

# STUDI KOMPUTASI SENYAWA *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene* dengan METODE SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER pada APLIKASI GROMACS 2019

SITI NURLAELA KURNIA<sup>2</sup>, RUSWANTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya

<sup>2</sup>Prodi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

## ABSTRAK

Senyawa *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene* yang merupakan senyawa turunan sulfonamid yang di ujikan pada simulasi dinamika molekul menggunakan aplikasi gromacs 2019. Simulasi dinamika molekul merupakan simulasi penambatan dimana atom dan molekul di ijin berinteraksi dalam jangka waktu tertentu, sehingga senyawa *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene* di ujikan terhadap reseptor 4HIJ. Pengujian dilakukan selama 1 ns. kemudian dialanisis dalam bentuk grafik terhadap nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) dan nilai RMSF. dimana senyawa *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene* dilihat pada grafik RMSD stabil pada waktu 0,13 sampai 0,31 nano detik. Simulasi yang dilakukan selama 2 nano detik menimbulkan pergerakan ligan terhadap protein sehingga ligan berikatan dengan residu *tyr168, val228, leu268, dan gly305*.

**Kata kunci** : Sintesis, *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene*, dinamika molekul, sulfonamide.

## PENDAHULUAN

Usaha penemuan obat baru pada awal perkembangan obat umumnya bersifat coba-coba (trial and error) sehingga biaya pengembangan obat baru menjadi sangat mahal. Hal ini dapat dipahami mengingat bahwa dari 8.000 hingga 10.000 senyawa baru hasil sintesis atau berasal dari sumber alam, setelah melalui berbagai pengujian seperti uji fisika, uji kimia, uji aktivitas, uji toksisitas, uji farmakokinetik kemudian uji farmakodinamik, sampai uji secara klinik, kemungkinan hanya ada satu senyawa yang secara klinik dapat digunakan sebagai obat (Kemenkes RI, 2015).

Dimulai dari sintesis atau ekstraksi, pengujian farmakologi, evaluasi klinik dan persetujuan pendaftaran membutuhkan waktu lebih kurang selama 10 tahun. Hal ini disebabkan oleh ketatnya peraturan-peraturan obat baru yang mendapat izin untuk dipasarkan. Ini berarti bahwa agar perkembangan obat baru tetap layak secara ekonomi, perlu strategi pemikiran yang mendasar di dalam melakukan penelitian dengan sejumlah kecil senyawa terpilih, dan cara merancang senyawa yang baik (Riskesdas, 2007).

Masalah kurangnya pengembangan obat baru sudah mulai dapat diatasi yaitu dengan adanya teknik penemuan obat baru melalui studi komputasi, yang merupakan cabang kimia dengan menggunakan hasil kimia teori, lalu diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat dan perubahan dari molekul maupun dengan cara melakukan simulasi terhadap sistem-sistem yang besar (makromolekul seperti protein serta asam nukleat) dan sistem besar yang dapat mencakup kajian konformasi molekul serta perubahannya (misalnya, proses denaturasi protein), dan perubahan fase, serta memperkirakan sifat-sifat makroskopik (misalnya, kalor jenis) berdasarkan perilaku di tingkat atom dan molekul. Kimia teori dapat didefinisikan sebagai suatu deskripsi matematika untuk kimia, sedangkan kimia

komputasi biasa digunakan ketika metode matematika yang dikembangkan dengan cukup baik untuk dapat digunakan dalam program komputer. Metode kimia komputasi bisa memprediksi namun bukan berarti dapat digunakan secara langsung, dikarenakan sedikit sekali aspek kimia yang dapat dihitung secara tepat. Hampir semua aspek kimia dapat digambarkan di dalam skema komputasi kualitatif atau kuantitatif (Nugraha, 2015). Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan computer (Ruswanto, 2019; Ruswanto, 2018; Ruswanto, 2013; Ruswanto, 2015; Ruswanto, 2017).

senyawa turunan sulfonamida memungkinkan dikembangkan sebagai antikanker yang lebih berkhasiat, selektif, dan efek samping seminimal mungkin. Dalam upaya peningkatan efek biologis dari senyawa turunan tersebut, salah satunya dapat dilakukan dengan cara mengubah jenis substituen pada rantai samping (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka akan dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan sulfonamida menjadi senyawa *1,3-bis(methylsulfinyl)benzene*. Senyawa kemudian diuji dengan metode dinamika molecular).

