



## Studi *In Silico* Analog Heksagamavunon-6 Sebagai Anti-*Helicobacter Pylori*

*Study In Silico Of Hexsagamavunon-6 Analogue As An Anti-Helicobacter Pylori*

Nurul Jannah

Farmasi, Universitas PGRI Yogyakarta, Yogyakarta

Email : nurul@upy.ac.id

### ABSTRAK

Infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) menyebabkan timbulnya berbagai masalah pada saluran cerna, seperti gastritis kronik, *peptic ulcer*, *gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)* hingga menimbulkan kanker. Resistensi terhadap antibiotik terus mengalami peningkatan menuntut segera ditemukannya pengobatan baru yang efektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa Heksagamavunon-6 (HGV-6) dan analognya (D144, D154, dan D156) sebagai anti-*H.pylori*. Program AutoDock Vina digunakan pada proses penambatan molekul. Ligan uji, HGV-6 dan analognya, ditambatkan pada enzim shikimat kinase (PDB ID: 3N2E) dan urease (PDB ID: 1E9Y) sebagai target kerja dalam menghambat bakteri *H.pylori*. Parameter yang diamati berupa energi ikatan (kcal/mol) antara ligan uji dan protein dibandingkan dengan energi ikatan antara ligan asli dengan protein. Hasil penambatan pada enzim shikimat kinase menunjukkan bahwa energi ikatan senyawa HGV-6 (-9,2) dan D156 (-8,8) lebih rendah dibandingkan dengan energi ikatan ligan asli (-8,7), sedangkan D144 (-8,0) dan D154 (-8,4) memiliki energi ikatan yang lebih tinggi. Nilai energi ikatan antara enzim urease dengan HGV-6 (-7,7), D156 (-7,7), D154 (-6,7) dan D144 (-6,7) lebih rendah dibandingkan dengan energi ikatan enzim urease dengan ligan asli (-3,5). HGV-6 dan D156 memiliki potensi sebagai anti-*H.pylori* lebih tinggi dibandingkan analog lainnya. Penelitian lebih lanjut secara *in vitro* perlu dilakukan untuk mengevaluasi potensi HGV6 dan analognya sebagai anti-*H.Pylori*.

**Kata kunci : Shikimat kinase, Urease, HGV-6, *H. pylori*, docking molekul, AutoDock Vina**

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infections cause various gastrointestinal problems, such as chronic gastritis, *peptic ulcer*, *gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)* and cancer. Antibiotic resistance continues to increase, demanding that new effective treatments found immediately. This study aim was to evaluate the potential of the hexagamavunon-6 (HGV-6) compound and its analogues (D144, D154, and D156) as anti-*H. pylori*. AutoDock Vina program was used for molecular docking. The ligand, HGV-6 and its analogues, was docked to the enzyme shikimate kinase (PDB ID: 3N2E) and urease (PDB ID: 1E9Y) as a target of action to inhibit *H. pylori* bacteria. The parameter observed was the binding energy (kcal/mol) between the ligand and protein compared with the binding energy between the native ligand with protein. The results of docking protocol to the shikimate kinase enzyme showed that the binding energy of HGV-6 (-9.2) and D156 (-8.8) are lower than native ligand binding energy (-8.7), whereas D144 (-8.0) and D154 (-8.4) have higher binding energy. The binding energy values between the urease enzyme and HGV-6 (-7.7), D156 (-7.7), D154 (-6.7) and D144 (-6.7) are lower than the binding energy of the urease enzyme with the native ligand (-3.5). HGV-6 and D156 have higher anti-*H.pylori* potential than others. Further *in vitro* research needs to be carried out to evaluate the potential of HGV6 and its analogues as anti-*H. pylori*.

**Keywords: Shikimate kinase, Urease, HGV-6, *H. pylori*, molecular docking, AutoDock Vina**

## PENDAHULUAN

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bakteri gram negatif, salah satu spesies *Helicobacter gastric* (Debraekeleer and Remaut 2018). *H. pylori* dapat menginfeksi manusia dan primata, menyebabkan inflamasi kronik dan memicu terjadinya bebepa penyakit pada saluran cerna atas seperti gastritis kronik, *peptic ulcer*, *gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)*, bahkan dapat memicu terjadinya kanker pada saluran pencernaan (Burkitt et al. 2017; Debraekeleer and Remaut 2018; Diaconu et al. 2017).

