



ISSN : 2302-4933

Vol. V No. 1 – Februari 2018

Jurnal

FARMAGAZINE



SEKOLAH TINGGI FARMASI MUHAMMADIYAH
TANGERANG

Vol. V No. 1 – Februari 2018

Jurnal

FARMAGAZINE

- Editor : Abdul Aziz Setiawan, S.Si., M.Farm., Apt.
Saru Noliqo Rangkuti,
- Reviewer : Prof. Dr. Syed Azhar Syed Sulaiman
Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt.
Dr. Diah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Apt.
Dr. H. Priyanto, M.Biomed., Apt.
Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djilil, S.Si., M.Si.
Dr. rer. nat. Rahmana Emran Kartasasmita, M.Si., Apt.
- Ditribusi dan Pemasaran : Tim LPPM
- Sekretariat : LPPM Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang
- Periode Terbit : 2 x dalam setahun
- Terbit Pertama : Februari 2014
- Harga Berlangganan : Rp. 250.000 (1 Nomor)

Jurnal (Farmagazine) adalah jurnal ilmiah tentang hasil-hasil penelitian ilmu-ilmu farmasi yang meliputi: farmasi maritim, farmasi bahan alam, formulasi, kimia farmasi, rumah sakit dan komunitas, farmakologi, dan bioteknologi farmasi.

Sistematika dan urutan materi artikel ilmiah hasil penelitian disusun atas; judul; nama (nama peneliti); abstrak; kata kunci; pendahuluan (termasuk latar belakang, landasan teori, tujuan penelitian); metode penelitian; analisis data; hasil dan pembahasan; simpulan; kepustakaan. Artikel ilmiah hasil penelitian tersebut diketik 1 spasi, Arial 11, kertas A4, maksimum jumlah artikel 10 halaman. Artikel yang dikirim hendaknya disertai dalam bentuk soft copy dengan program *Microsoft Word (MS Word)*.

Alamat Redaksi:

**Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat
Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang**

- Jl. KH Syekh Nawawi km.4 No.13 Tigaraksa – Kabupaten Tangerang
Telp./Fax. (021) 2986 7307
E-mail: lppmstfm01@gmail.com

Vol. V No. 1 – Februari 2018

Jurnal

FARMAGAZINE

DAFTAR ISI

SUSUNAN REDAKSI	ii
DAFTAR ISI	iii
Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Pewarna Pipi Dalam Bentuk Padat Dari Ekstrak Kayu Secang (<i>Caesalpinia Sappan</i> L.)	1 – 9
Oleh: Meta Safitri, Siti Halimatusa'diah, Mohammad Zaky	
Perbandingan Kandungan Golongan Senyawa Kimia Antara Ekstrak Etanol 70% Buah Stroberi (<i>Fragaria X Ananassa</i>) Dengan Ekstrak Etanol 70% Daging Buah	10 – 16
Oleh: Definingsih Yuliasuti	
Formulasi Sediaan Deodoran <i>Roll On</i> Dengan Minyak Sirih (<i>Piper Betle</i> Linn.) Sebagai Antiseptik	17 – 30
Oleh: Indah Zahara	
Uji Efektivitas Nanopartikel Daun Sirih Merah (<i>Piper Crocatum</i> Ruiz & Pav.) Sebagai Penurun Kadar Kolesterol Serum Darah Marmot (<i>Cavia Cobaya</i>)	31 – 39
Oleh: Saru Noliqo Rangkuti, Lely Sari Lubis, Karsono	
Studi Penambatan Molekuler Senyawa Scopoletin Dari Buah Mengkudu (<i>Morinda Citrifolia</i> L.) Pada Enzim Ace Sebagai Antihipertensi	40 – 47
Oleh: Randi Adi Praja, Dina Pratiwi, Nuraini	
UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL 96% UMBI GADUNG (<i>Dioscorea hispida</i> Dennst) DENGAN METODE DPPH (1,1Diphenyl-2-picrylhydrazyl)	48 – 54
Oleh: Diana Sylvia, Galang Bahari, Endang Sunariyanti	

STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA SCOPOLETIN DARI BUAH MENGGUDU (*Morinda Citrifolia L.*) PADA ENZIM ACE SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

STUDY OF MOLECULAR PLACEMENT OF SCOPOLETIN COMPOUNDS FROM MINE (*Morinda Citrifolia L.*) IN ENZIM ACE AS ANTIHIPERTENSION

