

Kajian Senyawa Fenolik pada Tanaman Pisang (*Musa sp.*) dan Interaksinya terhadap COX-2: *In Silico*

Aulia Rahman^{*1}, Baedi Mulyanto², Assyifa Hanum
Salsabila³, Syaiful Prayogi⁴, Luthfi Hidayat Maulana⁵
¹⁻⁵ Progam Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3
Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia
e-mail: ^{*1}auliarahman@gmail.com.

Article Info

Article history:

Submission November 2023

Accepted Desember 2023

Publish Januari 2024

Abstrak

Siklooksigenase-2 (COX-2) merupakan enzim yang berperan dalam mekanisme terjadinya inflamasi. Obat inflamasi dengan target COX-2 kebanyakan kurang selektif sehingga sering menimbulkan efek samping. Perlu dilakukan upaya penemuan senyawa baru yang selektif terhadap COX-2 terutama dengan eksplorasi tanaman. Tanaman pisang (*Musa sp.*) dilaporkan banyak mengandung senyawa fenolik yang memiliki aktivitas biologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji konstituen fenolik dari tanaman pisang yang memiliki aktivitas penghambat selektif COX-2 secara *in silico*. Kristal protein enzim COX-2 (PDBID: 4PH9) digunakan sebagai target docking dan COX-1 (PDBID: 1EQG) digunakan sebagai pembanding selektivitas. Tahapan dalam penelitian meliputi pemodelan senyawa, preparasi protein target, validasi metode, dan visualisasi hasil. Senyawa kaempferol 3-O-rhamnoside-7-O-glucoside (1) menunjukkan selektivitasnya terhadap enzim COX-2 dibuktikan dengan energi pengikatan terkecil terhadap COX-2 (-149,87 kkal/mol) dan memiliki energi pengikatan terbesar terhadap COX-1 (-115,89 kkal/mol).

Kata kunci : COX-2, molecular docking, *Musa sp.*

Ucapan terima kasih:

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is an enzyme that plays a role in the mechanism of inflammation. Inflammatory drugs that target COX-2 are mostly less selective so they often cause side effects. Efforts need to be made to discover new compounds that are selective for COX-2, especially through plant exploration. Banana plants (*Musa sp.*) are reported to contain many phenolic compounds which have biological activity. This research aims to examine the phenolic constituents of banana plants that have selective COX-2 inhibitory activity *in silico*. The COX-2 enzyme protein crystal (PDBID: 4PH9) was used as a docking target and COX-1 (PDBID: 1EQG) was used as a selectivity comparison. Stages in the research include compound modeling, target protein preparation, method validation, and visualization of results. The compound kaempferol 3-O-rhamnoside-7-O-glucoside (1) shows its selectivity towards the COX-2 enzyme as evidenced by the smallest binding energy for COX-2 (-149.87 kcal/mol) and has the largest binding energy for COX-1 (-115.89 kcal/mol).

Keyword : COX-2, molecular docking, *Musa sp.*

DOI

©2020 Politeknik Harapan Bersama Tegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal

A. Pendahuluan

Inflamasi atau peradangan dalam tubuh merupakan penyakit dengan angka kejadian yang prevalensinya cukup tinggi. Di Indonesia, prevalensi penyakit ISPA adalah 25,50%, dermatitis adalah 6,8%, penyakit asma adalah 4,5%, diabetes mellitus adalah 2,1%, hepatitis adalah 1,2%, penyakit tumor atau kanker adalah 0,4%, penyakit tersebut termasuk penyakit yang terdapat reaksi inflamasi[1]. Munculnya inflamasi adalah suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat mikrobiologik.

