

Aktivitas Senyawa *Sargassum* sp. sebagai Anti-aterosklerosis dengan Pembandingan Ligan-Reseptor HMG-CoA Reduktase-Simvastatin (1HW9) dan Uji Toksisitas secara *In-Silico*

(Activity of Compounds in *Sargassum* sp. as Anti-atherosclerosis with Ligand-Receptor Comparison HMG-CoA Reductase-Simvastatin (1HW9) and In-Silico Toxicity Test)

SARAH ZAIDAN, SYAMSUDIN, DENI RAHMAT, RATNA DJAMIL, ESTI MUMPUNI*

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan

Diterima 10 Agustus 2018, Disetujui 10 April 2019

Abstrak: Rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) merupakan salah satu biota laut yang senyawanya telah dipublikasi mempunyai khasiat sebagai antiaterosklerosis, namun data toksisitasnya perlu juga dieksplorasi keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa aktif dari *Sargassum* sp. dan toksisitasnya secara *in-silico*. Penapisan secara virtual dilakukan dengan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* (MVD) dari senyawa-senyawa aktif yang terkandung di *Sargassum* dimana diduga mempunyai aktivitas antiaterosklerosis dengan mekanisme efek hipolipidemik. Senyawa uji dalam *Sargassum* antara lain: *fucooidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol*, *phlorotannin*, dengan reseptor *adenosine* HMG-CoA reduktase-simvastatin dengan kode PDB 1HW9. Toksisitasnya diprediksi menggunakan pkCSM (*online*). Nilai RS dan RMSD sebagai hasil dari simulasi *docking* yang dilakukan pada senyawa-senyawa tersebut, didapat hasil sebagai berikut: *fucooidan* (-110,420; 1,478), *rhamnose* (-72,081; 1,629), *fucose* (-98,408; 1,546), *galactose* (-95,757; 5,187), *fucoxantin* (-106,297; 2,161), *alginate* (-84,674; 2,897), *phlorofucofuroeckol A* (-106,701; 2,809), *phloroglucinol* (-103,140; 2,142), *phlorotannin* (-48,826; 7,750). Hasil prediksi toksisitas menunjukkan *fucooidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* dan *phlorotannin* tidak bersifat toksik dengan LD₅₀ 0,95-2,482 g/kg. Berdasarkan nilai RS didapatkan senyawa *fucooidan*, *fucoxantin*, dan *phlorofucofuroeckol A* yang terkandung dalam rumput laut cokelat diprediksi mempunyai aktivitas sebagai antiaterosklerosis.

Kata kunci: *Docking*, antiaterosklerosis, *Sargassum*, *in-silico*, *molegro*.

Abstract: *Sargassum* sp. is one of the marine biota published as antiatherosclerosis, but compound toxicity data need to be explored for safety. Virtual screening has been done with MVD software from active compounds contained in *Sargassum* where has activity as antiatherosclerosis with the mechanism of hypolipidemic effects. Test compounds in *Sargassum* include: *fucooidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol*, *phlorotannin*, with HMG-CoA reductase-simvastatin *adenosine* receptors with a 1HW9 /PDB code. Its toxicity is predicted using pkCSM (*online*). The RS and RMSD value as a result of the docking simulation carried out on said compounds, the following results are obtained: *fucooidan* (-110.420; 1.478), *rhamnose* (-72.081; 1.629), *fucose* (-98.408; 1.546), *galactose* (-95.757; 5.187), *fucoxantin* (-106.297; 2.161), *alginate* (-84.674; 2.897), *phlorofucofuroeckol A* (-106.701; 2.809), *phloroglucinol* (-103.140; 2.142), *phlorotannin* (-48.826; 7.750). The prediction results of toxicity showed *fucooidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* and *phlorotannin* not toxic with LD₅₀ 0.95-2.482 g/kg. Based on RS values, *fucooidan*, *fucoxantin*, and *phlorofucofuroeckol A* compounds contained in brown seaweed were predicted to have activity as antiatherosclerosis.

Keywords: *Docking*, antiatherosclerosis, brown seaweed, *in-silico*, *molegro*.