Randi Adi Praja¹, Dina Pratiwi², Nuraini³

^{1,2,3}Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang

*Corresponding Author Email : randypraja94@gmail.com

ABSTRAK

Hipertensi adalah tekanan darah tinggi persisten dimana tekanan sistoliknyanya diatas 120 mmHg dan tekanan diastoliknyanya di atas 80 mmHg. Hipertensi dapat diobati dengan obat golongan *Angiotensin Converting Enzim- Inhibitor* (ACEI). Tetapi captopril memiliki efek samping yaitu batuk kering. Maka masyarakat memilih buah mengkudu sebagai pengobatan hipertensi, yang di dalamnya mengandung senyawa scopoletin. Scopoletin berfungsi memperlebar saluran pembuluh darah yang mengalami penyempitan dan melancarkan peredaran darah, maka dilakukan pengujian *in-silico*, sebagai alternatif penemuan obat baru. Pengujian ini menggunakan tanaman mengkudu yang memiliki senyawa scopoletin pada buahnya sebagai senyawa uji. Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat skor docking yang terendah antara senyawa uji dan senyawa pembanding. Metode yang digunakan yaitu Autodock 4.2.6. studi penambatan molekul adalah metode komputasi yang bertujuan meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in-vitro* Reseptor yang digunakan yaitu ACE dengan kode 2X8Z. Hasil pengujian ini scopoletin menghasilkan *free binding energy* -6.21 kkal/mol sedangkan captopril -5.97 kkal/mol, maka scopoletin menghasilkan skor *docking* yang lebih rendah dibandingkan captopril. Keduanya memiliki asam amino yang sama yaitu 265GLN, 497HIS, 337HIS, 367HIS. Satu ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan uji dengan reseptor ACE, ikatan hidrogen yang terbentuk yaitu antara atom O pada scopoletin dan atom N pada residu asam amino 266GLN dengan jarak 2.01Å. Sedangkan captopril memiliki empat ikatan hidrogen yang terbentuk antara atom O dan atom N pada residu asam amino 495LYS, GLN265, HIS497, HIS337. Dapat disimpulkan bahwa scopoletin diprediksi dapat berperan sebagai antihipertensi.

Kata Kunci : Hipertensi, Scopoletin, ACE, Penambatan Molekul

ABSTRACT

Hypertension is persistent high blood pressure where the systolic pressure is above 120 mmHg and diastolic pressure above 80 mmHg. Hypertension can be treated with medicine, the class of Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor (ACEI). But captopril has a side effect that is dry cough. So people choose mengkudu fruit as a treatment of hypertension, which contains scopoletin compounds. Scopoletin serves to widen the blood vessels that narrow and smooth blood circulation. From that case then done in silico testing, as an alternative discovery of a new medicine. This test uses mengkudu plant which have scopoletin compound by its own fruit as a compound test. The purpose of

this research is to see the lowest docking score between test compound and comparative compound. The method used is Autodock 4.2.6. Molecular docking study is a computational method to purpose imitating the interaction event of a ligand molecule with target protein in vitro test. Receptor used is ACE with 2X8Z. results of this scopoletin test is free binding energy -6.21 kcal / mol while captopril - 5.97 kcal / mol, so scopoletin yields scores docking is lower than captopril. Both of them have same amino acids that is 265GLN, 497HIS, 337HIS, 367HIS. One hydrogen bond formed between the test ligand with the ACE receptor, the hydrogen bond formed between the O atoms on scopoletin and N at the 266GLN amino acid residue at a distance of 2.01Å. While captopril has four hydrogen bonds formed between the O atoms and N atoms in the amino acid residues 495LYS, GLN265, HIS497, HIS337. It can be concluded that scopoletin is predicted have a role as antihypertensive.

Keywords: Hypertension, scopoletin , ACE, Molecular docking

PENDAHULUAN

Timbulnya berbagai jenis penyakit dimasyarakat membawa dampak yang besar bagi kesejahteraan hidup mereka. Salah satu jenis penyakit yang terus berkembang dan mengalami peningkatan adalah hipertensi atau yang dikenal oleh awam dengan sebutan penyakit darah tinggi. Perubahan gaya hidup dan kebutuhan masyarakat dinilai memberikan pengaruh yang besar terhadap terjadinya hipertensi. Seiring berjalannya waktu, hipertensi mulai menyerang tidak hanya usia lanjut tetapi juga menyerang usia muda. Penyakit hipertensi sendiri dapat dipantau melalui pengukuran tekanan darah. Hipertensi adalah tekanan darah tinggi persisten dimana tekanan sistoliknya diatas 120 mmHg dan tekanan diastoliknya di atas 80 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukupistirahat/tenang(Kemenkes,2013).Kasus hipertensi sangat sering dijumpai di berbagai belahan dunia, lebih dari seperempat jumlah populasi dunia saat ini menderita hipertensi (World Health Statistic, 2012).