Terdapat 2 golongan obat antiinflamasi, yaitu antiinflamasi steroid dan antiinflamasi nonsteroid yang kebanyakan adalah obat sintesis. Antiinflamasi nonsteroid (AINS) paling banyak digunakan pada pengobatan inflamasi. Obat golongan AINS bekerja melalui mekanisme penghambatan prostaglandin yang memblokir siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Enzim COX-1 berperan dalam katalisator prostaglandin untuk perlindungan mukosa lambung, penghambatan COX-1 oleh AINS menginduksi kerusakan lambung. COX-2 berperan dalam merangsang respon inflamasi dan mengkatalisis prostaglandin untuk menghasilkan respon inflamasi [2]. Dari mekanisme tersebut obat AINS akan menimbulkan *side effect* (SE) bahkan mengarah pada *adverse drug reactions* (ADR). Berdasarkan mekanisme tersebut maka dilakukan penelitian guna menemukan obat antiinflamasi yang selektif terhadap COX-2.

ADR yang banyak ditemukan pada penggunaan AINS yaitu sebanyak 56,7% merupakan gangguan pada gastrointestinal seperti dispepsia, diare, konstipasi, mual, muntah, dan gastritis dan 16,7% gangguan pada kardiovaskular seperti hipertensi dan hipotensi [3]. ADR yang terjadi pada pasien muskuloskeletal yang mengkonsumsi AINS sebanyak 12% mengalami gangguan gastrointestinal [4] Oleh sebab itu pencarian

obat alternative untuk mengendalikan peradangan dengan efek samping yang relatif kecil penting dilakukan.

Senyawa dari bahan alam dipandang sangat potensial untuk digali mengingat Negara Indonesia kaya akan tanaman obat. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai obat yaitu tanaman pisang (*Musa* sp.). Pelepah tanaman pisang (*Musa* sp.) biasa dimanfaatkan oleh beberapa masyarakat di Indonesia sebagai obat luka dan bermanfaat untuk menghambat pertumbuhan beberapa bakteri patogen[5]. Beberapa laporan penelitian menyatakan bahwa pelepah pisang mengandung senyawa alkaloid, tanin, flavonoid, dan steroid [6]. Hasil penelitian lain juga menyatakan bahwa pelepah pisang mengandung beberapa macam fitokimia, salah satunya yaitu flavonoid yang mempunyai aktivitas antiinflamasi [7].

Pelepah batang pisang mengandung senyawa flavonoid [8]. Golongan flavonol termasuk dalam flavonoid yang merupakan senyawa digunakan sebagai komponen aktif fisiologis utama untuk mengobati penyakit manusia. Flavonol telah menunjukkan beberapa fungsi salah satunya sebagai antiinflamasi, dalam flavonol juga terdapat 3 kandungan (quercetin, kaempferol, dan myricetin) [9]. Laporan penelitian menyebutkan kandungan ekstrak metabolit pada tanaman pisang memiliki aktivitas penyembuhan luka, yang mana penyembuhan luka melibatkan proses inflamasi [10], [11]. Berdasarkan temuan ini perlu dilakukan penelusuran mengenai senyawa yang paling bertanggungjawab pada proses inflamasi melalui penambatan molekul. Penemuan senyawa obat baru dapat dilakukan melalui beberapa metode, salah satunya adalah *in silico* dengan pendekatan *molecular docking*/ penambatan molekul. Studi *in silico* adalah metode menggunakan pendekatan simulasi dan prediktif umumnya berbantu perangkat komputasi. Penambatan molekul dapat diketahui memprediksi model ikatan senyawa calon obat (ligan) yang diketahui aktif. Metode *in silico* sangat tepat digunakan untuk

skrining awal menemukan senyawa aktif baik dari segi waktu dan biaya. Selanjutnya memungkinkan senyawa paling potensial untuk dilakukan pengujian *in vitro* ataupun *in vivo* [12].

Belum adanya kajian aktivitas antiinflamasi konstituen senyawa dari pelepah pisang terhadap inhibisi enzim COX-2, maka riset ini sangat penting untuk dilakukan. Kajian *in silico* dipilih dengan pertimbangan penghematan biaya dan juga waktu. Luaran riset ini bisa sebagai usulan kandidat obat antiinflamasi untuk dikembangkan dengan mendukung kemajuan teknologi dalam pembuatan bahan baku obat terutama bahan baku obat bersumber tanaman. Pada akhir penelitian diharapkan informasi yang diperoleh membuka peluang untuk dilakukannya isolasi/sintesis dan pengujian obat secara *in-vitro/in-vivo*.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan beberapa perangkat lunak diantaranya: *Marvin-Sketch*, *Discovery Studio Visualizer* (DSV), dan *Mulegro Virtual Docker* (MVD) serta perangkat PC.

