

ANALISIS *IN SILICO* INTERAKSI SENYAWA KURKUMINOID TERHADAP ENZIM MAIN PROTEASE 6LU7 DARI SARS-COV-2

Angkininta Ayu Winih Kinasih¹, Ahwan^{2*}, Fadilah Qonitah³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Teknologi, dan Kesehatan
Universitas Sahid Surakarta

* Penulis Korespondensi: ahone.far02@gmail.com

Submitted :
08 Juni 2023

Reviewed :
11 Juni 2023

Accepted :
14 Juni 2023

ABSTRAK

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan *coronavirus* jenis baru (SARS-CoV-2) di akhir tahun 2019. Sampai saat ini tidak ada obat khusus yang tersedia untuk mengobati penyakit ini. Pengobatan tradisional telah memainkan peran positif dalam memerangi Covid-19. Beberapa senyawa aktif mulai dilakukan penelitian untuk menangkalkan virus Covid-19 salah satunya adalah senyawa kurkumin. Kurkumin merupakan senyawa aktif dari tanaman kunyit dan temulawak. Berdasarkan penelitian dilaporkan kurkumin dapat menghambat agregasi trombosit, antidiabetes, antitumor, efek antiinflamasi, efek antioksidan, dan antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara senyawa kurkuminoid terhadap enzim *main protease 6LU7* dari SARS CoV-2 serta senyawa kurkuminoid yang dapat berikatan dengan enzim *main protease 6LU7* dari SARS CoV-2. Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental secara *in silico*. Hasil penelitian ini diperoleh senyawa uji kurkumin dan turunannya yaitu kurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan demetoksikurkumin telah memenuhi syarat hukum *Lipinski Rule of Five*. Bisdemetoksikurkumin memiliki kemampuan sebagai antivirus SARS-CoV-2 karena memiliki persamaan residu asam amino paling banyak dengan ligan pembanding (Favipiravir) yaitu residu ASN A:142; GLY A:143; CYS A:145; HIS A:163; HIS A:172; LEU A:141; SER A:144; GLU A:166; PHE A:140 dengan *docking score* sebesar -6,7 kkal/mol.

Kata kunci: Enzim *Protease 6LU7*, SARS-CoV-2, Kurkuminoid; *In Silico*, Asam Amino

ABSTRACT

Covid-19 is a disease caused by a new type of coronavirus (SARS-CoV-2) at the end of 2019. Until now there is no specific drug available to treat this disease. Traditional medicine has played a positive role in fighting Covid-19. Research has begun to carry out several active compounds to ward off the Covid-19 virus, one of which is curcumin. Curcumin is an active compound from turmeric and temulawak plants. Based on research it is reported that curcumin can inhibit platelet aggregation, anti-diabetic, anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant, and antiviral effects. This study aims to determine the interaction between curcuminoid compounds with the main protease 6LU7 enzyme from SARS CoV-2 and curcuminoid compounds that can bind to the main protease 6LU7 enzyme from SARS CoV-2. This research is an in silico experimental research type. The results of this study showed that curcumin and its derivatives, namely curcumin, bisdemethoxycurcumin, and demethoxycurcumin met the legal requirements of the Lipinction Rule of Five. Bisdemethoxycurcumin has the ability to be an antiviral for SARS-CoV-2 because it has the most amino acid residues in common with the reference ligand (Favipiravir), namely residue ASN A:142; GLY A:143; CYS A:145; HIS A:163; HIS A:172; LEU A:141; SER A:144; GLU A:166; PHE A: 140 with a docking score of -6.7 kkal/mol.

Keyword: *Protease Enzyme 6LU7, SARS-CoV-2, Curcuminoids; In Silico, Amino Acids*

PENDAHULUAN

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan *coronavirus* jenis baru (*SARS-CoV-2*) di akhir tahun 2019. Pada bulan Desember, wabah ini pertama kali terdeteksi di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Sebagian besar pasien pneumonia ini berasal dari pedagang asongan di pasar China Selatan di Wuhan. Pada 7 Januari 2020, para peneliti berhasil menentukan penyebab pneumonia ini, virus corona baru. Organisasi kesehatan dunia secara resmi menamai penyakit ini *Covid-19* (*Coronavirus Disease 2019*) dan nama virusnya adalah *SARS-CoV-2* (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (Hi.Hamjah *et al.*, 2022).

Sampai saat ini tidak ada obat khusus yang tersedia untuk mengobati penyakit ini. Pengobatan tradisional telah memainkan peran positif dalam memerangi *Covid-19*. Beberapa senyawa aktif mulai dilakukan penelitian untuk menangkal virus *Covid-19* salah satunya adalah senyawa kurkumin (Zorofchian Moghadamtousi *et al.*, 2014).

