

ARTIKEL PENELITIAN

Studi Penambatan Molekul Senyawa *Curcuma longa* pada Bakteri Resisten Carbapenem *Acinetobacter Baumannii* dengan Metode *In Silico*

Nabila Shafa Athharani,¹ Yuli Susanti,² Nugraha Sutadipura³

¹ Fakultas kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia

² Department Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia

Abstrak

Penemuan berbagai senyawa obat baru dari berbagai proses penelitian yang semakin memperjelas peran penting studi komputasi sebagai dasar awal untuk menemukan sumber bahan baku obat baik dari alam maupun sintesis. Infeksi nosokomial dapat disebabkan oleh bakteri, virus atau patogen lain di rumah sakit, dan ditularkan melalui peralatan di rumah sakit. Salah satu bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi adalah *Acinetobacter baumannii* bakteri tersebut dapat membangun resistensi dalam tubuh. Metode penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan metode *molecular docking* dengan melihat penambatan molekul senyawa yang dimilikinya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa yang diuji terhadap target reseptor yaitu *Acinetobacter baumannii* memiliki kemampuan sebagai antibakteri, terlihat dari ikatan afinitas yang diperoleh dari sekitar -7,7 kkal/mol hingga -8,1 kkal/mol. Kesimpulannya, kunyit dapat digunakan sebagai kandidat untuk mencegah *Acinetobacter baumannii* menjadi resisten.

Kata kunci: *Acinetobacter baumannii*, *in silico*, kunyit

Molecular Docking Study of *Curcuma Longa* Compounds on Bacteria Resistant Carbapenem *Acinetobacter Baumannii* with *In Silico* Method

Abstract

The discovery of various new medicinal compounds from various research processes that further clarify the important role of computational studies as the initial basis for finding sources of medicinal raw materials both from natural and synthetic. Nosocomial infections can be caused by bacteria, viruses or other pathogens in the hospital and transmitted through equipment in the hospital. One of the bacteria that most often causes infection is *Acinetobacter baumannii* where these bacteria can build up resistance in the body. Method of this research is carried out *in silico* with the molecular docking method by looking at the docking of its compound molecules. The results showed that of the compounds tested against the receptor target, *Acinetobacter Baumannii*, had the ability as antibacterial, seen from the affinity bonds obtained from around -7.7 kcal/mol to -8.1 kcal/mol. Conclusion is turmeric can be used as a candidate to prevent *Acinetobacter baumannii* from becoming resistance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, *in silico*, tumeric

Received: 8 ...; Revised: ...; Accepted: ...; Published: ...

Koresponden: Nabila Shafa Athharani. Program studi pendidikan dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Jalan Taman Sari No. 22 40116, Bandung, Jawa barat, HP: 081320041598, E-mail: nabila.athharani@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit nosokomial adalah infeksi yang didapatkan di rumah sakit.¹ Menurut *World Health Organization* tercatat sekitar 8,7% dari 55 rumah sakit di 14 negara yang berasal dari Asia Tenggara, Asia Pasifik, Timur Tengah, dan Eropa. menunjukkan adanya infeksi nosokomial.² Infeksi nosokomial dapat diakibatkan oleh bakteri, virus atau patogen lain yang terdapat di rumah sakit dan ditularkan melalui alat yang terdapat di rumah sakit, seperti kateter urin, jarum suntik, cara keliru dalam menangani luka, peralatan operasi yang terkontaminasi, kateter intravena, kain kasa atau perban, dan lain-lain. Bakteri yang paling sering menimbulkan penyakit nosokomial adalah *Proteus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas*. Bakteri yang menyebar di rumah sakit lebih resisten terhadap antibiotik jika dibandingkan dengan penyebaran bakteri di tempat lain.²

Terdapat beberapa jenis bakteri yang sering menginfeksi di rumah sakit. Salah satunya adalah *Acinetobacter baumannii*.³ *Acinetobacter baumannii* adalah bakteri Gram negatif yang sering menyerang pasien rawat inap di rumah sakit dan termasuk *outbreak* dan epidemi di berbagai rumah sakit di dunia salah satunya di Indonesia.^{3,4}