Optimasi geometri

Struktur molekul 2D-3D digambar menggunakan perangkat lunak *Marvin-Sketch*. Molekul yang dimodelkan merupakan senyawa konstituen fenolik (golongan flavonoid) pada pelepah pisang. Struktur 3D ini selanjutnya dioptimasi geometrinya.

Preparasi protein target

Preparasi protein COX-2 (PDBID: 4PH9) dan COX-1 (PDBID: 1EQG) diunduh dari <http://www.rcsb.org/pdb> dengan menghilangkan molekul air dan memisahkan ligan alami menggunakan *Discovery Studio Visualizer* (DSV) dan disimpan dalam format *.pdb [13].

Validasi doking

Validasi metode doking dilakukan dengan *re-doking* ligan alami dari protein COX-2 dengan software *Mulegro Virtual Docker* (MVD). Metode doking dikatakan valid jika *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara konformasi pose hasil doking dengan kristalografi $\leq 2\text{\AA}$; profil ikatan *re-doking* asam amino; dan intermolekul ligan alami protein yang mirip dengan kristalografi [14].

Proses doking

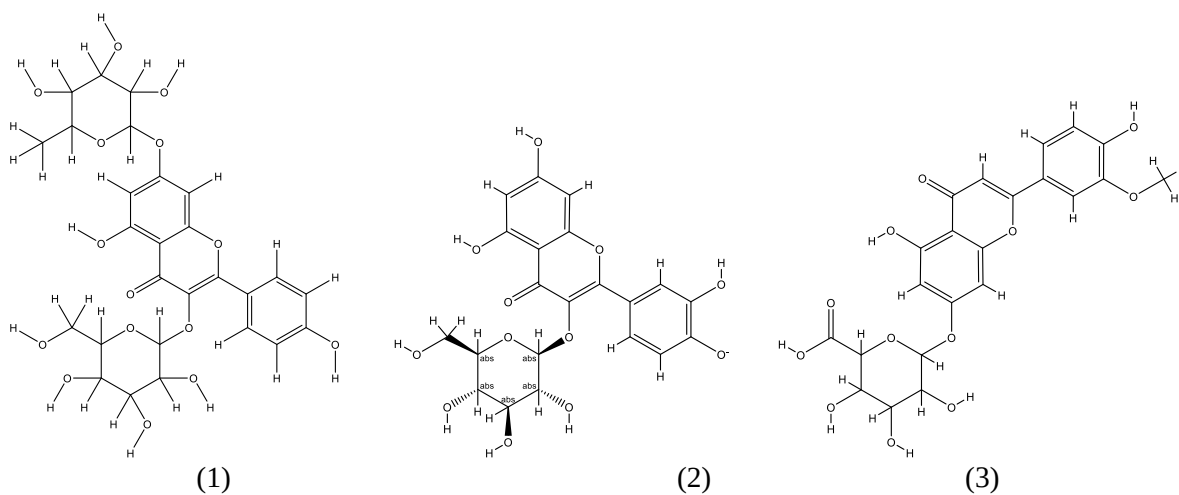
Senyawa/ligan uji dimasukkan ke dalam data base MVD. Struktur protein kompleks yang telah diperoleh dalam bentuk *.pdb ditentukan parameter yang digunakan dalam proses penambatan menggunakan aplikasi MVD. Hasil doking/penambatan kemudian dievaluasi menggunakan DSV [15].