*Penulis korespondensi: Hp : 08151663201

e-mail: lala_ffup@yahoo.com / lalaffup@gmail.com

PENDAHULUAN

ATEROSKLEROSIS merupakan suatu penyakit akibat proses inflamasi yang melibatkan interaksi mekanisme imun dan beberapa zat metabolisme yang disertai dengan penimbunan lipid pada dinding arteri⁽¹⁾. Terapi manifestasi klinis aterosklerosis sebagian besar ditujukan untuk mengurangi gejala atau mempengaruhi respon hemodinamik dan seringkali tidak mempengaruhi penyebab atau rangkaian penyakit, yaitu aterosklerotik lesi itu sendiri, seperti golongan statin yang merupakan salah satu obat antiaterosklerosis. Efek antiaterosklerosis golongan statin yang terungkap dalam banyak percobaan klinis prospektif dapat dipertimbangkan, namun, statin tidak pernah dikenali sebagai obat yang hanya diindikasikan untuk pengobatan langsung atau pencegahan aterosklerosis. Golongan statin digunakan secara dominan dalam perannya pada hipolipidemia dan efek pengobatan diperkirakan berhasil mencapai tingkat target kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), namun tidak sampai pada regresi lesi aterosklerosis⁽²⁾.

Aterosklerosis berkembang selama bertahun-tahun, jadi terapi antiaterosklerosis harus merupakan pengobatan jangka panjang atau bahkan seumur hidup. *Tachyphylaxis*, toksisitas, dan biaya jangka panjang diantara isu lainnya dapat menimbulkan masalah bagi penggunaan obat konvensional dalam jangka panjang, untuk itu perlu dilakukan pengembangan obat-obat yang berasal dari alam baik bahan alam di daratan maupun di laut. Indonesia merupakan negara yang memiliki banyak kekayaan alam laut yang berkhasiat obat, salah satunya rumput laut cokelat yang sedang dieksplorasi akan khasiatnya sebagai bahan obat.

Rumput laut merupakan salah satu komoditi hayati yang banyak tersebar di perairan Indonesia. Rumput laut cokelat memiliki kandungan karbohidrat, protein, abu, air, vitamin, dan mineral dalam bentuk makro dan mikro elemen yaitu kalium (K), natrium (Na), magnesium (Mg), fosfat (P), iodin (I), dan besi (Fe). Rumput laut cokelat mengandung metabolit sekunder yang bermanfaat bagi kesehatan yaitu alkaloid, glikosida, tannin, dan steroid yang banyak digunakan dalam pengobatan dan industri farmasi serta senyawa fenolik dan flavonoid yang memiliki aktivitas penghambatan oksidasi LDL, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), α -amilase, α -glukosidase, dan berpotensi memberikan efek terapeutik serta perlindungan terhadap beberapa penyakit degeneratif terutama kanker⁽³⁾.

Senyawa fenolik pada rumput laut cokelat memiliki komponen struktural yang tidak terpisahkan dari dinding sel dan memiliki berbagai fungsi perlindungan

dari radiasi UV, berperan dalam reproduksi rumput laut dan mekanisme perlindungan terhadap faktor biotik, serta memiliki sifat terapeutik. Senyawa bioaktif yang memiliki peranan sebagai antioksidan mampu menghambat dihasilkannya agen oksidatif dalam produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) oleh sel darah perifer, menghambat paparan oksidatif dalam tubuh, dan berperan dalam proses penurunan tekanan darah. Beberapa peneliti melaporkan bahwa ekstrak etanol *Sargassum* sp., *Padina* sp., dan *Turbinaria* sp., memiliki senyawa flavonoid, steroid, triterpenoid, fukoidan, serta komponen fenolik. Beberapa peneliti juga mengungkapkan kandungan senyawa aktif lainnya yaitu *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* dan *phlorotannin*⁽⁴⁻⁷⁾.