Kurkumin merupakan senyawa aktif dari tanaman kunyit dan temulawak. Senyawa kurkumin memiliki banyak kegunaan seperti pewarna tekstil, obat-obatan herbal, atau produk makanan. Berdasarkan penelitian dilaporkan kurkumin dapat menghambat agregasi trombosit (Prakash *et al.*, 2011), anti-diabetes (Kuroda *et al.*, 2005), anti-tumor (Haddad *et al.*, 2011), efek anti-inflamasi (Yoshiaki Abe *et al.*, 1999), efek *antioxidant* (Yoshiaki Abe *et al.*, 1999), antivirus (Jennings & Parks, 2020).

Penemuan atau pengembangan obat baru sekarang lebih mudah dilakukan. Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi dapat dijadikan peluang dalam pengembangan atau perancangan obat baru sehingga mulai membatasi perlakuan terhadap hewan uji dikarenakan memakan waktu dan biaya yang besar serta diperlukan adanya kode etik terhadap penggunaan hewan uji. Oleh karena itu, *in silico* mulai dilirik karena kelebihannya yang murah dan hasilnya yang lebih cepat. *In silico* merupakan metode riset yang

memanfaatkan teknologi komputasi dan *database* untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut (Makatita *et al.*, 2020).

Metode *in silico* yang sering digunakan yaitu metode *molecular docking*. Program aplikasi dalam kimia komputasi sangat berguna dalam penemuan obat, termasuk pada penelitian *docking* dalam upaya mendesain obat. Salah satu aplikasi yang digunakan adalah *AutoDock Vina* dengan bantuan *Biovia Discovery Studio Visualizer* (Ulya, 2022). Dengan menggunakan metode komputasi dapat membantu skrining secara *in silico* untuk memprediksi apakah kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tertentu dapat berpotensi sebagai kandidat antivirus.

Penelitian sebelumnya oleh Purwandari (2021) melaporkan bahwa 6LU7 diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode 6LU7 merupakan gabungan antar molekul ligan asli PRD_002214 dengan molekul kantung ikatan enzim *protease* 6LU7. Molekul ligan asli PRD_002214 dipisahkan dari ikatannya dengan molekul kantung ikatan enzim *protease* 6LU7 dengan bantuan *Yasara*. Sehingga diperoleh molekul ligan asli PRD_002214 yang terpisah dari molekul kantung ikatan enzim *protease* 6LU7 (Purwandari *et al.*, 2021).

Semakin rendah *docking score* hasil penambatan secara *in silico*, maka semakin kuat pula interaksi antara molekul senyawa uji dan enzim *protease*. Berdasarkan hasil penelitian oleh Purwandari (2021), molekul senyawa uji kurkuminoid memiliki *docking score* yang lebih tinggi dibandingkan molekul senyawa pembanding lopinavir dan remdesivir terhadap molekul enzim *protease* 6LU7. *Docking* senyawa kurkuminoid menggunakan program *PLANTS* diperoleh 6 residu yaitu Cys 160, Tyr 161, Ile 106, Met 130, Phe 112, Tyr 182 dari senyawa *Curcumin Glucurinoide*, *Curcumin* (keto) dan pembanding obat lopinavir dan remdesivir. Terjadi ikatan hidrogen, untuk asam amino yang berinteraksi pada ikatan ligan reseptor. *Docking score* yang diperoleh memberikan informasi bahwa

senyawa kurkuminoid dapat menghambat enzim *protease SARS-CoV-2 6LU7* atau tidak.

METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *hardware* berupa Laptop Acer yang dioperasikan dengan sistem *windows 10* dengan *processor Intel® Celeron® N4100 CPU @ 1.10 GHz*, kecepatan prosesor *GHz*, kapasitas *RAM* memori *4,00 GB* digunakan sebagai alat untuk menjalankan proses penambahan molekul. Program *software* yang digunakan berupa *Pyrx (x64)(v0.8)*, *Windows 10 (Microsoft Word)*, *Pubchem (National Center for Biotechnology Information)* dan *PDB (Protein Data Bank)* oleh *National Science Foundation (DBI-1832184) US Department of Energy (DE-SC0019749)*, *National Cancer Institute*, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, dan *National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes* (<https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>) digunakan untuk memasukkan molekul protein dan validasi penambatan protein, *Biovia Discovery Studio Visualizer (x64)(v21.1.0) (Dassault systemes)* digunakan untuk visualisasi hasil *docking*, *AutoDockTools.Ink (v21.1.0) (National Institute of Health)* digunakan untuk preparasi ligan dan protein sebelum ditambatkan.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa *Mmodel* struktur tiga dimensi protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim *protease* dengan kode *Protein Data Bank (PDB)* adalah *6LU7*.

