

Studi *In Silico* Senyawa Turunan Ftalosianina terhadap Reseptor 3-Phytase-B pada *Aspergillus Niger* Sebagai Kandidat Fotosensitizer.

Ryan Dwi Fitriansyah, Hilda Aprilia Wisnuwardhani & Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: ryandwi631@gmail.com, hilda.aprilia@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: In the last ten years, there has been a significant increase in cases of fungal infections. Along with the development of science and technology, alternative methods have emerged to kill or inhibit the growth of fungi in addition to the use of antifungal, namely the Photodynamic Therapy or PDT method. PDT uses Photosensitizer (PS) and visible light in the presence of oxygen produces cytotoxic reactive species. The phthalocyanine compound is one of the candidates for Photosensitizer which allows many elements to be incorporated into their structure. One of them is Co and Ni metals. In previous studies, research has been carried out comparing the antifungal activity of ptalocyanine derivatives with Co and Ni metals against *Aspergillus niger* fungi in vitro, and the results of the study showed that Co metals have a better inhibitory effect than Ni metals. The receptors used in this study are 3-phytase-B receptors with the in silico method. The aim of the study was to determine the highest photodynamic therapeutic activity in inhibiting the growth of the fungus *Aspergillus niger* between the phthalocyanine compounds labeled Co and Ni metal against 3-phytase-B receptors in *Aspergillus niger* fungi. The result it was found that the phthalocyanine compound labeled with Ni metal had the highest photodynamic therapeutic activity in inhibiting the growth of the fungus *Aspergillus niger* because it had six parameters that were better than the phthalocyanine compound labeled with Co metal.

Keywords: Antifungal, *Aspergillus Niger*, 3-phytase-B, Photosensitizer, Photodynamic Therapy.

ABSTRAK: Pada sepuluh tahun terakhir, terjadi peningkatan kasus infeksi jamur yang signifikan. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, muncul metode alternatif untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan fungi selain penggunaan antifungi yaitu dengan metode Photodynamic Therapy atau PDT. PDT menggunakan Fotosensitizer (PS) dan cahaya tampak dengan adanya oksigen menghasilkan spesies reaktif sitotoksik. Senyawa ftalosianina adalah salah satu kandidat Fotosensitizer yang memungkinkan banyak elemen dimasukkan ke dalam strukturnya. Salah satunya ialah logam Co dan Ni. Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan penelitian membandingkan aktivitas antifungi senyawa turunan ptalosianina dengan logam Co dan Ni terhadap jamur *Aspergillus niger* secara in vitro, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa logam Co memiliki efek penghambatan lebih baik dibanding logam Ni. Reseptor yang digunakan pada penelitian ini ialah reseptor 3-phytase-B dengan metode in silico. Tujuan dilakukannya penelitian adalah untuk mengetahui aktivitas terapi fotodinamik yang paling tinggi dalam menghambat pertumbuhan jamur *Aspergillus niger* antara senyawa ptalosianina yang dilabeli logam Co dan Ni terhadap reseptor 3-phytase-B pada jamur *Aspergillus niger*. Setelah penelitian dilakukan didapatkan hasil bahwa senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki aktivitas terapi fotodinamik yang paling tinggi dalam menghambat pertumbuhan jamur *Aspergillus niger* karena memiliki enam parameter yang lebih baik dibandingkan senyawa ptalosianina yang dilabeli logam Co.

Kata Kunci: Antifungi, *Aspergillus Niger*, 3-phytase-B, Fotosensitizer, Photodynamic Therapy.

1 PENDAHULUAN

Pada sepuluh tahun terakhir, terjadi peningkatan kasus infeksi jamur yang signifikan (Tjay & Rahardja, 2007). Jamur adalah salah satu

jenis penyebab infeksi yang dapat disembuhkan dengan penggunaan antifungi.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, muncul metode alternatif untuk membunuh atau menghambat

pertumbuhan fungi yaitu dengan metode *Photodynamic Therapy* atau PDT. PDT menggunakan *Photosensitizer* (PS) dan cahaya tampak dengan adanya oksigen menghasilkan spesies reaktif sitotoksik.