Hipertensi dapat diobati dengan obat golongan *Angiotensin Converting Enzim-Inhibitor* (ACEI). *ACE-Inhibitor* menghambat perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Selain itu,

degradasi bradikinin juga dihambat sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi *ACE-Inhibitor*. Vasodilatasi secara langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium (Nafrialdi, 2009). Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan tanaman yang sejak lama digunakan masyarakat sebagai bahan makanan sekaligus pengobatan. Mengkudu mengandung *scopoletin* yang berfungsi untuk melebarkan pembuluh darah yang menyempit, sehingga jantung tidak terlalu keras untuk memompa darah dan tekanan darah darah menjadi normal. Penemuan tanaman obat yang berpotensi sebagai hipertensi saat ini dapat menggunakan metode *Molecular docking*. *Molecular docking* dapat membantu skrining *in silico* untuk memprediksi apakah kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tertentu berpotensi sebagai antihipertensi dengan membandingkan dengan satu senyawa yang sudah diketahui efeknya sebagai antihipertensi (Purnomo, 2013).

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang dilakukan secara *in silico*. Pada penelitian ini dilakukan *docking* senyawa uji scopoletin dari mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan reseptor ACE untuk memprediksi kompleks struktur ligan dengan protein

tersebut. Kemudian skor hasil *docking* senyawa scopoletin dibandingkan dengan skor *docking* captopril yang merupakan obat antihipertensi. Jika skor hasil *docking* senyawa scopoletin lebih kecil dibanding captopril maka dapat diprediksi senyawa tersebut lebih poten dibanding captopril.

ALAT DAN BAHAN

Alat

Perangkat keras yang digunakan yaitu ASUS X44C dengan spesifikasi Intel(R) Celeron(R) CPU B800, Intel(R) HP Graphics Family 1.50GHz, RAM 2,00 GB, *Windows 7 Ultimate*.

Perangkat lunak Chem office 2004 (ChemDraw dan Chem 3D Ultra). Kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan hyperchem versi 8.03 dengan metode semi empirik (PM3), Autodock, AutodockTools-1.5.6rc3, Open Babel, Command Prompt.

Bahan

Senyawa uji yang digunakan yaitu Scopoletin dari Tanaman Mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan captopril sebagai pembanding. Data struktur 3D kristal reseptor yang digunakan untuk analisis *molecular docking* diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Reseptor yang digunakan untuk memprediksi aktivitas antihipertensi yaitu reseptor ACE dengan kode PDB 2X8Z.

METODE PENELITIAN

Preparasi Ligan

Ligan atau senyawa uji asperulosida dan estradiol dibangun menggunakan perangkat lunak Chem Office 2004 (ChemDraw dan Chem 3D Ultra). Kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan Hyperchem versi 8.03 dengan metode *Semi Empirik* (PM3).

Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan diunduh dari *Protein Data Bank*. Reseptor yang berupa makromolekul protein dipisahkan dari molekul lain yang tidak diperlukan beserta ligan. Pemisahan dilakukan menggunakan AutodockTools-1.5.6rc3. Optimasi dilakukan dengan penambahan atom hidrogen dan *Kollman charges*.

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan metode *redocking* menggunakan ligan ko-kristal yang terdapat pada masing-masing reseptor yang diunduh dari *Protein Data Bank*. Parameter yang digunakan untuk menilai validitas yaitu nilai RMSD yang merupakan nilai simpangan posisi ruang ligan hasil *docking*.

Docking Ligan Uji terhadap Reseptor

Pengaturan *grid box parameter* dilakukan menggunakan AutodockTools-1.5.6rc3. Dimensi ditentukan berdasarkan ukuran masing-masing ligan dan koordinat *grid box* ditentukan berdasarkan koordinat ligan ko-kristal dari file reseptor yang digunakan. Parameter yang digunakan yaitu *Genetic algorithm* dengan jumlah *GA runs* sebanyak 10 kali. Satu kali proses *docking* menghasilkan 10 pose sehingga hasil akhir *docking* diperoleh sebanyak 100 pose.