Masalah kurangnya pengembangan obat baru sudah mulai dapat diatasi yaitu dengan adanya teknik penemuan obat baru melalui studi komputasi. Studi komputasi merupakan cabang kimia dengan menggunakan hasil kimia teori, lalu diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat dan perubahan dari molekul dengan cara melakukan simulasi terhadap sistem-sistem yang besar (makromolekul seperti protein serta asam nukleat) dan sistem besar yang dapat mencakup kajian konformasi molekul serta perubahannya (misalnya proses denaturasi protein), dan perubahan fase, serta memperkirakan sifat-sifat makroskopik berdasarkan perilaku di tingkat atom dan molekul. Metode kimia komputasi bisa memprediksi namun bukan berarti dapat digunakan secara langsung, dikarenakan sedikit sekali aspek kimia yang dapat dihitung secara tepat. Hampir semua aspek kimia dapat digambarkan di dalam skema komputasi kualitatif atau kuantitatif. Kajian ini dapat memprediksi aktivitas senyawa hipotetik dan sekaligus dapat memprediksi toksisitas dari senyawa hipotetik tersebut⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan atau *rerank score* (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian tingkat komputasi untuk memprediksi aktivitas antiaterosklerosis dan toksisitas menggunakan metode *in silico* terhadap senyawa aktif dari rumput laut cokelat yaitu *fucoidean*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* dan *phlorotannin*⁽¹¹⁾.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan pada penelitian virtual ini berasal dengan mengunduh ligan-reseptor HMG-CoA reduktase-simvastatin di PDB dan diperoleh ligan-reseptor 1HW9, serta bahan dari ligan 3 dimensi yang diperoleh dengan membuat struktur 3 dimensi dari senyawa aktif yang terkandung dalam rumput laut cokelat, yaitu *fucoidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* dan *phlorotannin*.

Alat. Peralatan yang digunakan adalah komputer merek Lenovo, sistem operasi Windows 10, 64 bit, prosesor Intel Core i5-7200U, CPU @250 Ghz 270 Ghz, RAM 8 GB. Program yang digunakan meliputi *Molegro Virtual Docker 6,0* (Molegro ApS), *SMILES Translator*, *pkCSM*, *Chem office 2016*, dan PDB.

METODE. Preparasi Struktur Ligan. Penelitian ini dimulai dengan mengunduh atau melakukan preparasi struktur ligan-reseptor 1HW9, ligan-reseptor ini merupakan kristal protein dengan struktur kompleks dari reseptor adenosin tepatnya HMG-CoA reduktase dengan ligan pembanding obat simvastatin. Ligan-reseptor tersebut didapat dengan mengunduh secara gratis di *website* RCSB PDB.

Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa Aktif (Senyawa Uji). Preparasi struktur 3D dilakukan pada senyawa aktif rumput laut cokelat yang meliputi: *fucoidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol*, dan *phlorotannin*, yang dibuat pada program Chem3D 16.0, setelah memperoleh bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil, maka struktur tersebut disimpan dalam bentuk file SYBYL.mol2.

Proses Analisis Docking. Docking dilakukan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) semua struktur senyawa dalam bentuk gambaran 3 dimensi dan *smile name*. Terdapat beberapa langkah proses docking, yang pertama adalah mengunduh ligan-reseptor yaitu struktur enzim yang terlibat pada reaksi yang terjadi untuk target kerja obatnya di situs RCSB PDB. Pilih bentuk struktur enzim yang berikatan dengan obat yang menjadi pembanding zat aktif senyawa yang ingin diteliti dalam hal ini diperoleh 1HW9/1 HMG-CoA reduktase-simvastatin, kemudian reseptor yang mengandung ligan senyawa pembanding hasil unduhan tadi diimport ke MVD, dilihat *cavities*-nya dan interaksi antar ikatannya.

Tahapan kedua dilakukan deteksi posisi pada reseptor, tempat obat akan terikat (berinteraksi), tempat tersebut berupa lubang-lubang (*cavities*) pada ligan-reseptor. Tahapan ketiga yaitu struktur senyawa aktif rumput laut cokelat selanjutnya diimport ke

MVD juga sebagai ligan senyawa uji yang selanjutnya dilihat interaksi antar ikatan (*ligand map*), kemudian deteksi gugus farmakofor dan tentukan 3 titik (atom senyawa) tempat obat akan berinteraksi (berikatan) dengan ligan-reseptor.