Pengobatan lini pertama infeksi *H. pylori* berupa golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI), dikombinasi dengan antibiotik klaritromisin dan amoksisilin selama 10 -14 hari (Chey et al. 2017; Diaconu et al. 2017). Mekanisme kerja antibakteri pada terapi *H. pylori* berupa menghambat sintesis dan replikasi DNA, menghambat transkripsi dan translasi protein, menghambat sintesis dinding sel (Chey et al. 2017; Debraekeleer and Remaut 2018). Resistensi terhadap antibakteri yang digunakan pada terapi *H. pylori* semakin meningkat, sehingga diperlukan agen dengan mekanisme baru yang dapat membunuh bakteri *H. pylori*. Enzim shikimat kinase (SK) dan enzim urease menjadi target kerja baru agen anti-*H. pylori*. Enzim SK berperan dalam sintesis asam amino pada bakteri *H. pylori*. Enzim urease memiliki peran sebagai pertahanan bakteri *H. pylori* untuk hidup dalam kondisi cairan lambung yang memiliki derajat keasamaan (pH) sangat rendah (Debraekeleer and Remaut 2018).

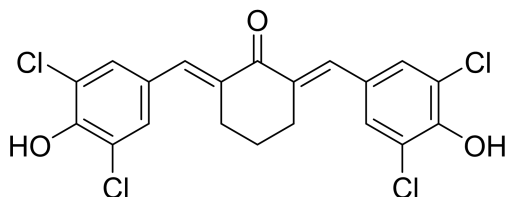
Kurkumin merupakan senyawa yang diekstraksi dari *Curcuma longa* dan dilaporkan memiliki aktivitas menghambat berbagai jenis bakteri, termasuk menjanjikan untuk dikembangkan sebagai anti *H. pylori* (Kaladhar et al. 2018; Saleem, Daniel, and Murlu 2011; Sarkar, De, and Mukhopadhyay 2016; Vetvicka, Vetvickova,

and Fernandez-Botran 2016). Modifikasi struktur kurkumin banyak dilakukan guna meningkatkan stabilitas dan kelarutan. Langkah yang dilakukan antara lain membentuk analog monokarbonil, untuk mengurangi efek hidrolisis, serta perubahan substituen pada cincin fenil (Gupta et al. 2011; Li 2011). Heksagamavunon-6 (HGV-6) merupakan salah satu analog monokarbonil dari kurkumin. Modifikasi lebih lanjut terhadap HGV-6 dilakukan dengan perubahan cincin heterosiklik dan substituen klorin (-Cl) serta hidroksi (-OH) pada cincin fenil (Gambar 1) menghasilkan 3 molekul baru D144, D154 dan D156.

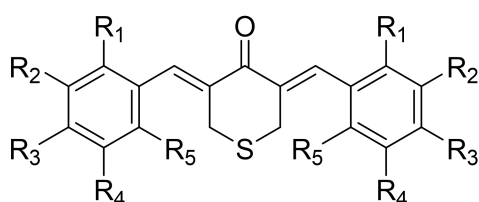
Studi *in silico* kurkumin dan analognya telah membuktikan aktivitas penghambatan terhadap enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) (Yuniarti et al. 2012). Senyawa HGV-6 dan analognya, D144, D154 dan D156, telah dilaporkan memiliki aktivitas menghambat enzim Penicillin binding proteins-1A (PBP-1A) berdasarkan studi komputasi (Wardani, Ritmaleni, and Setyowati 2020). Studi *in silico*, atau dikenal juga sebagai *docking molekul*, dilakukan dengan penambatkan molekul calon obat dengan reseptor target untuk mengetahui interaksi obat-protein. Interaksi obat-protein dapat digunakan sebagai dasar dalam memprediksi aktivitas dan afinitas molekuler calon obat (Vijesh et al. 2011). AutoDock Vina merupakan salah satu program yang digunakan dalam penambatan molekul. Kelebihan program ini adalah kecepatan dan akurasi yang tinggi (Trott, O., Olson 2010). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi *in silico* guna mengetahui aktivitas senyawa HGV-6 dan analognya dalam menghambat bakteri *H. pylori* dengan

mekanisme inhibitor enzim SK dan enzim urease.