Metode

Berisi bagaimana data dikumpulkan. Alur kerja yang kompleks dapat dituangkan dalam bentuk skema. Cara kerja yang sudah umum tidak perlu dijelaskan detail. Langkah-Langkah penelitian yang panjang dapat dibuat dalam sub sub-bab tahapan penelitian dengan numbering angka arab.

1. Tahapan I pelaksanaan
Pengambilan data dilakukan dengan mengunduh protein di *Protein Data Bank*. pemilihan protein pada situs *pdb* didasarkan pada protein yang diujikan. Struktur protein yang diunduh dari *PDB* umumnya memiliki struktur protein yang masih mengandung pelarut (air) dan residu lainnya.
2. Tahapan II Preparasi Struktur Makromolekul
Makromolekul tiga dimensi diunduh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Kode *pdb* yang digunakan yaitu *6LU7*. Ligan yang akan digunakan adalah 3 senyawa yang terkandung di dalam kurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan demetoksikurkumin yang di unduh dari *PubChem* dapat diakses pada [linkhttps://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Ligan tersebut kemudian di unduh dengan *display 3D Conformer* di *save* dengan format *SDF* dan file digabungkan di dalam satu folder dengan reseptor. Makromolekul kemudian dipisahkan dari pelarut dan ligan atau residu non standar. Makromolekul kemudian dioptimasi dengan menghapus molekul air menggunakan program *Discovery Studio 3.5 Visualizer*.
3. Tahapan III Preparasi ligan dan reseptor
Berkas ligan yang telah di unduh di konversi dari format *sdf* ke format *pdb* menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio 2020*, kemudian di preparasi menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools*. Penyesuaian torsi dilakukan dengan *detecting root* dan diatur sesuai yang diinginkan. Kemudian file ligan dan reseptor disimpan ke dalam format file *pdbqt* dan mengatur *grid box* di bagian ligan yang berikatan dengan reseptor menggunakan *Autodock Tools*.
4. Tahapan IV Validasi Metode *Docking*

Dilakukan dengan *software* Pyrx. Validasi ini dilakukan terhadap ligan valid beserta enzim *protease 6LU7* dan hasil *docking*. Parameter yang digunakan yaitu *Root Mean Square Deviation (RMSD)*. Metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai *RMSD* < 2.

5. Tahapan V Penambatan Molekul
Dilakukan menggunakan program Pyrx berbasis *Autodock Vina*. Hasil penambatan yang diperoleh yaitu berupa *binding affinity (kcal/mol)* dan nilai *RMSD*. Dengan menggunakan perangkat lunak *AutoDock Vina* dan dijalankan menggunakan *command prompt* dilakukan kalkulasi *docking* pada ligan untuk mendapatkan energi bebas dan nilai *RMSD* terbaik.
6. Tahapan VI Visualisasi Hasil *Docking*
Visualisasi hasil *docking* menggunakan program *Biovia Discovery Studio Visualizer*. Hasil visualisasi tersebut berupa interaksi ligan dengan asam amino pada makromolekul protein. Residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan dapat menentukan jenis ikatan yang terjadi antara ligan dan protein. Visualisasi hasil *docking* dengan memilih konfirmasi ligan yang memiliki hasil energi bebas yang paling tinggi dan nilai *RMSD*, lalu di analisis ikatan hidrogen dan residu kontak antara ligan dan reseptor dapat diamati menggunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio Visualizer*.

Analisa Data

Analisa data dilakukan berdasarkan hasil dari uji sifat fisikokimia, *molecular docking* dan interaksi reseptor dengan ligan. Sifat fisikokimia diukur menurut hukum lima *Lipinski* dengan aturan-aturan yang ditetapkan yaitu Berat Molekul (BM) kurang dari 500 Da; nilai *logP* kurang dari 5; jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5; jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 dan nilai *molar refractivity* diantara 40-130. Analisa hasil interaksi protein dengan ligan berdasarkan hasil interaksi hidrogen, interaksi asam amino dan interaksi hidrofobik.

HASIL DAN DISKUSI

Uji *Lipinski Rule of Five*

Berdasarkan hasil uji *Lipinski* dapat dilihat bahwa seluruh senyawa kimia kurkuminoid memenuhi syarat *Lipinski's Rule of Five*, yaitu senyawa kurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan demetoksikurkumin.