Analisis hasil

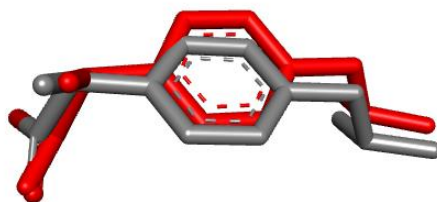
Visualisasi hasil doking berupa struktur 3D dan visualisasi interaksi ikatan intermolekul 2D dan 3D dilakukan menggunakan perangkat lunak DSV [16]. Penilaian hasil doking berupa nilai energi ikatan senyawa uji terhadap protein kompleks; interaksi residu asam amino yang terbentuk, dan interaksi intermolekul. Nilai energi ikatan yang paling kecil merupakan parameter konformasi ligan-protein yang stabil [17]. Akan dipilih 3 senyawa uji dengan energi ikatan terkecil dan diusulkan untuk dilakukan isolasi serta sebagai kandidat obat antiinflamasi.

C. Hasil dan Pembahasan

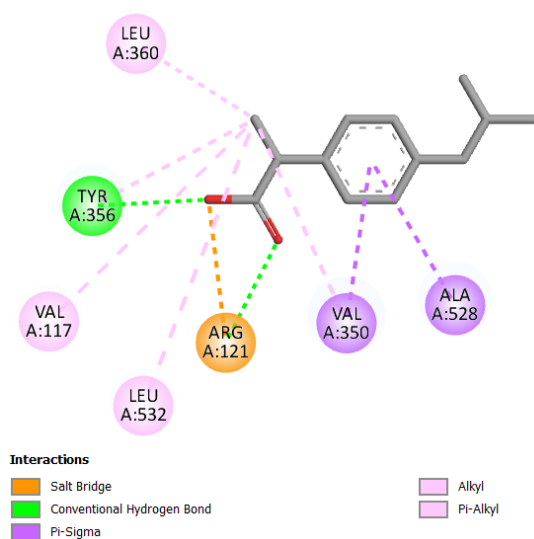
Penelitian ini menggunakan 3 senyawa konstituen tanaman pisang yang diperoleh dari beberapa pustaka [18]–[20], model senyawa ditunjukkan pada Gambar 1. Validasi metode docking dilakukan terhadap COX-2 dan COX-2 diperoleh nilai parameter RMSD berturut turut 0,789 Å (-94,836 kcal/mol) dan 1,222 Å (-98,594 kcal/mol) serta kemiripan residu asam amino yang terlibat dalam ikatan intermolekul dengan demikian metode yang diterapkan dikatakan valid [14] (Gambar 2 dan Gambar 3). Parameter yang diterapkan pada proses validasi selanjutnya diterapkan pada docking senyawa uji.



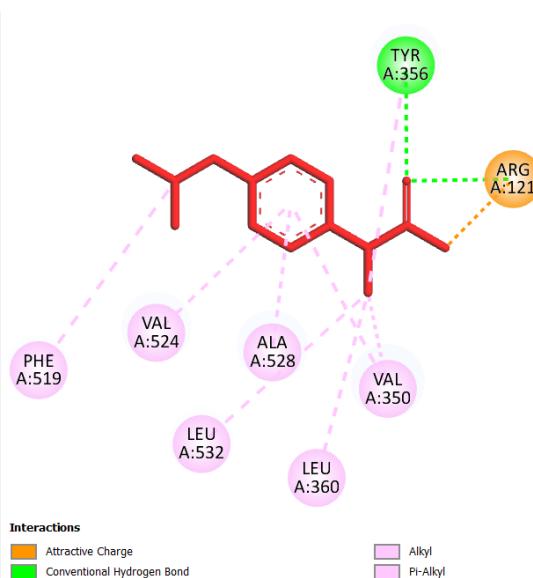
Gambar 1. Senyawa/ ligan uji. Kaempferol 3-O-rhamnoside-7-O-glucoside (1), Quercetin 3 glycoside (2), dan Chrysoeriol-7-O-glycuronyl (3)