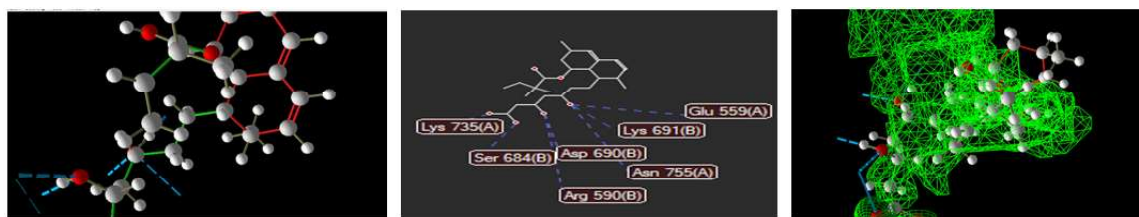
Tahapan keempat yaitu meletakkan struktur ligan senyawa uji ke dalam lubang terpilih ligan-reseptor dengan cara meletakkan struktur senyawa dalam lubang, pada program MVD dilakukan dengan cara “align” yaitu menempelkan tiga atom senyawa pada gugus farmakofor ke tiga atom yang sama pada ligan yang ada pada reseptor. Kelima, dilihat gambaran (*view*) posisi senyawa dalam lubang reseptor (*cavities*). Tahapan terakhir, bila telah saling berikatan dan ikatannya berada dalam *cavities* maka selanjutnya dilakukan docking senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis dengan program MVD. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses ini adalah pemilihan senyawa yang di-docking dan *cavity* tempat obat akan berinteraksi. Parameter yang diukur dalam proses docking adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *Hbond*, serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Untuk mengukur kekuatan ikatan obat-reseptor, parameter yang sering digunakan adalah nilai *Rerank Score* (RS).

Prediksi Toksisitas dari Senyawa Aktif Rumput Laut Cokelat. Prediksi toksisitas dari senyawa aktif dilakukan dengan cara memasukkan struktur *smile* atau *smile name* senyawa uji atau senyawa aktif dari rumput laut cokelat yaitu *fucoidan*, *rhamnose*, *fucose*, *galactose*, *fucoxantin*, *alginate*, *phlorofucofuroeckol A*, *phloroglucinol* dan *phlorotannin*, satu per satu ke program *pkCSM*, yang selanjutnya dapat diperoleh data lengkap tentang sifat toksisitas dari masing-masing senyawa tersebut.

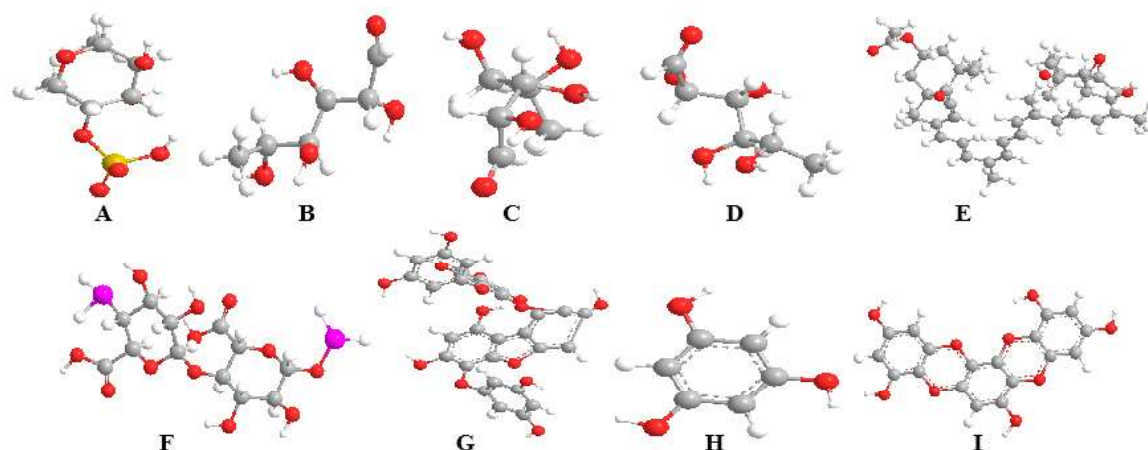
HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Struktur Ligan. Pada Gambar 1 terlihat struktur dari ligan-reseptor HMG-CoA reduktase-simvastatin, dimana terlihat gugus farmakofor tempat terikatnya obat pada ikatan asam amino yang ada pada ligan-reseptor yang merupakan protein. Akan tetapi, protein yang diunduh harus yang mempunyai ligan sehingga dapat berikat dengan obat pembandingnya dalam hal ini simvastatin yang mempunyai aktivitas sebagai antiaterosklerosis secara tidak langsung.