Analisa dan Visualisasi Hasil Docking

Penentuan konformasi ligan hasil *docking* (pose terbaik) dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi ikatan paling rendah. Hasil *docking* dengan pose terbaik kemudian dianalisa menggunakan Autodock 4.2.6. Parameter yang dianalisa meliputi residu asam amino, ikatan hidrogen, konstanta inhibisi prediksi, dan energi bebas ikatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

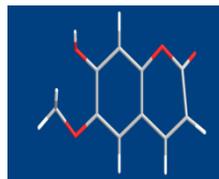
Penyiapan Makromolekul Protein

Langkah awal sebelum melakukan proses penambatan molekul adalah penyiapan makromolekul protein dan ligan yang akan digunakan. Pada tahap penyiapan reseptor, struktur makromolekul yang digunakan diunduh melalui *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/>. Identitas reseptor ACE yang dipilih yaitu 2X8Z. Pemilihan kode tersebut dengan cara mengacu pada literatur penelitian yang dilakukan oleh Ambreen Hafeez (2014), pada penelitiannya menjelaskan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) adalah komponen kunci dari renin-angiotensin aldosteron yang memainkan peran penting dalam regulasi tekanan darah arteri. ACE mengkatalisis pembentukan vasokonstriktor angiotensin I menjadi angiotensin II (Hafeez, 2014). Makromolekul tersebut kemudian dioptimasi dengan *Autodocktools*. Pengoptimasian dilakukan agar makromolekul dapat menyesuaikan dengan adanya lingkungan penambahan atom hidrogen dan pengaturan *grid box* parameter. Penambatan atom hidrogen dilakukan untuk menyesuaikan suasana *docking* agar

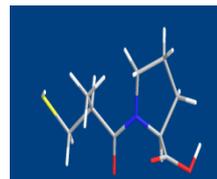
mendekati pada pH 7, hal ini disesuaikan dalam kondisi pH darah dalam tubuh (Lestari, 2015). Sedangkan pengaturan *grid box* untuk menentukan ruang penambatan ligan yang akan di-*docking*. Ruang tambat ligan ditentukan dengan merujuk kepada ligan asli yang sudah ditambat dengan makromolekul protein pada saat diunduh yaitu captopril. Parameter *grid box* meliputi koordinat x, y dan z untuk mengatur letak parameter box pada makromolekul protein. Ukuran x, y, z dan *spacing* (angstrom) untuk menentukan besar atau kecilnya *grid box* ruang penambatan ligan tersebut. Hasil pengaturan yang diperoleh pada senyawa scopoletin dengan *grid box* 60x60x60 yaitu center x = 29.857, center y = 4.067 center z = -43.125, dan *spacing* 0,375 Å.

Penyiapan Ligan

Ligan – ligan yang digunakan pada penelitian ini yaitu senyawa scopoletin dari tanaman mengkudu sebagai ligan uji, captopril sebagai ligan pembanding. Ligan yang akan digunakan dibangun struktur 2D menggunakan program ChemDraw Ultra 8.0 dengan format .cdk. Kemudian diubah menjadi struktur 3D menggunakan program Chem3D Ultra dengan format .mol.



Scopoletin



Captopril

Gambar 1. Struktur Scopoletin dan Captopril

Optimasi geometri dilakukan menggunakan metode *Semi Empirik* PM3 dengan program *Hyperchem*. Proses optimasi geometri dilakukan agar diperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial terendah (Lestari, 2015). Kemudian format ligan tersebut diubah menjadi pdb dengan menggunakan *OpenBabel* agar dapat dibaca

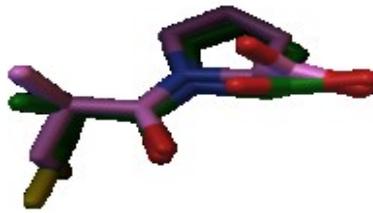
dengan program *Autodock* untuk selanjutnya dilakukan pengoptimasian ligan. Optimasi geometri dilakukan menggunakan program *Hyperchem* dilakukan optimasi geometri untuk memperbaiki struktur dan untuk menghasilkan energi terendah dengan cara dilakukan penambahan muatan gasteiger dan

pengaturan *set number of torsion* dengan menggunakan *Autodocktools*.