A



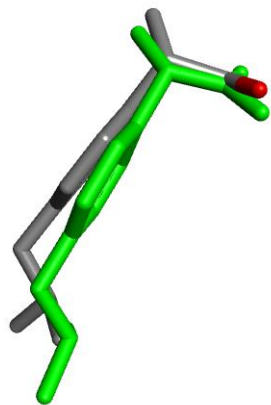
C



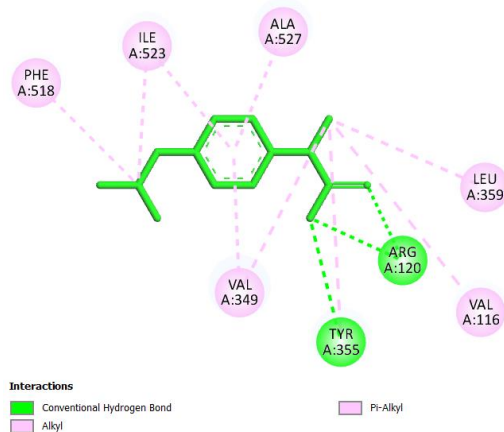
B

Gambar 2. Validasi Metode Docking pada COX-2

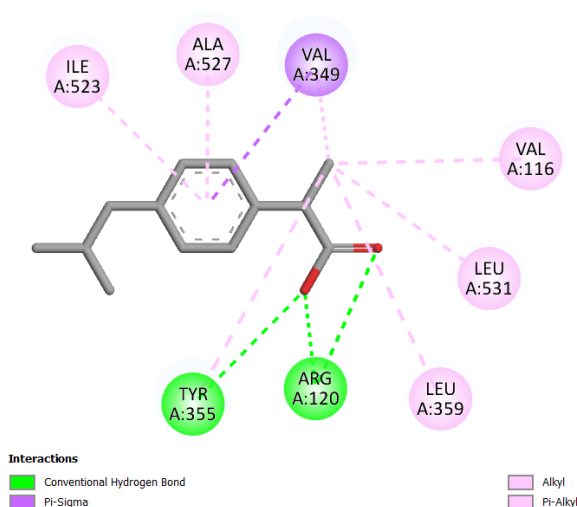
- (a) Superimpose ibuprofen co-cristal dan re-docking. Co-cristal ibuprofen (metallic); Re-docking ibuprofen (merah);
 (b) interaksi ibuprofen-cox 2 co-cristal; (c) interaksi ibuprofen-cox 2 re-docking