Pada kedua ligan-reseptor tersebut terlihat keduanya masuk pada *cavities*-nya sehingga bila dilakukan docking dengan senyawa uji maka senyawa hasil docking harus masuk *cavities*-nya untuk mendapatkan senyawa hasil docking yang mempunyai aktivitas yang sama dengan senyawa pembanding (simvastatin) dan berikatan stabil.



Gambar 1. Struktur 3 dimensi dari ligan-reseptor HMG-CoA reduktase-simvastatin (ADP-simvastatin) dengan ikatan ligan pada asam amino dan posisi dalam *cavities*.



Gambar 2. Struktur 3 dimensi dari senyawa uji (A) *fucoidan*, (B) *rhamnose*, (C) *fucose*, (D) *galactose*, (E) *fucoxanthin*, (F) *alginate*, (G) *phlorofucofuroeckol A*, (H) *phloroglucinol*, (I) *phlorotannin*.

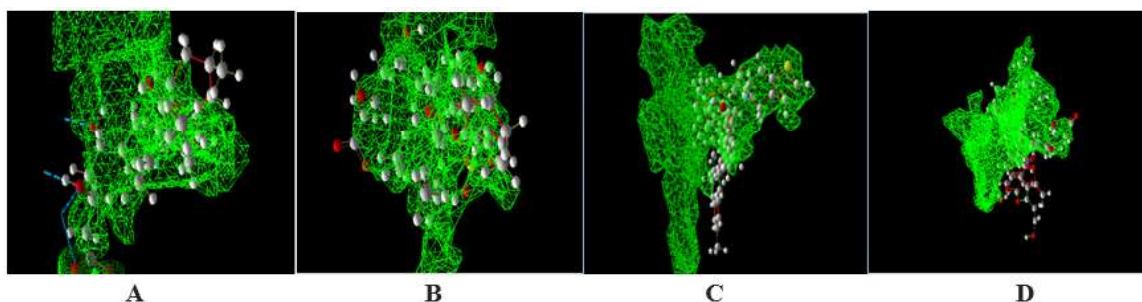
Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa Aktif (Senyawa Uji). Pada Gambar 2 terlihat 9 struktur 3 dimensi senyawa aktif dari rumput laut coklat yang selanjutnya disebut sebagai senyawa uji. Setelah memperoleh bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil, maka struktur tersebut disimpan dalam bentuk file SYBYL.mol2. karena dalam bentuk file inilah yang dapat dibaca program MVD dan digunakan untuk proses *docking*.

Proses Analisis *Docking*. Hasil analisis *docking* senyawa uji dengan reseptornya (Tabel 1), diperoleh hasil *rerank score* (RS) yang menggambarkan

ikatan ligan dengan reseptor. Berdasarkan dari RS dapat diperoleh prediksi aktivitas dari senyawa uji bila telah berikatan dengan reseptornya dilihat dari semakin rendah RS maka akan semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor sehingga aktivitas senyawa dapat dikatakan semakin tinggi dibandingkan dengan senyawa yang mempunyai RS lebih tinggi. Sebagaimana diketahui nilai RS adalah nilai yang mencerminkan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptornya, dengan demikian dapat diprediksi aktivitas dari suatu senyawa.

Tabel 1. Hasil analisis *docking* pada reseptor 1HW9 dan senyawat uji/ligan uji dengan MVD.