4-one (D156); 2,6-bis-(3',5'-dichloro-4'-hydroxybenzylidene)-cylcohexanone (HGV-6), 3N2E, 1E9Y.



(a)



(b)

Ket.

D144 = R1, R2, R4, R5 = H; R3 = Cl

D154 = R2, R4, R5 = H; R1, R3 = Cl

D156 = R1, R5 = H; R2, R4 = Cl; R3 = OH

**Gambar 1. Struktur (a) HGV-6 dan (b) analog HGV-6**

## METODE PENELITIAN

### 1. Alat

Penambatan senyawa analog HGV-6 dilakukan menggunakan komputer dengan sistem operasi Intel Celeron N3150 1,60 GHz, ram 2 GB, window 8. Prosedur penambatan dilakukan dengan perangkat lunak AutoDock Vina, AutoDock Tools 1.5.6., Open Babel, Marvin Sketch, BIOVIA Discovery Studio (DS) Visualizer 2016.

### 2. Bahan

3,5-bis-(4'-chlorobenzylidene)-tetrahydro-4H-thiopyran-4-one (D144); 3,5-bis-(2',4'-dichlorobenzylidene)-tetrahydro-4H-thiopyran-4-one (D154); 3,5-bis-(3',5'-dichloro-4'-hydroxybenzylidene)-tetrahydro-4H-thiopyran-

### 3. Metode Penelitian

Penelitian ini berupa penelitian eksperimental yang dilaksanakan di Laboratorium Multimedia Program Studi Sarjana Farmasi Universitas PGRI Yogyakarta. Tahapan penelitian terdiri atas preparasi protein dan ligan, validasi, penambatan ligan dan analisis data.

#### Preparasi Protein Target

Protein shikimat kinase (PDB ID: 3N2E) dan urease (PDB ID: 1E9Y) diunduh dari *Protein Data Bank* melalui situs [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). Protein dipisahkan dari ligan asli dan disimpan dalam format pdb.

#### Preparasi Struktur Ligan

Ligan asli dipisahkan dari protein target dan disimpan dalam format pdb. Struktur ligan uji, HGV-6 dan analognya, digambarkan menggunakan Marvin Sketch.

#### Validasi Protein Target

Validasi Protein target dilakukan menggunakan AutoDock Vina. Ligan asli ditambatkan kembali pada protein target dengan memperhatikan pengaturan koordinat pusat massa struktur dan ukuran *gridbox* dari *binding site pocket*. Parameter validasi berupa nilai *root mean square deviation* (RMSD) dalam satuan amstrong (Å).

#### Penambatan Ligan dan Analisis Data

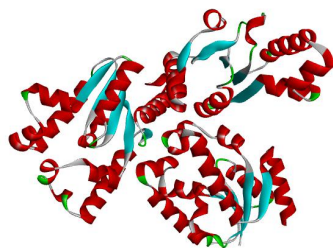
Penambatan ligan uji dilakukan dengan menambatkan senyawa HGV-6 dan analognya terhadap protein target dengan menggunakan koordinat pusat masa struktur dan ukuran *gridbox* yang sama dengan proses validasi. Parameter uji yang dihasilkan berupa nilai energi ikatan dalam satuan kkal/mol. Nilai energi ikatan senyawa HGV-6 dan analognya

terhadap protein target dibandingkan dengan nilai energi ikatan ligan asli terhadap protein target.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

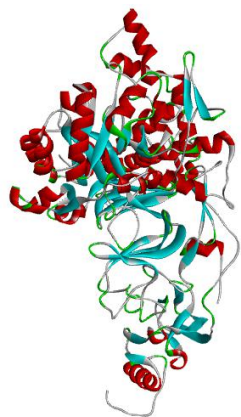
### Hasil

Gambar 2 menunjukkan struktur dari shikimat kinase pada bakteri *H. pylori*. Struktur shikimat kinase terdiri dari rantai A, B dan C, dimana ligan asli, *7-amino-4-hydroxy-3-[(E)-(5-hydroxy-7-sulfonaphthalen-2-yl)diazenyl]naphthalene-2-sulfonic acid*, terikat pada pada rantai A dan B.