Acinetobacter baumannii mengeluarkan enzim karbapenemase yang mengakibatkan bakteri ini menjadi resisten terhadap antibiotik karbapenem.⁶ D OXA adalah salah yang membuat *Acinetobacter baumannii* menjadi resisten dan salah satu yang memiliki aktivitas hidrolisis karbapenem yang paling terkenal.¹¹ Karena ketahanannya mengakibatkan *Acinetobacter baumannii* menjadi salah satu bakteri yang paling sulit diobati. *Carbapenem resistance Acinetobacter baumannii* (CRAB) merupakan salah satu penyakit dengan mortalitas yang tinggi terutama dalam sepuluh tahun kebelakang.⁷

Pada bakteri yang resisten terhadap antibiotik akan lebih sulit diobati karena adanya keterbatasan dalam pemberian terapi. Oleh karena itu dibutuhkan pemilihan alternatif obat-obatan yang lain untuk mengobati infeksi oleh bakteri ini. Banyak cara penelitian untuk menemukan obat-obatan jenis baru, baik itu dengan menggunakan *in vitro*, *in vivo* ataupun dengan menggunakan bioinformatika.⁸

Bioinformatika atau *in silico* menjadi salah satu cara menemukan obat dalam beberapa tahun terakhir. Pada pengujian dengan menggunakan bioinformatika, penemuan obat menjadi lebih murah dan lebih cepat. Selain itu bioinformatika menjadi salah satu tahap pertama dalam penemuan obat baru sebelum memasuki tahap *in vitro* dan *in vivo*.⁸

Salah satu metode *in silico* atau bioinformatika adalah dengan metode penambatan molekul atau *molekular docking*. Proses *molekular docking* adalah proses untuk melihat interaksi antara protein target dengan ligan sebagai tahap pertama dalam penemuan obat.^{8,25}

Kunyit merupakan salah satu rempah-rempah tradisional khas Indonesia. Selain itu kunyit juga dikenal sebagai fitofarmaka atau tumbuhan yang dipakai sebagai obat. Di dalam kunyit terdapat antioksidan yang disebut dengan *Curcumin*.⁹ *Curcumin*

adalah zat antioksidan yang juga memberikan warna kuning dalam kunyit. Selain itu *Curcumin* juga memiliki berbagai fungsi yang lain seperti antimikroba, antibakteri dan anti-hepatotoksik.¹⁰ Kurkumin termasuk kedalam 3 senyawa utama yang terdapat dalam kunyit, selain *curcumin* terdapat 2 senyawa lainnya yaitu *bisdemethoxycurcumin* dan *demethoxycurcumin*. Ketiga senyawa ini merupakan komponen senyawa terbanyak yang terdapat dalam kunyit.^{12,13,14}

Penelitian ini bertujuan untuk melihat senyawa utama pada kunyit (*Curcuma longa*), sebagai obat mencegah bakteri *Acinetobacter baumannii* menjadi resisten dengan pendekatan *molekular docking*.

Metode

Objek penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah kunyit (*Curcuma longa*) sebagai antibakteri terhadap bakteri *Acinetobacter baumannii* yang mengeluarkan enzim pembuat resisten yaitu enzim tipe D OXA dengan aktifitas melawan karbapenem berdasarkan skrining komputasi virtual.¹¹

Bahan penelitian yang digunakan adalah struktur senyawa ligan utama yang terdapat dalam kunyit yang diperoleh dari Pubchem serta protein target D OXA pada bakteri *Acinetobacter baumannii* yang diperoleh dari *protein data bank*.

Perangkat keras yang digunakan berupa seperangkat *Notebook /PC*. Selain perangkat keras, penelitian ini juga menggunakan *website PubChem*, *Protein data bank*, *Autodock*, *Autodock Vina*, dan *Biovia Discovery Studio*

Penelitian ini dimulai dengan pencarian protein target yaitu enzim D OXA yang membuat bakteri menjadi resisten dengan menggunakan *protein data bank*, selain itu dicari senyawa utama dalam kunyit yaitu *demethoxycurcumin*, *curcumin* dan *bisdemethoxycurcumin* dengan menggunakan *website pubchem*.

Protein target yang telah didapatkan dari *website protein data bank* dilakukan preparasi dengan menggunakan *software Discovery Studio* dimana preparasi ini dilakukan untuk memisahkan antara protein target dengan residu seperti molekul air dan dengan ligan alami yang terdapat pada protein target tersebut. Hal ini dilakukan untuk melihat kestabilan interaksi senyawa target dengan ligan pasangan agar tidak terpengaruh dengan unsur air.

Protein target yang telah dilakukan preparasi lalu dilakukan *docking* dengan menggunakan protein alami yang terdapat pada protein tersebut. Tujuan dilakukan *docking* ini adalah untuk menentukan *gridbox parameter* untuk melihat ukuran dan letak dimana protein target tersebut dapat dilakukan *docking* untuk senyawa uji.