Senyawa ftalosianina adalah salah satu kandidat *Photosensitizer* yang memiliki sifat fisika kimia yang memungkinkan banyak elemen dimasukkan ke dalam strukturnya (Tjay & Rahardja, 2007)

Salah satunya ialah logam (Ertem et. al., 2008).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan penelitian membandingkan aktivitas antifungi senyawa turunan ftalosianina dengan logam Kobalt dan Nikel terhadap jamur *Aspergillus niger*, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa logam Kobalt memiliki efek penghambatan lebih baik dibanding logam Nikel (Moinuddin Khan et al., 2009).

Reseptor yang digunakan pada penelitian ini ialah reseptor 3-phytase-B. Reseptor ini merupakan salah satu reseptor spesifik bagi jamur *Aspergillus niger*.

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini untuk mengetahui aktivitas terapi fotodinamik yang paling tinggi dalam menghambat pertumbuhan jamur *Aspergillus niger* antara senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Kobalt dan Nikel terhadap reseptor 3-phytase-B pada jamur *Aspergillus niger*.

Ftalosianina merupakan salah satu kandidat *Photosensitizer* yang memiliki sifat fisika kimia yang memungkinkan banyak elemen dimasukkan ke dalam strukturnya (Rapulenynyane, 2013) salah satunya adalah logam (Ertem et, al., 2008).

Metode *in silico* merupakan simulasi dengan menggunakan program tertentu pada komputer. Kelebihan dari metode *in silico* ini adalah bisa digunakan untuk mengidentifikasi senyawa baru karena lebih cepat dan biaya yang lebih ekonomis (Geldenhuys, 2006)

2 LANDASAN TEORI

Aspergillus Niger disebut juga dengan fungi hitam. *Aspergillus niger* ini dapat menyebabkan beberapa penyakit serius pada manusia, seperti asma, kanker paru, pneumonia dan *Aspergilosis*.

Phytase merupakan enzim yang membantu menghantarkan nutrisi bagi jamur *Aspergillus Niger* sehingga apabila reseptor ini dirusak, maka

nutrisi bagi jamur *Aspergillus Niger* ini akan terhambat.

PDT dengan menggunakan *Photosensitizer* (PS) dan cahaya tampak menghasilkan spesies reaktif sitotoksik. Spesies reaktif sitotoksik di sel target ini yang menyebabkan kerusakan pada sel target. Kelebihan dari PDT ini adalah PS dapat ditargetkan ke sel atau jaringan tertentu dan cahaya tampak dapat diarahkan ke area yang terinfeksi (Soergel, 2010).

3 METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *in silico*. Tahapan awal yang dilakukan yaitu dengan membuat gambar struktur dari senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan Ni menggunakan *software Chemdraw Professional* versi 16.0 dan *software Chem3D Ultra* versi 16.0. Kemudian dilakukan optimasi geometri senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan Ni dengan menggunakan *software Gauss View 5.0.8* dan *software Gaussian* versi 09.

Kemudian struktur reseptor 3-phytase-B diunduh pada web protein data bank dan dilakukan preparasi dengan menggunakan *software Biovia Discovery Studio Visualizer 2019*.

Selanjutnya, dilakukan simulasi docking antara 3-phytase-B dengan senyawa Ftalosianina yang dilabeli logam Nikel dan Kobalt dengan menggunakan *software MGL Tools 1.5.6* yang dilengkapi *Autodock Tools* versi

4.2.3 dan dianalisis dengan menggunakan *software MGL Tools 1.5.6* yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.3.

Tahapan terakhir dalam pengujian ini adalah dilakukan di uji toksisitas pada senyawa uji dengan menggunakan *software Toxtree* versi

3.1.0 dengan melihat beberapa parameter diantaranya; parameter Cramer rules, Benigni-Bossa rulebase, dan Kroes TTC.