A



C



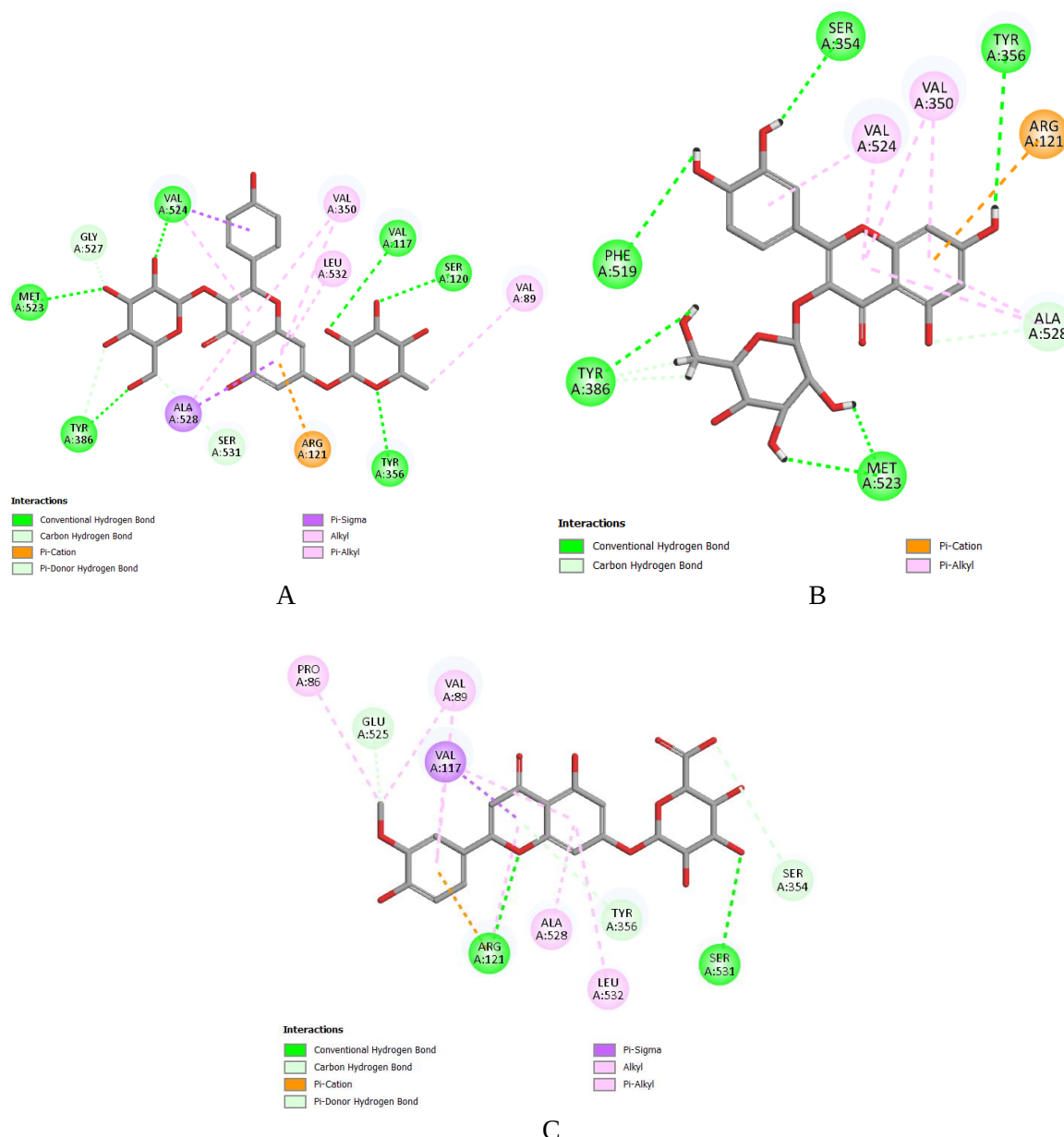
B

Gambar 3. Validasi Metode Docking pada COX-1 (a) Superimpose ibuprofen co-cristal dan re-docking. Co-cristal ibuprofen (metallic); Re-docking ibuprofen (hijau); (b) interaksi ibuprofen-cox 1 co-cristal; (c) interaksi ibuprofen-cox 1 re-docking.

Tiga senyawa uji masing-masing ditarget ke COX-2, untuk melihat selektivitas senyawa terhadap COX-2 dilakukan pula docking terhadap COX-1. Selektivitas didasarkan pada parameter energi pengikatan. Semakin kecil energi suatu pengikatan senyawa terhadap protein menunjukkan senyawa tersebut dengan mudah dan spontan membentuk ikatan/kompleks dengan afinitas yang tinggi, sebaliknya semakin besar energi yang dibutuhkan untuk pengikatan menunjukkan senyawa tersebut lambat dan pengikatannya kurang spontan [21]. Hasil doking senyawa uji terhadap COX-2 disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 4.

Tabel 1. Hasil doking senyawa uji terhadap COX-2

Senyawa Uji	Energi Total (kcal/molL)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik	Elektrostatik
1	-149,879	TYR A:356; TYR A:386; MET A:523; VAL A:524; VAL A:117; SER A:120; SER A:531; GLY A:527	ALA A:528; VAL A:524; VAL A:350; LEU A:532; VAL A:89	ARG A:121
2	-139,616	TYR A:356; SER A:354; PHE A:519; TYR A:386; MET A:523; ALA A:528	ALA A:528; VAL A:524; VAL A:350	ARG A:121
3	-126,325	ARG A:121; TYR A:356; SER A:531; SER A:354; GLU A:525	ARG A:121; ALA A:528; LEU A:532; VAL A:117; VAL A:89; PRO A: 86	ARG A:121



Gambar 4. Interaksi senyawa uji dengan COX-2. Senyawa 1 (A), Senyawa 2 (B), dan Senyawa 3 (C).