Senyawa uji	MolDoc score	Rerank score (RS)	RMSD
<i>Fucoidan</i>	-135,729	-110,420	1,478
<i>Rhamnose</i>	-157,928	-72,081	1,629
<i>Fucose</i>	-121,229	-98,408	1,546
<i>Galactose</i>	-148,568	-95,757	5,187
<i>Fucoxantin</i>	-136,768	-106,297	2,161
<i>Alginate</i>	-141,000	-84,673	2,897
<i>Phlorofucofuroeckol A</i>	-134,011	-106,701	2,809
<i>Phloroglucinol</i>	-142,093	-103,140	2,142
<i>Phlorotannin</i>	-160,762	-48,826	7,750
<i>Simvastatin</i>	-131,039	-100,675	4,933



Gambar 3. Struktur 3 dimensi dari interaksi ligan pada (A) reseptor 1HW9, dengan senyawa uji/ligan uji (B) *fucoidan*, (C) *fucoxantin*, (D) *phlorofucofuroeckol A*.

Tabel 2. Hasil prediksi toksisitas senyawa uji/ligan uji dengan pkCSM.

Senyawa uji	<i>Ames toxicity</i>	<i>Hepatotoxicity</i>	<i>Skin sensitization</i>	<i>LD₅₀ acute</i> (mg/kg)
<i>Fucoidan</i>	Tidak	Tidak	Tidak	1838
<i>Rhamnase</i>	Tidak	Tidak	Tidak	1317
<i>Fucose</i>	Tidak	Tidak	Tidak	1140
<i>Galactose</i>	Tidak	Tidak	Tidak	955
<i>Fucoxantin</i>	Tidak	Tidak	Tidak	2428
<i>Alginate</i>	Tidak	Tidak	Tidak	2212
<i>Phlorofucofuroeckol A</i>	Tidak	Tidak	Tidak	2482
<i>Phloroglucinol</i>	Tidak	Tidak	Tidak	1958
<i>Phlorotannin</i>	Ya	Tidak	Tidak	2255

Hasil analisis *docking* simvastatin enzim adenosin kode PDB 1HW9 dengan senyawa uji yang merupakan senyawa aktif dari *Sargassum* sp., sebagaimana diperlihatkan pada Tabel 1, diperoleh hasil nilai RS terendah adalah senyawa uji *fucoidan* dengan nilai -110,420 kkal/mol dan nilai RS tertinggi adalah senyawa uji *phlorotannin* sebesar -48,826 kkal/mol. Berdasarkan hal tersebut maka dapat dikatakan senyawa uji *fucoidan* mempunyai aktivitas paling tinggi dibandingkan senyawa uji lainnya, karena mempunyai nilai energi paling rendah sehingga ikatan ligan-reseptor menjadi senyawa yang paling stabil, sedangkan senyawa uji *phlorotannin* sebaliknya merupakan senyawa uji yang paling rendah aktivitasnya dibandingkan senyawa uji lain karena ikatan ligan-reseptornya tidak sebaik senyawa uji lain.

Nilai RS dari hasil *docking* reseptor 1HW9 dengan simvastatin sendiri menghasilkan nilai RS yang lebih tinggi dibandingkan dengan nilai RS dari beberapa senyawa rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) seperti *fucoidan*, *fucoxantin*, *phlorofucofuroeckol A*, hal ini menunjukkan bahwa senyawa dalam *Sargassum* sp. diprediksi mempunyai aktivitas antiaterosklerosis yang lebih baik dibandingkan dengan simvastatin sendiri. Struktur 3 dimensi dari interaksi ligan pada-reseptor 1HW9 dengan senyawa uji *fucoidan*, *fucoxantin*, dan *phlorofucofuroeckol A* ditunjukkan oleh Gambar 3.