**Gambar 2. Struktur shikimat kinase**

Protein urease (Gambar 3) terdiri dari rantai A dan B. Asam asetohidroksamid, yang merupakan ligan asli dari urease, terikat pada rantai B.



**Gambar 3. Struktur urease**

Protein SK dan urease masing-masing dipreparasi dan dipisahkan dari ligan aslinya. Selanjutnya, dilakukan tahapan validasi prosedur penambatan. Hasil validasi pada SK

diperoleh nilai RMSD 1,401 Å, sedangkan RMSD urease sebesar 1,333 Å

Sifat ligan asli dan ligan uji, HGV-6 serta analognya, berdasarkan aturan Lipinski ditampilkan pada tabel 1. Tampak bahwa seluruh ligan yang diujikan memenuhi aturan Lipinski.

**Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski**

Ligan (Rumus Molekul)	Aturan Lipinski (Bobot Molekul; LogP; Donor Ikatan Hidrogen; Akseptor Ikatan Hidrogen)
Ligan asli SK (C <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> )	474,359; 5,09; 0; 11
Ligan asli urease (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> )	75,066; -1,03; 2; 2
D144 (C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> OS)	361,285; 6,32; 0; 3
D154 (C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>4</sub> OS)	430,175; 7,52; 0; 5
D156 (C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S)	462,174; 6,92; 2; 7
HGV-6 (C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> )	444,135; 7,41; 2; 7

Tabel 2 menunjukkan energi ikatan antara ligan dengan protein target. Nilai energi ikatan D156 dan HGV6 memperlihatkan nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan nilai energi ikatan ligan asli.

**Tabel 2. Energi Ikatan ligan**

Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)	
	SK	Urease
Ligan asli	-8,7	-3,5
D144	-8,0	-6,7
D154	-8,4	-6,7
D156	-8,8	-7,7
HGV6	-9,2	-7,7

Interaksi ligan dengan asam amino pada protein target terlihat pada Tabel 3. Selain terikat pada



asam amino, ligan asli urease juga terikat pada logam nikel.

**Tabel 3. Interaksi ligan dengan asam amino protein**

Ligan	Interaksi Ligan-Protein	
	SK	Urease
Ligan asli	ARG116; ARG132; ARG45; ARG57; GLY80; GLY81; LYS115; MET84; PHE48; PHE9	ALA365; ASP 362; HIS248; NI3001; NI3002
D144	ARG116; ARG45; GLU112; GLU53; GLY52; LYS115; MET10; PHE48; VAL44	ALA563; ARG375; ASN309; GLN378; GLU371; GLY370; LEU562; SER151; SER567; THR307; THR374; VAL444; VAL560
D154	ARG116; ARG45; GLU49; GLU53; GLY52; LYS115; PHE48; VAL44	ALA563; ARG368; GLN364; GLN564; GLU371; GLY370; LEU562; PHE569; SER567; THR147; VAL369; VAL560
D156	ARG116; ARG45; ARG57; GLU49; GLU53; GLY52; LYS116; PHE48; VAL44	ALA563; ARG375; ASN309; ASN558; GLN378; GLN564; GLU371; GLY370; LEU562; LYS559; PHE569; SER151; SER567; THR307; THR374; VAL444; VAL560
HGV6	ARG116; ARG45; ARG57; ASP33; GLU53; GLY52; GLY79; GLY80; GLY81; LYS115; PHE48; PHE56; VAL44	ALA563; ARG375; ASN309; ASN558; GLN378; GLN564; GLU371; GLY370; LEU562; LYS559; SER151; THR307; THR374; VAL444; VAL560