4 HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Parameter Fisiko Kimia

Tahapan awal dari penelitian ini ialah penentuan parameter fisiko kimia dilihat melalui *software ChemBioDraw* versi 16.0, yang kemudian hasil tersebut dibandingkan dengan aturan Lipinski Rule of Five. Kemudian struktur 2D diubah ke dalam bentuk tiga dimensi (3D)

menggunakan software ChemBbio Ultra 3D.

1. Lipofilisitas (CLogP)

Tabel 1. Nilai ClogP Senyawa Turunan Pc- Co dan Pc-Ni

Senyawa	Nilai ClogP
Pc-Co	9,451
Pc-Ni	8,997

Dari data Tabel 1, kedua senyawa tersebut tidak memenuhi persyaratan nilai ClogP pada aturan Lipinski Rule of Five, yang menyatakan bahwa nilai ClogP harus kurang dari lima agar senyawa mudah menembus membran biologis. Jika nilai ClogP lebih dari lima, maka senyawa akan sulit terlarut dalam lipid dan penembusan senyawa ke membran biologis pun menjadi terhambat (Ruswanto et al., 2015). Namun, apabila dibandingkan dari kedua nilai ClogP yang didapatkan, senyawa yang memiliki nilai Lipofilisitas yang lebih baik ialah senyawa Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni karena nilai yang dihasilkan lebih kecil yaitu 8,997 dari nilai ClogP senyawa Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co yang memiliki nilai ClogP sebesar 9,451.

2. Reaktivitas Molar (CMR)

Tabel 2. Nilai CMR Senyawa Turunan Pc- Co dan Pc-Ni

Senyawa	Nilai CMR
Pc-Co	27,6
Pc-Ni	27,9

Dari data Tabel 2, senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co memiliki nilai CMR sebesar 27,6 dan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki nilai CMR sebesar 27,9 yang berarti kedua senyawa memiliki reaktivitas yang sangat rendah, sehingga kedua senyawa tersebut tidak memenuhi persyaratan nilai CMR pada aturan Lipinski Rule of Five, yang menyatakan bahwa nilai CMR harus bernilai antara 40-130 (Lipinski et al., 2001). Namun, apabila dibandingkan dari kedua nilai CMR yang didapatkan, senyawa yang memiliki nilai CMR yang lebih baik ialah senyawa Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni karena nilai yang dihasilkan lebih besar dan berpengaruh terhadap permeabilitas senyawa. Semakin mendekati aturan dari Lipinski Rule of Five, maka permeabilitasnya pun semakin baik.

3. Bobot Molekul (BM)

Tabel 3. Nilai BM Senyawa Turunan Pc-Co dan Pc-Ni

Senyawa	Nilai BM
Pc-Co	965,99 g/mol
Pc-Ni	989,77 g/mol

Dari data Tabel 3, senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co memiliki nilai Bobot Molekul sebesar 965,99 g/mol dan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki nilai Bobot Molekul sebesar 989,77 g/mol yang berarti kedua senyawa memiliki bobot molekul yang sangat tinggi, dan mengakibatkan senyawa sulit di absorpsi. Sehingga, kedua senyawa tersebut tidak memenuhi persyaratan nilai Bobot molekul pada aturan *Lipinski Rule of Five*, yang menyatakan bahwa nilai Bobot molekul harus kurang dari 500 g/mol (Lipinski et al., 2001). Namun, apabila dibandingkan dari kedua nilai Bobot molekul yang didapatkan, senyawa yang memiliki nilai Bobot molekul yang lebih baik ialah senyawa Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co karena nilai yang dihasilkan lebih kecil dan berpengaruh terhadap absorpsi senyawa, apabila bobot molekulnya semakin mendekati aturan *Lipinski Rule of Five*, maka absorpsinya pun semakin baik (Ruswanto et al., 2015)

Optimasi Geometri Senyawa Uji

Selanjutnya dilakukan optimasi geometri struktur 3D ftalosianina menggunakan *software Gauss View* versi

5.0.8 dan *Gaussian* versi 09 dengan menggunakan metode DFT dan basis set LANL2DZ. Parameter yang dilihat pada tahapan optimasi ini adalah parameter energi total dan nilai selisih LUMO dan HOMO.