Ligan yang telah diunduh melalui *website pubchem* harus melalui tahap preparasi terlebih dahulu struktur ligan dilakukan optimasi dengan mengubah format menjadi *.pdbqt* dengan menggunakan *software autodock tools*

Ligan dan protein target yang telah dilakukan preparasi lalu dilakukan *docking* dengan menggunakan *autodock vina* dengan menggunakan *command prompt*. *Command prompt* dijalankan dengan

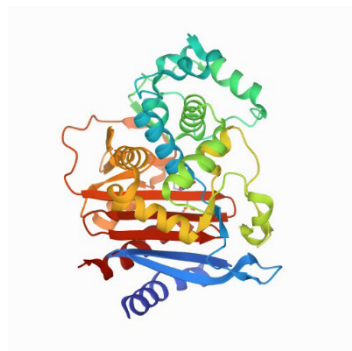
menggunakan perintah `vina.exe -config config.txt -log log.txt -out ligan_out.pdbqt`

Hasil

Reseptor Target

Senyawa target atau protein target pada penelitian ini adalah struktur *OXA 51 beta lactamase* yang dihasilkan dari bakteri *Acinetobacter baumannii* yang menghasilkan enzim *b lactamase* yang pada penelitian sebelumnya telah diuji sebagai reseptor¹⁵

Struktur reseptor yang digunakan dalam penelitian diperoleh dari *website Protein Data Bank (PDB)* www.rcsb.org. Reseptor pada bakteri *Acinetobacter baumannii* yang dapat diunduh di <http://www.rcsb.org/pdb> dengan kode 4QD4.¹⁶



Gambar1 Reseptor *Acinetobacter baumannii* dengan Kode pada *Protein Data Bank* 4QD4¹⁶

Penentuan Gridbox

Dilakukan pengaturan *gridbox* untuk menentukan ruang tambat ligan pada saat proses *docking*. Ruang tambat ligan atau *gridbox* tersebut didapatkan dari proses *docking* antara senyawa ligan alami pada protein target tersebut dengan protein targetnya.

Pengaturan *grid box* tersebut meliputi *center x*, *center y*, dan *center z* sebagai *parameter gridbox* dan *size x*, *size y*, dan *size z* untuk menentukan ukuran dari besar dan kecilnya *gridbox*.¹⁷

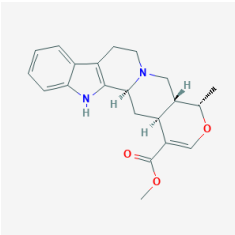
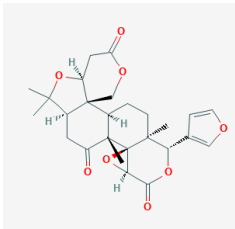
Tabel 1 . Nilai *Gridbox*

Grid box	Ukuran
Center X	-12.933
Center Y	14.3664
Center Z	33.383
Size X	34
Size Y	24
Size Z	40

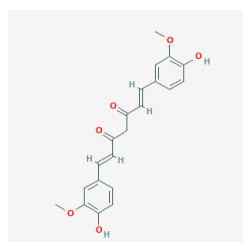
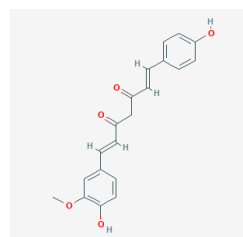
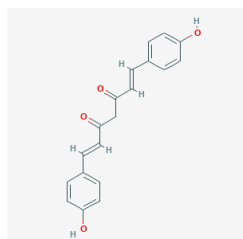
Preparasi ligan

Dilakukan juga preparasi pada ketiga ligan tersebut sebelum dilakukan *docking*. Ligan yang diuji pada penelitian ini adalah 3 senyawa utama yang terdapat pada *Curcuma longa* atau kunyit yaitu *curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin*. Seluruh ligan yang akan diuji pada penelitian ini beserta dengan ligan pembanding yaitu *Ajmalicine* dan *Shikimate* yang telah diuji pada penelitian sebelumnya. Setelah itu dilakukan preparasi terlebih dahulu dengan menggunakan *software biovia discovery studio* dan *autodock tools 1.5.6*