Prediksi Toksisitas dari Senyawa Aktif Rumput Laut Cokelat. Analisis prediksi toksisitas dengan metode pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/prediction>) pada penelitian ini analisisnya juga dilakukan terhadap struktur 3 dimensi senyawa uji. Hasil prediksi toksisitas senyawa uji dengan pkCSM ditunjukkan oleh Tabel 2, dimana semua senyawa uji tidak bersifat hepatotoksik dengan *LD₅₀* antara 955-24822 mg/kg dan tidak bersifat karsinogenik kecuali *phlorotannin* yang positif *ames toxicity*, ini artinya hanya senyawa uji *phlorotannin* yang bersifat karsinogenik. Berdasarkan hal tersebut maka dapat dikatakan semua senyawa uji yang merupakan senyawa aktif dari rumput laut cokelat diprediksi aman tidak bersifat toksik.

SIMPULAN

Berdasarkan nilai *rerank score* (RS) didapatkan senyawa *fucoidan*, *fucoxantin*, dan *phlorofucofuroeckol A* yang terkandung dalam rumput laut cokelat (*Sargassum* sp) diprediksi mempunyai aktivitas sebagai antiaterosklerosis. Senyawa dalam *Sargassum* sp. juga dapat diprediksi relatif tidak toksik dengan nilai *LD₅₀* 0,95-2,482 g/kg. Berdasarkan nilai RS senyawa dalam *Sargassum* sp. diprediksi mempunyai aktivitas antiaterosklerosis yang lebih baik dibandingkan dengan simvastatin sendiri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., atas pemberian izin penggunaan lisensi dari *Molegro Virtual Docking* (MVD) dan bimbingannya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Schimandle JH, Boden SD. The Use of Animal Models to Study Diabetes and Atherosclerosis and Potential Anti-Atherosclerotic Therapies. In: M. T. Johnstone and A. Veves © Humana Press Inc., Totowa N, editor. : Contemporary Cardiology: Diabetes and Cardiovascular Disease,. 2nd ed. Totowa: © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 2003. p. 259–78.
- Nafilah R, Prasetya RC, Susilawati IDA. Deteksi Lesi Aterosklerosis Koroner pada Model Tikus Periodontitis (Detection of Coronary Atherosclerotic Lesions in Periodontitis Rat Model). e-Jurnal Pustaka Kesehatan. 2015;Volume 3; No. 2; 217–23.
- Elly Sunirat, Rosmawaty Peranginangin dan ES. Ekstraksi dan Uji Aktivitas Fukoidan dari Rumput L. Jurnal Paska Panen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan. 2011; Volume 6; Nomer 2; 131–8.
- Fujii M, Hou D-X, Nakamizo M. Fucoidan-based health food. U.S. Jurnal Paten. Appl. Publ. 2005. p. 10 pp.
- Pakidi CS, Manajemen J, Perairan S, Pertanian F, Musamus U. Potensi Dan Pemanfaatan Bahan Aktif Alga Cokelat. Jurnal Octopus. 2016;Volume 6, No. 1: 551–62.
- Sedjati S, Santosa A, Supriyanti E. Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Senyawa Fenolik Makroalga. Jurnal Kelautan Tropis ISSN 0853-7291. 2017;Volume 20; No.2;117–23.
- Kadi A. Beberapa Catatan Kehadiran Marga Sargassum. Jurnal Oseana. 2005;Volume XXX; No. 4;19–29.
- Limantara L, Heriyanto. Optimasi proses ekstraksi fukosantin rumput laut cokelat *Padina australis* Hauck menggunakan pelarut organik polar. Jurnal Ilmu Kelautan. 2011;16(2):86–94.
- Ayik Rosita Puspaningtyas. Molekular Docking Dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon Sebagai Antimikroba. Jurnal Stomatognathic (JKG Unej) Volume 9; Nomer 1; 2012:1–9.
- Saeful Amin I. Molecular Docking Simulation of Xanthorrhizol Compounds Derived from Temulawak as Antiinflammatory on Enzymes COX-1 and COX-2. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology (IJPST) . 2014; Volume1; No.1; 7–13.
- Ahmad Saifuddin, Siswandono dan BPEW. Studi In Silico Gendarusin A, B, C, D, Dan E Untuk Prediksi Absorpsi Dan Aktivitas Terhadap Hialuronidase (Ec 3.2.1.35) Ahmad.