1. Energi Total

Tabel 4. Nilai Energi Total dari Senyawa Turunan Pc-Co dan Pc-Ni

Senyawa	Energi Total (a.u)
Pc-Co	-3088,1376
Pc-Ni	-3112,1665

Dari data Tabel 4, senyawa yang memiliki nilai energi total yang paling baik adalah senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni, karena memiliki nilai energi total sebesar -3112,1665 a.u yang dimana nilai tersebut lebih kecil dibandingkan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co yang memiliki nilai energi total sebesar -3088,1376 a.u. Sehingga, senyawa

ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki hasil konformasi yang lebih baik dan stabil dibandingkan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co (Ramachandran et al., 2008). Semakin stabil ikatan, semakin tidak mudah terganggu oleh senyawa pengotor-pengotor lainnya, dan tingkat toksisitasnya semakin rendah pula (Ramachandran et al., 2008).

2. HOMO- LUMO

Tabel 5. Nilai HOMO LUMO dari Senyawa Turunan Pc- Co dan Pc-Ni

Senyawa	HOMO	LUMO	Selisih
Pc-Co	-0,23644	-0,16922	0,06722

Dari data **Tabel 5**, senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co memiliki nilai selisih LUMO - HOMO sebesar 0,06722, sedangkan senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni memiliki nilai selisih LUMO - HOMO sebesar 0,00532. Dari hasil tersebut ditunjukkan bahwa ftalosianina yang dilabeli logam Ni memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan dengan ftalosianina yang dilabeli logam Co. Sehingga ikatan antara ligan dan reseptor senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni lebih stabil dibandingkan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co. Semakin kecil selisihnya, maka semakin mendekati nilai konformasi dengan ligan alaminya dan fotosensitivitasnya semakin baik.

Preparasi Struktur Makromolekul

Pengunduhan dilakukan dari web protein data bank (www.rscb.org)

dengan kode PDB 1QFX. Setelah pengunduhan selesai, kemudian struktur dilakukan penghilangan molekul airnya yang terdapat pada reseptor dengan tujuan agar tidak mengganggu saat proses *docking*, dan dilakukan pemisahan antara ligan alami dan reseptor dengan menggunakan *software Biovia Discovery Studio* 2019. Setelah dipisahkan, kemudian dilakukan preparasi menggunakan *software Autodock Tools* versi 4.2, ditahap preparasi ini dilakukan penambahan atom hidrogen untuk melengkapi hidrogen pada strukturnya yang belum lengkap dan ditambahkan muatan parsial untuk menjadikan muatannya netral.

Validasi Metode Docking

Dilakukan validasi metode *docking* dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.3.

Parameter yang digunakan dalam tahap ini ialah RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang merupakan pengukuran posisi atom antar struktur dengan yang akan di- *docking* (Saputra, 2018). Metode dinyatakan valid apabila diperoleh hasil

$<2\text{\AA}$ sehingga dari hasil validasi yang didapatkan menunjukkan bahwa metode yang didapatkan telah valid.

Validasi ini dilakukan dengan memvalidasi antara ligan SO4808 dan reseptor 3-*phytase-B*. Pada proses validasi ini menggunakan *Grid box* yang dipersiapkan secara manual dengan ukuran 54 x 34 x 36 Å **Gambar 1**.

Gambar 1. Hasil Validasi Metode Docking Reseptor 3- Phytase B

Dari data **Gambar 1**, hasil yang didapat dalam tahap validasi ini dikatakan baik, karena hasil dari reference RMSD memenuhi syarat yaitu memiliki nilai RMSD dibawah 2Å. Semakin kecil nilai RMSD, maka semakin mirip posisi hasil ligan dengan ligan alaminya (Nauli, 2014).