Validasi Metode *Docking*

Pada proses validasi ini dibandingkan antara posisi ligan asli captopril terhadap reseptor ACE yang telah diuji dengan posisi ligan yang sama. Validasi dilakukan pada kalkulasi sumbu x, y, z pada masing-masing koordinat: 29.857 x 4.067 x -43.125 Å dan

dengan *spacing* 0.375 Å pada kondisi ligan *flexibel*. Kondisi ligan *flexibel* menunjukkan ligan memungkinkan penyesuaian struktur demi mencapai struktur yang stabil saat berikatan dengan reseptor. Hal ini untuk menentukan ikatan – ikatan aktif yang dapat diputar selama proses *docking* berlangsung, sehingga dapat mengurangi kinerja dan waktu yang diperlukan (Huey, Morris, dan Forli, 2012).



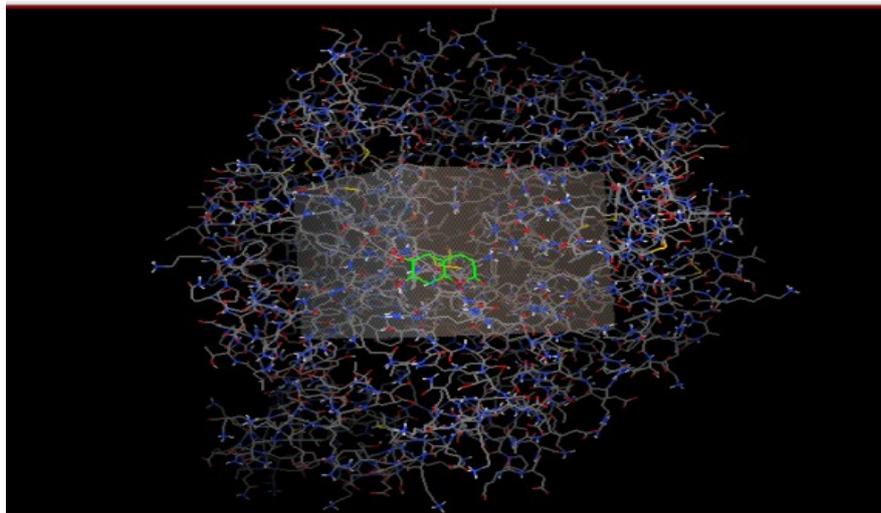
Gambar 2. Hasil validasi Senyawa Captopri

Dasar yang digunakan untuk memberikan penilaian proses validasi adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å. Berdasarkan hasil validasi ligan asli captopril diperoleh nilai RMSD 0,486 Å pada kondisi ligan yang *flexibel*. Nilai RMSD yang kecil menunjukkan bahwa konformasi antara ligan dan protein yang terbentuk stabil, sedangkan nilai RMSD

yang besar menunjukkan kurang stabilnya kompleks yang terbentuk.

Analisa dan Visualisasi Hasil *Docking*

Pengujian ligan uji scopoletin dan ligan pembanding yaitu captopril dilakukan melalui proses *docking* terhadap reseptor ACE. Proses *docking* dilakukan menggunakan *gridbox* yaitu 60x60x60.



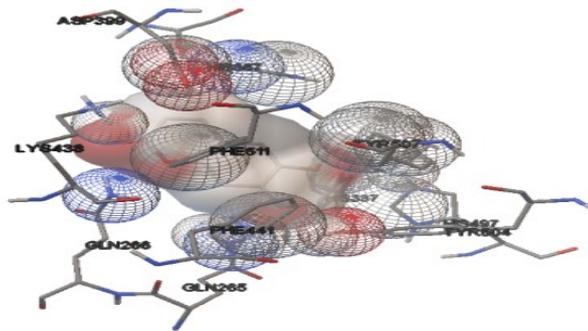
Gambar 2. Proses docking dengan grid box 60x60x60

Gridbox berfungsi untuk menentukan daerah reseptor yang akan di-*docking*-kan berdasarkan koordinat x, y dan z dari senyawa pembanding captopril dengan tujuan utama untuk mengetahui konformasi energi ligan terendah. *Docking* senyawa scopoletin pada *grid box* 60x60x60 menghasilkan nilai energi -

6.21 kcal/mol. Sedangkan captopril memiliki skor energi *docking* -5.97 kcal/mol. Nilai energi senyawa scopoletin lebih kecil dibandingkan dengan captopril sebagai ligan pembanding dari reseptor ACE, maka senyawa scopoletin dapat berikatan lebih stabil dengan reseptor ACE. Hal ini dapat dilihat pada tabel.