Ligan dengan berat molekul < 500 Da lebih mudah menembus membran sel. Bobot molekul yang terlalu besar akan mengurangi efektifitas biologi sehingga jika terlalu besar senyawa tersebut akan membutuhkan waktu yang lama untuk diserap oleh tubuh. Bobot molekul yang melebihi 500 dalton akan sulit berpenetrasi melewati membran baik pada kulit ataupun pencernaan. Berdasarkan tabel 1. dapat dilihat bahwa semua ligan uji memenuhi syarat batas berat molekul yaitu 368; 308; dan 338 Dalton (Mardianingrum *et al.*, 2021).

Tabel 1. Hasil Uji *Lipinski Rule of Five*

Senyawa Kimia	Kurkumin	Bisdemetoksi kurkumin	Demetoksi kurkumin	Syarat
Berat Molekul	368	308	338	Berat molekul <500Da
Log P	3,36	3,35	3,36	Log P<5
Donor H	2	2	2	Jumlah donor ikatan hydrogen <5

Akseptor H	6	4	5	Ikatan hidrogen akseptor <10
Molar Refractivity	102	88,9	95,4	Rentang40- 130
Keterangan	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	

Tabel 2. Hasil Nilai Binding Affinity Interaksi Protein-Ligan

No	Senyawa Kurkumin dan Turunannya	Binding Affinity
1	Kurkumin	-6.0
2	Bisdemetoksikurkumin	-6.7
3	Demetoksikurkumin	-6.2

Nilai Log^p berkaitan dengan lipofilitas atau hidrofobilitas molekul obat yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam pelarut lemak, minyak maupun pelarut non polar karena ketika senyawa mudah larut dalam lipid maka hal itu memudahkan senyawa tersebut untuk menembus membran biologis tubuh (Mardianingrum *et al.*, 2021).

Agar dapat digunakan secara oral, obat sebaiknya memiliki nilai log^p lebih dari 1 dan kurang dari 5. Sehingga dapat dikatakan bahwa semua ligan uji cocok diberikan secara oral karena memiliki nilai Log^p sebesar 3.36; 3.35; dan 3.36. Nilai log^p yang lebih dari 5 juga berpotensi untuk memberi efek toksik karena kelarutan yang rendah dalam air sehingga sulit diekskresikan dan akan terakumulasi, mudah mengikat target yang bersifat hidrofobik dibandingkan dengan target yang seharusnya, dan sulit untuk dimetabolisme (Kelutur *et al.*, 2020).

Jumlah donor dan akseptor hidrogen mendeskripsikan bahwa semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi. *Molar Refractivity (MR)* merupakan ukuran nilai total polarisabilitas dari molekul obat. Nilai parameter yang baik menurut aturan *Lipinski* yaitu 40-130. Semakin besar nilai *Molar Refractivity* maka permeabilitas senyawa pun semakin baik. Secara umum aturan *Lipinski's Rule of Five* menggambarkan solubilitas senyawa tertentu untuk menembus membran sel oleh difusi pasif (Mardianingrum *et al.*, 2021).

Nilai *Binding Affinity* Interaksi Protein-Ligan

Berdasarkan tabel 2. hasil *docking score* terhadap reseptor *6LU7* dan senyawa kurkuminoid (kurkumin dan turunannya) masing-masing memiliki nilai *docking score* sebesar; nilai *docking 6LU7* dengan bisdemetok-sikurkumin -6,7, nilai *docking 6LU7* dengan kurkumin sebesar -6,0, hasil nilai *docking 6LU7* dengan demetoksikurkumin sebesar -6,2 kcal/mol.

Berdasarkan proses *docking* akan diperoleh energi ikatan yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor dan jumlah ikatan interaksi antara ligan dan target reseptor baru. *Binding affinity* adalah energi ikatan yang diperlukan untuk membentuk kompleks protein ligan yang dipengaruhi oleh total energi ikat pada kompleks protein-ligan. Ligan-reseptor yang saling berinteraksi cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul berada pada keadaan yang stabil, sehingga semakin kecil nilai *binding afinity*, semakin mudah dan stabil ligan berikatan dengan protein serta semakin potensial dalam memberikan pengaruh pada protein.