Simulasi Docking antara Reseptor dan Senyawa Uji

Dilakukan simulasi docking antara senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan ftalosianina yang dilabeli logam Ni dengan reseptor 3- Phytase-B menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.3. dan dianalisis dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2 dimana hasil yang didapat berupa dapat **Tabel 6**)

Tabel 6. Hasil Docking Senyawa Turunan Pc-Co dan Pc-Ni terhadap Reseptor 3- Phytase B

Senyawa	Binding energy	Ki
Pc-Co	-2,82 kcal/mol	8,61µM
Pc-Ni	-2,95 kcal/mol	6,83µM

Dari data **Tabel 6**, senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki nilai *Binding Energy* dan Konstanta Inhibisi yang lebih kecil dibandingkan dengan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co Hasil itu menunjukkan bahwa senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan

logam Ni memiliki ikatan ligan dan reseptornya lebih stabil dibandingkan dengan ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co.

Analisis Hasil Docking

Setelah melakukan simulasi docking, kemudian dilakukan analisis hasil dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7, Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Pc-Co dan Pc-Ni

Senyawa	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co	ILE333	Hidrogen	2,09834
	GLU336	Hidrogen	2,84967
	ASP337	Hidrogen	2,03143
	LEU332	Hidrogen	3,11018
	PRO339	Hidrogen	3,10719
	PRO339	Hidrogen	2,93259
	ASN335	Hidrogen	3,24957
	ASN335	Hidrogen	3,99064
	PRO348	Hidrofobik	4,67771
	PRO348	Hidrofobik	5,46263
Ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni	ILE333	Hidrogen	2,09834
	GLU336	Hidrogen	2,84967
	ASP337	Hidrogen	2,03143
	LEU332	Hidrogen	3,11018
	PRO339	Hidrogen	3,10719
	PRO339	Hidrogen	2,93259
	ASN335	Hidrogen	3,24957
	ASN335	Hidrogen	3,99064
	PRO348	Hidrofobik	4,67771
	PRO348	Hidrofobik	5,46263
PRO344	Hidrofobik	5,22305	

Dari data **Tabel 7**, didapatkan hasil pada senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co dan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni menghasilkan interaksi masing-masing sebanyak sebelas interaksi. Yang dimana interaksi yang didapat terdapat 8 ikatan hidrogen dan 3 ikatan hidrofobik. Ikatan tersebut terdiri dari Residu ILE333, GLU336, ASP337, LEU332, PRO339, PRO339, ASN335, dan

ASN335. Serta ikatan hidrofobik yang terdiri dari Residu PRO348, PRO348, dan PRO344.

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Tahapan terakhir dari penelitian ini adalah dilakukannya prediksi toksisitas pada senyawa uji dengan tujuan agar mengetahui nilai toksisitas pada senyawa uji dengan menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 dengan parameter *Cramer rules*, *Benigni-Bossa rulebase*, dan *Kroes TTC* (**Tabel 8**)

Senyawa	Kategori		
	CramerRules	Benigni atau Bossa rulebase	Kroes TTC decision tree
Senyawa Turunan Ftalosianina yang dilabeli logam Co	High Class (III)	Memiliki sifat karsinogenisitas dan mutagenisitas	mengandung senyawa logam
Senyawa Turunan Ftalosianina yang dilabeli logam Ni	High Class (III)	Tidak Memiliki sifat karsinogenisitas dan mutagenisitas	mengandung senyawa logam

Berdasarkan parameter Cramer Rules, Senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni termasuk kedalam tingkatan kelas III (High Class) yang artinya bahwa senyawa ini memiliki tingkatan toksisitas yang paling tinggi.

Berdasarkan parameter Benigni-Bossa rulebase, Senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co bersifat karsinogenik atau mutagenic. Sedangkan, senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni tidak bersifat karsinogenik atau mutagenic.

Berdasarkan parameter Kroes TTC, Senyawa Ftalosianina yang dilabeli logam Co dan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki kandungan senyawa logam yang tidak aman.