### Pembahasan

Metode yang akan digunakan pada suatu penelitian harus melewati tahapan validasi. Validasi pada studi *in silico* dilakukan dengan menambatkan kembali ligan asli ke lokasi yang menjadi sisi aktif dari protein target. Tahapan ini dianggap valid jika nilai RMSD yang dihasilkan bernilai kurang dari 2 Å (Fong et al. 2019; Purwanggana, Mumpuni, and Mulatsari 2018). Penambatan kembali ligan asli SK dan urease memberikan nilai RMSD masing-masing 1,401 Å dan 1,333 Å. Berdasarkan hasil tersebut, lokasi dimana ligan asli ditambatkan kembali bersifat valid untuk digunakan sebagai lokasi penambatan ligan uji (Hernández-santoyo et al. 2013; Idrees and Ashfaq 2014; Tambunan and Alamudi 2010).

Proses penentuan suatu senyawa memiliki potensi sebagai molekul obat dimulai dengan mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi aturan Lipinski. Aturan tersebut berperan mengevaluasi sifat fisika, kimia dan kemiripan senyawa dengan obat sehingga dapat digunakan untuk memprediksi aktifitas farmakologi dan biologi suatu senyawa. Aturan Lipinski menyatakan bahwa suatu senyawa dapat dilanjutkan untuk studi *in silico* apabila (1) memiliki bobot molekul kurang dari 500 Da (2) nilai logP kurang dari 5 (3) jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Walters 2012).

Data pada Tabel 1 menunjukkan ligan asli dan ligan uji tidak memenuhi seluruh ketentuan dari aturan Lipinski, dimana ligan asli SK memiliki nilai logP lebih dari 5 dan jumlah akseptor ikatan hidrogen lebih dari 10, sedangkan ligan uji memiliki nilai logP lebih dari 5. Benet et al. (2016) menyatakan bahwa jika suatu senyawa tidak memenuhi lebih dari dua aturan Lipinski maka akan berpengaruh terhadap solubilitas dan permeabilitas senyawa tersebut. Berdasarkan hal tersebut, HGV6 dan analognya memiliki solubilitas dan permeabilitas yang baik, sehingga dapat

digunakan sebagai ligan uji pada studi *in silico* dalam menghambat bakteri *H.pylori*.

Antibiotik lini pertama dan kedua yang bersifat spektrum luas pada terapi *H.pylori* memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis DNA dan replikasi sel, menghambat sintesis protein, dan menghambat sintesis dinding sel (Chey et al. 2017; Debraekeleer and Remaut 2018; Peng et al. 2019). Jalur shikimat menjadi salah satu target kerja obat baru yang bersifat spektrum luas dalam terapi *H.pylori*. Jalur ini berperan dalam sintesis asam amino aromatik pada bakteri. Enzim shikimat kinase merupakan salah satu enzim yang berperan dalam jalur shikimat. Enzim ini mengkatalis reaksi forforilasi asam shikimat. Pengembangan anti-*H.pylori* yang bersifat lebih spesifik terus dilakukan, salah satunya obat yang dapat mengontrol tingkat keasaman (pH). Urease memiliki fungsi menghidrolisis urea menjadi amonia. Keberadaan amonia menjaga pH lambung lebih tinggi sehingga *H.pylori* dapat bertahan dengan adanya cairan lambung yang bersifat asam (Debraekeleer and Remaut 2018; Francenia Santos-Sánchez et al. 2019; Graham and Miftahussurur 2018; Wang et al. 2015).