Tabel 1. Hasil *Docking* gridbox 60x60x60

Senyawa	Energi ikatan reseptor ligand (kcal/mol)	Residu terdekat
Scopoletin	-6,21	266GLN, 265GLN, 441PHE, 511PHE, 497HIS, 507TYR, 438LYS, 399ASP, 337HIS, 367HIS
Captopril	-5,97	495LYS, 265GLN, 497HIS, 337HIS, 507TYR, 441PHE, 367HIS, 371HIS, 368GLU



Gambar 3. Interaksi senyawa scopoletin pada reseptor ACE

Interaksi senyawa scopoletin dengan reseptor ACE menunjukkan adanya beberapa residu asam amino yang berdekatan dan sama antara senyawa scopoletin dengan ligan pembanding captopril yaitu 265GLN, 497HIS, 337HIS, 507TYR, 367HIS. Menunjukkan adanya satu ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan uji dengan reseptor ACE. Ikatan hidrogen yang terbentuk yaitu atom O pada scopoletin dan atom N pada residu asam amino 266GLN dengan jarak 2.01Å.

Tabel 2. Ikatan hidrogen senyawa uji dengan asam amino reseptor pada *gridbox* 60x60x60

Jumlah ikatan hydrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan
1	2.01	266GLN	O-N

Captopril memiliki 4 ikatan hidrogen antara atom O pada captopril dan atom N pada residu asam amino 495LYS dengan jarak 1.682, 265GLN dengan jarak 1.989Å, 497HIS dengan jarak 2.198 Å dan 337HIS dengan jarak 1.853 Å. scopoletin dan ligan perbandingan captopril

yang memiliki ikatan hidrogen menunjukkan stabilnya konformasi pada interaksi ligan uji dan ligan alami sebagai perbandingan pada reseptor ACE. Hal ini dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3. Ikatan hidrogen senyawa perbandingan dengan asam amino reseptor pada *gridbox* 60x60x60

Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan
4	1.682	LYS495	O-N
	1.989	GLN265	O-N
	2.198	HIS497	O-N
	1.853	HIS337	O-N

Posisi Senyawa Scopoletin dan Captopril pada reseptor ACE



Gambar 4. Posisi Senyawa Scopoletin dan Captopril pada reseptor ACE

Hasil analisis menunjukkan, posisi ligan uji dan ligan perbandingan pada reseptor ACE berada pada posisi yang sama. Maka dari itu kedua ligan tersebut diprediksi memiliki mekanisme kerja yang sama untuk menurunkan tekanan darah. Hasil perbandingan ligan uji dengan ligan perbandingan yang lebih rendah yaitu ligan uji scopoletin dengan skor -6.21 kkal/mol, sedangkan captopril menghasilkan skor -5.97 kkal/mol. Maka scopoletin diprediksi dapat mengobati hipertensi dengan mekanisme yang sama dengan captopril.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Konformasi energi ligan terendah senyawa scopoletin di situs pengikatan reseptor.
2. ACE dengan *gridbox* 60x60x60, menunjukkan posisi yang sama dengan captopril, Nilai skor *docking* senyawa scopoletin yaitu -6.21 kkal/mol terhadap reseptor
3. ACE pada *gridbox* 60x60x60 lebih rendah dibandingkan dengan captopril sebagai perbandingan yaitu -5.97 kkal/mol, Senyawa scopoletin diprediksi dapat berpotensi

sebagai antihipertensi pada reseptor ACE karena memiliki skor *docking* lebih rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- Hafeez, Ambreen, 2014. *World Journal of Pharmaceutical Sciences. Department of Biochemistry, Karachi Medical and Dental College, Karachi, Pakistan.*
- Kemendes RI, 2013. Pusat Data dan Informasi Hipertensi, Jakarta.
- Lestari, Tresna. 2015. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol.7 No.3. STIKes Bakti Tunas Husada. Tasikmalaya.
- Morris, G, M, dkk. 2009. *Autodock Version 4.2 : Automated Docking of Flexible Ligand to Flexible Receptor*. La Jolla, California, USA : The Scripps Research Institute.
- Nafrialdi, 2009. *Farmakologi dan Terapi*. edisi V. Jakarta: Penerbit FKUI. Hal 341-360
- Purnomo, H. 2013. *Kimia Komputasi: Uji In Silico Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- WHO, 2012. *World Health Statistics*. WHO Library Cataloguing-in Publication Data, Switzerland.