5 KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni memiliki aktivitas fotodinamik yang paling tinggi dalam menghambat pertumbuhan jamur ialah senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Ni, karena memiliki enam parameter yang lebih baik yaitu parameter nilai clogP, Nilai CMR, Nilai energi Total, Nilai selisih LUMO HOMO, *Binding Energy*, dan Toksisitas dibandingkan senyawa ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co. Yang berarti senyawa ftalosianana yang dilabeli dengan logam Ni memiliki ikatan terhadap reseptor yang lebih stabil dibandingkan dengan ftalosianina yang dilabeli dengan logam Co. Semakin stabil ikatan maka semakin baik permeabilitas dan tidak mudah terganggu oleh molekul – molekul lain.

6 SARAN

Setelah dilakukan penelitian maka disarankan, sebaiknya penelitian dilanjutkan dengan pengujian dinamika molekular, untuk untuk melihat interaksi.

DAFTAR PUSTAKA

- B. Ertem, A. Bilgin, Y. Gok, and H. Kantekin (2008). Thr synthesis and characterization of novel metal-free and metallophthalocyanines bearing eight 16-membered macrocycles, *Dyes and Pigments*, vol.77, no 33, pp. 537-544
- Bossche HV (1997). Mechanism of antifungal

- resistance. *Rev Iberoam Micol.*
- Casalnuovo, I.A., Di Francesco, P., and Garaci, E. (2004), Fluconazole resistance in *Candida Albicans*: a review of mechanis, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 8:69-77
- European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General (2002). Azole antimycotic resistance. The Scientific Steering Committee..
- Goldenhuis, W.J., Gaasch Kevin E., Watson M., Allen David D., and Van der Schyf Cornelis J (2006). Optimizing the use of open- source software applications in drug discovery. *DDT*, 11 (3/4), 127-132.
- Hardono, B.Y., (2013). Analisis Molecular Docking Energi Ikatan Tturunan Diketoperazin (DKP) Sebagai Inhibitor Histon Deasetilasi (HDACi).
- J. Yang (2006) Synthesis of Novel Red- Shifted Phthalocyanines.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 23: 3-25
- Loeffler, J . And Stevens. D.A (2003) Antifungal Drug Resistance, *Clin Infect Dis*, 36 (Suppl I): S31-41
- MH. Moinuddin Khan, KR. Venugopala Reddy, and J Keshavayya. (2012). Synthesis, Spectral, Magnetic, Thermal, and Antimicrobial Studies on Complexes. Departement of Chemistry, Jawaharhal Nehru Nationaln College of Engineering, Shimoga, Karnataka
- N. Rapulenyane (2013). Photophysicochemical and photodynamic antimicrobial chemotherapeutic studies of novel ptalocyanines conjugated to silver nanoparticles [M.S. thesis]
- Nauli, T. (2014). Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* Dengan Docking Ligan. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*.
- Parea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *CID*. 2002: 35; 1073-80.12.
- Perlin DS. Antifungal drug resistance: do molecular methods provide a way forwards. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(6): 568-73.13.
- Ruswanto, Mardhiah, R. Mardianingrum, K. Novitriani. (2015). Sintesis dan studi in- silico senyawa 3-Nitro-N Benzohydrazide sebagai kandidat Antituberculosis. *Chimica et Natura Acta* vol.3
- Samuel N. Nyamu, Lucy Ombaka, Eric Masika and Margaret Ng'ang'a (2018). "Antimicrobial Photodynamic Activity of Phthalocyanine Derivate. Departement of Chemecal Science and Technology, Techical University of Kenya, P.O. Box 52428-00200, Nairobi, Kenya.
- Saputra, D. P. D. (2018). Molecular Docking Sianidin dan Peonidin sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*.
- Soergel P and Hillemanns P (2010). Photodynamic therapy for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. *Photodiagn Photodyn Ther* 7: 10-14.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). Obat Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya. *Obat Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*.
- Y. Liang, L.-M. Lu, Y. Chen, and Y.-K. Lin (2016) . Photodynamic therapy as an antifungal treatmen, *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol.12, no.1, pp.23–27