition of Xanthine Oxidoreductase by Allopurinol: Crystal Structure of Reduced Bovine Milk Xanthine Oxidoreductase Bound with Oxipurinol. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2008, 27(6): 888-893.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., dan Rahmawati, R. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2021, 8(1): 8-20.
- Putra, T. R. 2009. *Hiperurisemia*. Dalam: Setiati, S., Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Simadibrata, M., Syam, A.F, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing. Halaman 2055-2059.
- Rena, S.R., Nurhidayah, N., dan Rustan, R. Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*. 2022, 11(1): 82-88.
- Rollando, R. Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl)acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim  $\beta$ -ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2018, 3(2): 45-51.
- Simanjuntak, H.A. Potensi Famili Asteraceae Sebagai Obat Tradisional Di Masyarakat Etnis Simalungun Kabupaten Simalungun Provinsi Sumatera Utara. *BioLink (Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, dan Kesehatan)*. 2017, 4(1): 11-18.
- Umamaheswari, M., Prabhu, P., Asokkumar, K., Sivashanmugam, T., Subhadradevi, V., Jagannath, P., dan Madeswaran, A. In silico docking studies and in vitro xanthine oxidase inhibitory activity of commercially available terpenoids. *International Journal of Phytopharmacy*. 2012, 2(5): 135-142.
- Wu, Y., Chang, K.Y., Lou, L., Edwards, L.G., Doma, B.K dan Xie, Z.R. In silico identification of drug candidates against COVID-19. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2020, 21(4): 100461-100463.