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan HGV6 dan D156 memiliki nilai energi ikatan dengan SK yang lebih rendah dibandingkan energi ikatan ligan asli maupun ligan uji lain, yaitu sebesar -9,2 kkal/mol dan -8,8 kkal/mol. Energi ikatan ligan uji D144, D154, D156 dan HGV6 terhadap urease sebesar -6,7 kkal/mol; -6,7 kkal/mol; -7,7 kkal/mol, dan -7,7 kkal/mol. Nilai tersebut lebih rendah dibandingkan energi ikatan ligan asli dengan urease, yaitu sebesar -3,5 kkal/mol. Energi ikatan yang lebih rendah memperlihatkan bahwa ikatan yang terjadi antara ligan dan protein lebih stabil, sehingga memiliki potensi menghambat kerja enzim protein target (Noviardi and Fachrurrazie 2015). Ikatan antara ligan dan protein target dapat dilihat pada Tabel 3. Interaksi ligan-protein menunjukkan D144 dan D154 membentuk ikatan dengan 4 asam amino SK yang sama

dengan ligan asli, yaitu ARG116, ARG45, LYS115 dan PHE48. Ligan uji D156 membentuk ikatan dengan 5 asam amino SK yang sama dengan ligan asli, yaitu ARG116, ARG45, AR57, LYS115, dan PHE48. HGV6 yang memiliki energi ikatan paling rendah, menunjukan ikatan dengan 6 asam amino SK yang sama dengan ligan asli, yaitu ARG116, ARG45, AR57, GLY80, LYS115, dan PHE48.

Hasil interaksi ligan-protein pada urease menunjukkan tidak ada kesamaan antara asam amino yang terikat dengan ligan asli dan ligan uji. Namun tampak bahwa asam amino yang terikat pada ligan uji lebih banyak dibandingkan dengan asam amino yang terikat dengan ligan asli, yaitu D144 sebanyak 13 asam amino, D154 sebanyak 12 asam amino, D156 sebanyak 17 asam amino dan HGV6 sebanyak 15 asam amino. Energi ikatan antara ligan dan protein dipengaruhi oleh ikatan antara ligan dan asam amino protein (Purwanggana, Mumpuni, and Mulatsari 2018).

## SIMPULAN

HGV6 dan analognya telah dilakukan studi *in silico* terhadap enzim SK dan urease pada bakteri *H.pylori*. Berdasarkan hasil *in silico*, HGV6 memiliki potensi paling tinggi menghambat bakteri *H.pylori* melalui mekanisme menghambat enzim SK dengan energi ikatan -9,2 kkal/mol. Senyawa D156 dan HGV6 berpotensi menghambat enzim urease pada *H.pylori* dengan energi ikatan -7,7 kkal/mol dan -7,7 kkal/mol. HGV-6 dan D156 memiliki potensi sebagai anti-*H.pylori* lebih tinggi dibandingkan analog lainnya. Penelitian lebih lanjut secara *in vitro* perlu dilakukan untuk membuktikan potensi HGV6 dan analognya sebagai anti-*H.pylori*.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi Universitas PGRI Yogyakarta dan seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini.