Tabel 2 Daftar Ligan yang Ditambahkan¹⁸

Ligan	Nama ligan	Nama IUPAC
Senyawa pembanding		
	<i>Ajmalicine</i>	(19a)-16,17didehydro-19methyloxayohimban-16-carboxylic acid methyl ester
	<i>Limonin</i>	7,16-Dioxo-7,16dideoxylimondiol

Senyawa utama curcuma longa

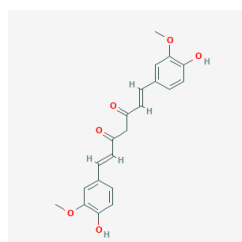
*Curcumin* $(1E,6E)$ -1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione*Demethoxy-curcumin* $(1E,6E)$ -1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione*Bisdemethoxy-curcumin* $(1E,6E)$ -1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione**Penambatan dengan Vina**

Setelah dilakukan preparasi pada reseptor dan ligan selanjutnya dilakukan menambatan molekul dengan *software autodock vina*. Proses *docking* yang dilakukan dengan menggunakan *software autodock vina* akan menghasilkan nilai energi afinitas dari setiap interaksi senyawa ligan dengan senyawa target dan dibandingkan dengan senyawa pada penelitian sebelumnya.

Tabel 3 Hasil Penambatan Ligan dengan Reseptor

Ligan	Nama ligan	Jumlah ikatan hidrogen	Energi Ikatan (kkal/mol)
Senyawa ligan alami	Senyawa alami		-4.75
Senyawa ligan pembanding	<i>Ajmalcine</i>	1	-6.8
	<i>Limonin</i>	0	-8.4

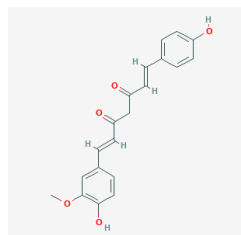
Senyawa ligan utama pada curcuma longa



Curcumin

1

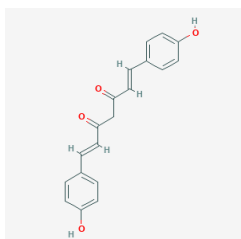
-7.8



Demethoxycurcumin

1

-8.1



bisdemethoxycurcumin

1

-7.7

Lipinski's Law of five

Dalam perancangan molekul obat perlu dipertimbangkan dari aspek farmakokinetiknya. Karena interaksi antara senyawa ligan dan protein reseptor tidak dapat terjadi apabila senyawa tersebut tidak mencapai targetnya. Maka dari itu dalam perancangan obat harus memenuhi *Lipinski's Rule of Five*.^{19,20}

- Berat molekul tidak boleh lebih dari 500 dalton
- Nilai Log P kurang dari 5
- Memiliki jumlah donor hidrogen sebanyak kurang dari 5
- Memiliki jumlah reseptor hidrogen sebanyak kurang dari 10
- Molar refractivity antara 40 – 130

Tabel 4 Lipinski's Rule of Five dari Ligan yang Didocking²¹

Ligan	Berat molekul	Log P	H donor	H reseptor	Molar refractivity
<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	308.000000	3.35	2	4	88.912567
<i>Curcumin</i>	368.000000	3.36	2	6	102.016571
<i>Demethoxycurcumin</i>	338.000000	3.36	2	5	95.464577

Pembahasan

Hasil pada penelitian ini didapatkan adanya hasil penambatan molekul yang meliputi nilai energi bebas ΔG . ΔG atau nilai energi ikatan adalah nilai atau jumlah kekuatan yang dibutuhkan senyawa ligan untuk berinteraksi dengan reseptor target. Nilai dari ΔG atau nilai energi ikatan dapat diurutkan dari yang paling negatif ke yang paling positif. Dimana jika hasil energi ikatan lebih negatif maka semakin stabil ikatan senyawa ligan dengan reseptor target. Maka jika hasil dari nilai energi ikatan antara senyawa ligan dan reseptor target lebih negatif maka akan lebih baik. Pada hasil di Tabel 4.2 didapatkan hasil untuk jumlah energi ikatan untuk *curcumin*, *demethoxycurcumin* dan

bisdemethoxycurcumin secara berturut turut adalah -8.0 kkal/mol, -8.5 kkal/mol, dan -7.7 kkal/mol. Hasil tersebut tidak lebih negatif jika dibandingkan dengan *Limonin* dengan -8.4 kkal/mol, tetapi tidak lebih positif jika dibandingkan dengan *Ajmalicine* dengan jumlah energi ikatan sebesar -6.8 kkal/mol. Jika dibandingkan dengan senyawa ligan alami nilai ΔG yang didapatkan lebih negatif sehingga senyawa ligan yang diujikan dengan reseptor memiliki ikatan yang lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa alaminya.

Semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang dihasilkan maka menunjukkan adanya interaksi antara senyawa ligan dan reseptor. Sehingga semakin banyak interaksi bisa mengganggu kestabilan reseptor

sehingga dapat menghambat perkembangannya. Pada hasil penelitian ini jumlah hidrogen yang terdapat pada senyawa utama *Curcuma longa* yaitu *curcumin*, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin* sama dengan jumlah senyawa pembanding yaitu ajmalicine yaitu sebanyak 1 buah

Pada proses perancangan obat perlu dilihat dari unsur farmakokinetik yang terdapat pada senyawa ligan tersebut apakah senyawa ligan tersebut dapat berikatan dengan reseptor dan melewati tahap tahap pada farmakokinetik dalam tubuh. Jika dilihat dari Tabel 4.3 dapat dilihat bahwa ketiga senyawa utama dalam kunyit yaitu *bisdemethoxycurcumin*, *curcumin*, dan *demethoxycurcumin* dapat melewati proses farmakokinetik, yang meliputi absorpsi distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME).

Jika dilihat dari Tabel 4.1 artinya ketiga senyawa tersebut dapat melakukan difusi karena ketiga molekul tersebut memiliki berat tidak lebih dari 500 dalton. Senyawa senyawa tersebut dapat melakukan proses absorpsi dengan baik karena jumlah hidrogen donor dan hidrogen reseptornya tidak lebih masing masing dari 5 dan 10 buah. Selain itu ketiga senyawa ini aman jika dipergunakan sebagai obat untuk mencegah bakteri menjadi resisten karena ketiga senyawa ini tidak bersifat beracun. Hal ini dapat dilihat dari jumlah nilai log P. Hasil dari nilai log P diartikan apabila senyawa ligan tersebut semakin hidrofobik. Jika senyawa semakin hidrofobik maka senyawa tersebut tidak bisa melewati membran *lipidbilayer* sehingga tertahan disana. Hal ini dapat menyebabkan senyawa ligan tersebut menjadi beracun untuk tubuh. dimana ketiga senyawa yang diujikan tersebut nilainya tidak melebihi dari 5.^{19,20} Dilihat dari hasil tersebut didapatkan bahwa ketiga senyawa tersebut dapat melewati proses farmakokinetik dan tidak bersifat beracun pada tubuh. Sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa senyawa senyawa utama dalam *Curcuma longa* tidak menghasilkan menimbulkan racun pada tubuh dan sesuai dengan prinsip *Lapinski's law of five*.^{19,20}

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Andrew Pangemanan didapatkan bahwa kunyit dapat menghambat pertumbuhan dari bakteri secara *in vitro* karena dapat merusak dinding sel dari bakteri sehingga dapat menghambat pertumbuhan dari bakteri.²²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cut Warnaini didapatkan bahwa senyawa aktif pada kunyit salah satunya adalah *Curcumin*. Memiliki fungsi sebagai antibakteri hal ini didapatkan karena *Curcumin* dapat menghambat proliferasi sel bakteri sehingga menghambat pertumbuhan dari bakteri.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Liang-Mei Li menghasilkan adanya interaksi antara senyawa ligan pada kunyit dengan bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap antibiotik penisilin. Hal ini didapatkan melalui uji secara *in silico* dan juga secara *in vitro*. Hasil yang ditemukan secara *in vitro* adalah terdapat adanya zona inhibisi pada bakteri tersebut dan hasil yang didapatkan adalah adanya interaksi yang dapat dibuktikan secara molekular dengan menggunakan *molekular docking*. Hal ini diakibatkan dari senyawa aktif pada kunyit menghambat enzim yang dihasilkan oleh bakteri, sehingga bakteri tersebut

tidak menjadi resisten. Selain itu senyawa yang ada di dalam kunyit juga membuat berkurangnya permeabilitas dari dinding sel bakteri sehingga bakteri menjadi lisis dan mati.²⁴

Simpulan

Hasil penambatan senyawa senyawa utama dari *curcuma longa* yaitu *curcumin*, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin* dapat dipergunakan sebagai kandidat obat pencegah terjadinya resistensi pada bakteri di ICU yaitu *Acinetobacter baumannii* karena ketiga senyawa ini dapat berikatan dengan protein target dan memiliki aktifitas energi yang rendah, ketiga senyawa ini juga memiliki nilai yang memenuhi dalam *Lapinski's law of five*. Sehingga ketiga senyawa ini dapat melewati proses farmakokinetik dalam tubuh dan juga tidak mengakibatkan racun pada tubuh

Konflik Kepentingan

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan pada penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua, keluarga dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung serta kepada Nugraha Sutadipura dan Yuli Susanti sebagai pembimbing.