Semua senyawa uji memiliki energi terendah jika dibandingkan dengan ibuprofen sebagai pembanding. Senyawa 1 memiliki energi terendah terhadap COX-2 dibandingkan senyawa 2 dan 3 serta ibuprofen (Tabel 1), hal ini menunjukan bahwa senyawa 1 memiliki potensi yang baik untuk kandidat anti inflamasi terutama dengan menarget COX-2. Interaksi yang terjadi antara senyawa uji 1-3 terlihat melibatkan beberapa tipe interaksi meliputi hidrofobik, hydrogen, dan elektrostatik. Interaksi elektrostatik umumnya dikaitkan dengan afinitas pengikatan, struktur, karakteristik kimia, dan stabilitas, dan dengan reaktivitas biologis protein dan asam nukleat^(132,137). Interaksi

elektrostatik merupakan faktor energi yang mendominasi⁽¹³²⁾.

Interaksi hidrofobik adalah kontributor utama stabilitas protein. Ikatan hidrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik⁽¹³¹⁾. Ikatan hidrofobik juga merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air di sekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur *quasi-crystalline (icebergs)*^(75,76). Oleh karena itu ikatan hidrofobik adalah penentu utama

keseimbangan kompleks⁽¹³¹⁾.

Ikatan hidrogen (ikatan-H) sangat sering diamati antara protein dan ligan. Pasangan pembawa proton (yang disebut donor ikatan hydrogen) dalam system biologis (protein/ reseptor) biasanya adalah gugus NH₃ atau OH. Ikatan tersebut mencapai kekuatan yang besar karena atom hidrogen dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, dimana kerapatan elektron atom hidrogen bergeser ke atom tetangga⁽¹³²⁾.

Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet yang lengkap, seperti O, N, dan F. Kekuatan ikatan hidrogen bervariasi antara 1-10 kkal/mol, rata-rata 5 kkal/mol. Ikatan hidrogen pada umumnya terjadi pada senyawa yang mempunyai gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, NH...N, OH...N, NH...F dan OH...F dan memiliki kekuatan yang berbeda^(75,76,133,134). Ikatan antara O...H tergolong kategori tidak terlalu kuat⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾. Tabel 2. Menyajikan hasil doking senyawa uji terhadap COX-1 (pembanding selektivitas).

Tabel 2. Energi ikatan hasil doking senyawa uji terhadap COX-1

Senyawa uji	Energi Total (kkal/mol)
1	-115,892
2	-119,492
3	-121,726

Berdasarkan hasil doking terlihat energi pengikatan untuk senyawa uji 1 memiliki energi ikatan paling kecil (-149,879 kkal/mol) terhadap COX-2 dan energi terbesar terhadap COX-1 (-115,892 kkal/mol), hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji 1 merupakan senyawa yang selektif terhadap COX-2 serta lebih selektif jika dibandingkan ibuprofen.

D. Simpulan

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan, menunjukan bahwa konstituen senyawa pelepah pisang diprediksi memiliki aktivitas inflamasi melalui inhibisi COX-2. Temuan ini juga membuktikan senyawa uji 1 memiliki energi total yang paling kecil terhadap COX-2 dan energi terbesar terhadap COX-1, temuan ini mengindikasikan senyawa 1 memiliki selektivitas yang baik

terhadap COX-2.

Pernyataan

Terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Pendanaan Penelitian Dosen Pemula Tahun 2023

Pustaka

- [1] Trihono, *Riset KESEHATAN DASAR 2013*. 2013.
- [2] R. Beny, N. R. A. Yana, and M. Leorita, "Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, vol. 6, no. 1, pp. 181–191, 2020, doi: 10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025.
- [3] A. I. Julianti, L. Amalia, and S. Hartini, "Adverse Drug Reactions in Hospitalized-Geriatric Patients with Hypertension," *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, vol. 4, no. 3, pp. 56–60, 2019, doi: 10.15416/pcpr.v4i3.24923.
- [4] A. R. Koffeman *et al.*, "Adverse drug reactions in a primary care population prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs," *Scand J Prim Health Care*, vol. 33, no. 3, pp. 163–169, 2015, doi: 10.3109/02813432.2015.1067513.
- [5] M. L. Apriasari, A. N. Carabelly, and G. F. Aprilia, "Effectiveness of 100% extract of Mauli Banana stem to healing process of mice's (Mus musculus) back from the perspective of the number of inflamed cell," pp. 33–37, 2014.
- [6] Ogofure and Emoghene, "EVALUATION OF PROXIMATE, PHYTOCHEMICAL AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THE PSEUDOSTEM AND HAND OF PLANTAIN (Musa paradisiaca) Ogofure and Emoghene, 2016," vol. 12, no. 2, pp. 19–26, 2016.
- [7] M. L. Apriasari, A. N. Carabelly, and G. F. Aprilia, "Effectiveness of 100% extract of Mauli Banana stem to healing process of mice's (Mus musculus) back from the perspective of the number of inflamed cell," pp. 33–37, 2014.
- [8] M. H. Septianoor, A. N. Carabelly, and M.