## DAFTAR PUSTAKA

- Benet, Leslie Z, Chelsea M Hosey, Oleg Ursu, and Tudor I Oprea. 2016. "BDDCS, the Rule of 5 and Drugability." *Advanced Drug Delivery Reviews* 101: 89–98.
- Burkitt, Michael D., Carrie A. Duckworth, Jonathan M. Williams, and D. Mark Pritchard. 2017. "Helicobacter Pylori-Induced Gastric Pathology: Insights from in Vivo and Ex Vivo Models." *DMM Disease Models and Mechanisms* 10(2): 89–104.
- Chey, William D., Grigorios I. Leontiadis, Colin W. Howden, and Steven F. Moss. 2017. "ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter Pylori Infection." *American Journal of Gastroenterology* 112(2): 212–38.
- Debraekeleer, Ayla, and Han Remaut. 2018. "Future Perspective for Potential Helicobacter Pylori Eradication Therapies." *Future Microbiology* 13(6): 671–87.
- Diaconu, S et al. 2017. "Helicobacter Pylori Infection: Old and New." *Journal of medicine and life* 10(2): 112–17.
- Fong, Pedro et al. 2019. "In Silico and In Vitro Anti- Helicobacter Pylori Effects." *Molecules* 24.
- Francenia Santos-Sánchez, Norma, Raúl Salas-Coronado, Beatriz Hernández-Carlos, and Claudia Villanueva-Cañongo. 2019. "Shikimic Acid Pathway in Biosynthesis of Phenolic Compounds." *Plant Physiological Aspects of Phenolic Compounds*: 1–15.
- Graham, David Y., and Muhammad Miftahussurur. 2018. "Helicobacter Pylori Urease for Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection: A Mini Review." *Journal of Advanced Research* 13: 51–57.
- Gupta, Subash C. et al. 2011. "Multitargeting by Curcumin as Revealed by Molecular Interaction Studies." *Natural Product Reports* 28(12): 1937–55.
- Hernández-santoyo, Alejandra et al. 2013. "Protein-Protein and Protein-Ligand Docking." *Protein Engineering - Technology and Application*: 63–81.
- Idrees, Sobia, and Usman Ali Ashfaq. 2014. "Discovery and Design of Cyclic Peptides as Dengue Virus Inhibitors through Structure-Based Molecular Docking." *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 7(7): 513–16.
- Kaladhar, DSVGK et al. 2018. "In Silico Screening Of Compounds From Turmeric (Curcuma Longa L.) Against Cancer Causing Proteins." *International Journal of Current Trends in Engineering & Technology* 01: 2395–3152.
- Li, Shiyou. 2011. "Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (Curcuma Longa L.)." *Pharmaceutical Crops* 5(1): 28–54.
- Noviardi, Harry, and Fachrurrazie. 2015. "Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico." *Fitofarmaka* 5(2): 65–73.
- Peng, Chao et al. 2019. "Diagnosis and Treatment of Helicobacter Pylori Infections in Children and Elderly Populations." *Chronic Diseases and Translational Medicine* 5(4): 243–51.
- Purwanggana, Agus, Esti Mumpuni, and Esti Mulatsari. 2018. "In Vitro and in Silico Antibacterial Activity of 1.5-Bis (3'-Ethoxy-4'-Hydroxyphenyl)-1-4-Pentadiene-3-One." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10(5): 70.
- Saleem, Mehvish, Betty Daniel, and K Murli. 2011. "Antimicrobial Activity Of Three Different Rhizomes Of Curcuma Longa & Curcuma Aromatica On Uropathogens Of Diabetic Patients." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3(4).
- Sarkar, Avijit, Ronita De, and Asish K. Mukhopadhyay. 2016. "Curcumin as a



- Potential Therapeutic Candidate for Helicobacter Pylori Associated Diseases.” *World Journal of Gastroenterology* 22(9): 2736–48.
- Tambunan, Usman Sumo Friend, and Samira Alamudi. 2010. “Designing Cyclic Peptide Inhibitor of Dengue Virus NS3-NS2B Protease by Using Molecular Docking Approach.” *Bioinformation* 5(6): 250–54.
- Trott, O., Olson, A.J. 2010. “Autodock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking.” *Journal of Computational Chemistry* 31(2): 455–61.
- Vetvicka, Vaclav, Jana Vetvickova, and Rafael Fernandez-Botran. 2016. “Effects of Curcumin on Helicobacter Pylori Infection.” *Annals of Translational Medicine* 4(24): 1–7.
- Vijesh, A. M. et al. 2011. “Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of Some New Pyrazole Incorporated Imidazole Derivatives.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 46(8): 3531–36.
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.005>.
- Walters, W. Patrick. 2012. “Going Further than Lipinski’s Rule in Drug Design.” *Expert Opinion on Drug Discovery* 7(2): 99–107.
- Wang, Yao Kuang et al. 2015. “Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection: Current Options and Developments.” *World Journal of Gastroenterology* 21(40): 11221–35.
- Wardani, Arief Kusuma, Ritmaleni, and Erna Prawita Setyowati. 2020. “Molecular Docking Studies Of HGV-6 Analogue As A Potential PBP-1A Inhibitor.” *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 12(4): 8–12.
- Yuniarti, Nunung et al. 2012. “In Vitro and In Silico Studies on Curcumin and Its Analogues as Dual Inhibitors for Cyclooxygenase-1 (COX-1) and Cyclooxygenase-2 (COX-2).” *ITB Journal of Science* 44 A(1): 51–66.