Daftar Pustaka

1. Rosenthal VD. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) resources: INICC multidimensional approach and INICC surveillance online system. Am J Infect Control [Internet]. 2016;44(6):e81–90. [Diunduh tanggal 13 Februari 2020] Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.01.005>
2. Zinatul H, Azwar I. Pattern and antibiotics' sensitivity of bacteria potentially causing nosocomial infection at surgical wards, RSUDZA, Banda Aceh. J Kedokt Yars. 2012;20(3):158–66.
3. Fournier P, Richet H, Weinstein R. The Epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis. 2006;42(5):692–9.
4. RSUP DI, Tirtonegoro S, Mada UG. Pola kepekaan isolat klinik. :67–83.
5. Saharman Y, Karuniawati A, Sedono R, Aditiansih D, Sudarmono P, Goessens WHF. Endemic carbapenem nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex in intensive care units of the national referral hospital in Jakarta, Indonesia. Antimicrob Resist Infect Control. 2018;7(1):1–12.
6. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities.

7. Maragakis LL, Perl TM. Antimicrobial resistance: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008;46(8):1254–63.
8. Indonesia Institute Of Bioinformatics. Bioinformatics Training.
9. Julyantika P, Dewi N, Hartiati A, Mulyani S. Pengaruh umur panen dan tingkat maserasi terhadap kandungan kurkumin dan aktivitas antioksidan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*). 2016;4(3):105–15.
10. Teow SY, Liew K, Ali SA, Khoo ASB, Peh SC. Antibacterial action of *Curcumin* against *Staphylococcus aureus*: A Brief review. J Trop Med. 2016;2016.
11. Petti CA, Polage CR, Quinn TC, Ronald AR, Sande MA. Laboratory medicine in africa: a barrier to effective health care. Clin Infect Dis. 2006;42(3):377–82
12. Julyantika P, Dewi N, Hartiati A, Mulyani S. Pengaruh umur panen dan tingkat maserasi terhadap kandungan kurkumin dan aktivitas antioksidan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*). 2016;4(3):105–15.
13. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin an active component of turmeric (*Curcuma longa*) and its effects on health. 2017;8398.
14. Li S, Wang P. Chemical composition and Product quality control of turmeric (*Curcuma longa L.*). 2011
15. Skariyachan S, Manjunath M, Bachappanavar N. Screening of potential lead molecules against prioritised targets of multi-drug-resistant-*Acinetobacter baumannii*—insights from molecular docking, molecular dynamic simulations and *in vitro* assays. JBiomolStructDyn2019;37(5):1146–69.
16. Protein data bank [database on internet] Protein target [diunduh 28 september 2020] tersedia dari : <https://www.rcsb.org/>
17. Garrett M, Morris, Ruth H, Arthur JO, Using Autdock for Ligan-Reseptor Docking. 2008
18. Pubchem [database on the internet] Ligan *curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin* [diunduh 28 september 2020] tersedia dari : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
19. Pollastri MP. Overview on the rule of five. Curr Protoc Pharmacol. 2010;(Suppl. 49):1–8.
20. Leutz WN. Five laws for integrating medical and social services: lessons from the United States and the United Kingdom. 1999;77(1):77–110.
21. Supercomputing Facility for Bioinformatics and computational Biology browser [home page on the internet] lapinski's law of five [diunduh 17 desember 2020] tersedia dari : <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>
22. Pangemanan AF, Budiarmo F. Uji daya hambat ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas sp.* 2016;4(1).
23. Cut W. Pertumbuhan *T Bacillus* Uji efektivitas ekstrak kunyit sebagai antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri. 2013.
24. Liang-Mei Li, Jun Li, Xiu-Ying Zhang, 2016, Antimicrobial and molecular interaction studies on derivatives of *curcumin* against *Streptococcus pneumoniae* which caused pneumonia, Electronic Journal of Biotechnology, Volume 19, Pages 8-14,
25. Meng XY, Zhang, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. Current computer aided drug design. Curr Comput Aided Drug. (2011). 7(2) 146-157.