- L. Apriasari, "Uji efektivitas antifungi ekstrak metanol batang pisang Mauli (*Musa sp*) terhadap *Candida albicans* (Antifungal effectivity test of Mauli banana (*Musa sp*) stems methanol extract towards *Candida albicans*)," 2013.
- [9] G. N. H. Candra and I. M. A. P. Wijaya, "Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico," *Jurnal Ilmiah Medicamento*, vol. 7, no. 1, pp. 13–18, Mar. 2021, doi: 10.36733/medicamento.v7i1.1497.
- [10] G. P. Ananta, "Potensi Batang Pisang (*Musa Pardisiaca* L.) Dalam Penyembuhan Luka Bakar," *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, vol. 11, no. 1, pp. 334–340, Jun. 2020, doi: 10.35816/JISKH.V11I1.283.
- [11] P. Anandhi and S. Rajeshkumar, "Banana Peel Extract has Antimicrobial, Antioxidant, Anti-inflammatory, and Wound Healing Potential - A review," *J Surv Fish Sci*, vol. 10, no. 1, pp. 39–48, 2023.
- [12] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2," *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, Aug. 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [13] R. Huey, G. M. Morris, and S. Forli, "Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial," *The Scripps Research Institute Molecular*, no. December, p. 32, 2012.
- [14] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2," *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [15] M. Khalil, M. Amin, and B. Lukiati, "Analisis Potensi Senyawa Repensol Sebagai Kandidat Inhibitor Replikasi Virus Hepatitis B Secara In Silico," pp. 1–6, 2020.
- [16] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2," *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [17] A. Manna, M. D. Laksitorini, D. Hudiyanti, and P. Siahaan, "Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH2) Simulated on 20 ns," *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, vol. 20, no. 1, pp. 30–36, 2017, doi: 10.14710/jksa.20.1.30-36.
- [18] A. Andini, M. I. Sari, S. J. Raharjo, and A. Anneke, "Analysis and identification of flavonoid compounds in kepok banana corm extract (*musa paradisiaca* L)," *Jurnal Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam LLDikti Wilayah 1 (JUMPA)*, vol. 3, no. 2, pp. 65–71, 2023, doi: 10.54076/jumpa.v3i2.300.
- [19] D. Wahjuningrum, I. D. N. Fitrianingrum, W. Widanarni, and D. A. S. Utami, "Banana (*Musa paradisiaca*) midrib extract as a curative agent of motile aeromonad septicemia in giant gourami (*osphronemus gouramy*)," *Turk J Fish Aquat Sci*, vol. 21, no. 12, pp. 589–602, Dec. 2021, doi: 10.4194/1303-2712-v21_12_02.
- [20] M. Zafar and S. Akter, "Musa paradisiaca L. and Musa sapientum L.: A Phytochemical and Pharmacological Review," *J Appl Pharm Sci*, vol. 2011, no. 05, pp. 14–20.
- [21] K. E. Saputri, N. Fakhmi, E. Kusumaningtyas, D. Priyatama, and B. Santoso, "DOCKING MOLEKULAR POTENSI ANTI DIABETES MELITUS TIPE 2 TURUNAN ZERUMBON SEBAGAI INHIBITOR ALDOSA REDUKTASE DENGAN AUTODOCK-VINA," *Chemica et Natura Acts*, vol. 1, Apr. 2016, [Online]. Available: www.pdb.org