Apabila semakin kecil energi yang dihasilkan dari ikatan suatu ligan dengan reseptornya maka semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor tersebut (Ekawasti *et al.*, 2021). Dapat diketahui hasil dari uji *in silico* aktivitas senyawa kurkuminoid yaitu kurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan demetoksikurkumin dengan senyawa

pembandingan favipiravir dan protein 6LU7 memprediksikan bahwa ligan yang lebih stabil terhadap protein 6LU7 adalah bisdemetoksikurkumin dengan nilai energi ikatan yaitu -6,7 kkl/mol.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Purwandari *et al* (2020) melaporkan bahwa senyawa derivat kurkuminoid mampu menghambat enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2. *Docking score* senyawa uji derivat kurkuminoid pada enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2 lebih rendah dari pembandingan. Senyawa derivat kurkuminoid yang memiliki antivirus Covid-19 yang sama dengan pembandingan lopinavir dan remdesivir yaitu uji senyawa T5224, Curcumin Glucuronoid, Curcumin (keto). Selain itu berdasarkan hasil visualisasi *docking* terdapat beberapa residu asam amino yang saling berinteraksi salah satunya melalui ikatan hidrogen diantaranya Phe 112, Cys 160, Ile 106, Tyr 182, Met 130, Tyr 161. Interaksi antara ligan dan reseptor tersebut diharapkan dapat mengganggu stabilitas dari kinerja pada suatu enzim protease 6LU7 virus SARS-CoV-2.

KESIMPULAN

Senyawa uji kurkumin dan turunannya yaitu kurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan demetoksikurkumin telah memenuhi syarat hukum Lipinski Rule of Five. Bisdemetoksikurkumin memiliki kemampuan sebagai antivirus SARS-CoV-2 karena memiliki persamaan residu asam amino paling banyak dengan ligan pembandingan (Favipiravir) yaitu residu ASN A:142; GLY A:143; CYS A:145; HIS A:163; HIS A:172; LEU A:141; SER A:144; GLU A:166; PHE A:140 dengan docking score sebesar -6,7.

DAFTAR PUSTAKA

Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Dharmayanti, N. L. P. I., & Subekti, D. T., 2021, 474 *Molecular Docking Senyawa Jahe Merah dan Kunyit pada*

Dense Granules Protein-1 Toxoplasma gondii dengan Metode In Silico, Jurnal Veteriner, 22(4), 474–484.

Haddad, M., Sauvain, M., & Deharo, E., 2011, *Curcuma as a parasitocidal agent: A review*, Planta Medica, 77(6), 672–678.

Hi.Hamjah, M., Paramita, P., & Nuryati, T., 2022, *Analysis of Adolescent Compliance Factors Implementing the Covid-19 Health Protocol in North Ternate High School in 2021*, Jurnal Inovasi Penelitian, 2(8), 2647–2656.

Jennings, M. R., & Parks, R. J., 2020, *Curcumin as an antiviral agent*, Viruses, 12(11), 1–15.

Kelutur, F. J., Mustarichie, R., & Umar, A. K., 2020, *Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (Gorgonia mariae) sebagai Anti-Asma*, ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia, 16(2), 48.

Kuroda, M., Mimaki, Y., Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Takahashi, K., Kawada, T., Nakagawa, K., & Kitahara, M., 2005, *Hypoglycemic effects of turmeric (Curcuma longa L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice*, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 28(5), 937–939.

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.

Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R., 2021, *Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara*, ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia, 17(1), 83.

Prakash, P., Misra, A., Surin, W. R., Jain,

- M., Bhatta, R. S., Pal, R., Raj, K., Barthwal, M. K., & Dikshit, M., 2011, *Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis*, Thrombosis Research, 127(2), 111–118.
- Purwandari, V., Silalahi, Y. C. E., Sianipar, A. Y., & Mendrofa, L. L. D. I., 2021, *Aktivitas Penghambatan Enzim Protease 6Lu7 Virus Sars-Cov-2 Oleh Senyawa Derivat Kurkuminoid Secara in Silico*, Jurnal Farmanesia, 8(1), 1–8.
- Ulya, N., 2022, *Analisis In Silico Interaksi Molekul Maricaffeoylide Dari Avicennia Marina Terhadap Reseptor Tumor Necrosis Factor Melalui Docking Molekuler*, In Skripsi Unaic.
- Ulya, N. F., 2022, *Analisis In Silico Interaksi Molekul Maricaffeoylide dari Avicennia marina Terhadap Reseptor Tumor Necrosis Factor melalui Docking Molekuler*.
- Yoshiaki Abe, Hashimoto, S., & Horie, T., 1999, *Curcumin Inhibition Of Inflammatory Cytokine*.pdf, Pharmacological ResearchResearch, 39(1), 42–47.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., Abdul Kadir, H., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K., 2014, *A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin*, BioMed Research International, 2014.