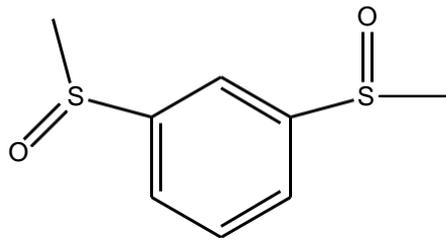
## METODOLOGI PENELITIAN

### Alat

Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa personal computer dengan spesifikasi Intel® Core™ i5-8400 CPU @ 2.80GHz, 8.00 GB of RAM 64-bit Operating System serta perangkat lunak yang digunakan seperti *GROMACS, MarvinSketch, MMV, VMD, Grace*.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam percobaan ini adalah senyawa Benzen, dengan bentuk rumus strukturnya seperti berikut:



**Gambar 1.** 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene

### Studi komputasi

Studi *In Silico* senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene terhadap reseptor kanker dilakukan dengan beberapa tahap.

### Preparasi Ligan (Senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene)

dibuat struktur 2 dimensinya dengan software *Gaussview* 5.0. Struktur yang dibuat kemudian dioptimasi geometri dengan metode DFT (*Density Functional Theory*), parameter yang digunakan yaitu B3LYP dan menggunakan basis 6-31G. File yang dihasilkan sebagai Sybyl Mol2 (.mol2).

### Analisis Reseptor

Reseptor dari hasil identifikasi sebelumnya dianalisis menggunakan program berbasis web yaitu PDBsum ([www.ebi.ac.uk/pdbsum/](http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/)). Kemudian masukkan kode PDB reseptornya, lalu akan muncul data profil dari reseptor tersebut.

### Dinamika Molekuler

Simulasi dinamika molekuler terhadap senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene hasil *docking* dilakukan dengan program *gromacs* 5.1.2. langkahh sebelum simulai yaitu dilakukan minimasi, ekuilibrasasi suhu dan tekanan pada sistem. Simulasi dinamika molekul dilakukan dalam 2000 piko detik dan dilakukan terhadap dua dua suhu.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Studi komputasi

### Preparasi Ligan (Senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene)

Ligan 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene yang digunakan pada proses *docking* dioptimasi geometri dengan metode DFT (*density Functional theory*). Metode DFT digunakan dengan parameter B3LYP dan Basis 6-31G.

### Identifikasi Reseptor

Identifikasi reseptor tuberkulosis yang berpotensi terhadap senyawa dilakukan dengan menggunakan program berbasis web-server yaitu *PharmMapper Server*.

**Tabel 1** Identifikasi Reseptor Target

PDB ID	Ligand	target name	Fit Score	Z'-Score
4HIJ	STU	Glycogen synthase kinase-3 beta		2.9480,469542

Dari hasil yang diperoleh dapat diamati pada reseptor 4HIJ dengan situs target yaitu Glycogen synthase kinase-3 beta yang berpartisipasi dalam transformasi neoplastik dan perkembangan tumor.

dilihat *fit score* dan *z'-score* yang merupakan nilai yang dihasilkan dari *fit score* molekul dan *score* matriks yang sebelumnya dihitung berdasarkan pustaka. Semakin positif nilai *z'-score* maka semakintinggi signifikansi dari reseptor target terhadap senyawa uji, sedangkan semakin negatif nilai *z'-score* menunjukkan bahwa reseptor target mungkin tidak cukup signifikan terhadap senyawa uji (Georgieva, 2014).

### Simulasi Dinamika

Dalam simulasi dinamika molekuler dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan informasi mengenai interaksi kompleks protein-ligand yang lebih jelas dalam keadaan fleksibel, karena pada proses *docking* protein tidak dalam keadaan fleksibel sehingga pergerakan protein tidak memungkinkan pergerakan protein untuk menyesuaikan konformasi yang diakibatkan ikatan dengan ligand.

Simulasi dinamika molekuler menggunakan program *GROMACS*, tahapan simulasi dinamika molekuler yaitu penyiapan topologi, penyiapan box dan solvasi, penambahan ion, minimasi energi, ekuilibrasasi, simulasi produksi, dan analisis.

File yang digunakan adalah file dalam format *Brookhaven PDB file* (.pdb) yang merupakan protein target dan ligand senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene dari hasil *docking* dengan energi dan pose terbaik. Penyiapan topologi protein menggunakan *pdb2gmx* dengan *force filed* AMBER 99B dan untuk ligand penyiapan topologi menggunakan *software* AMBER.

Selanjutnya pembuatan *box* yang merupakan topologi dan kordinat kompleks protein-ligand, *box* dikondisikan dengan adanya air sebagai pelarut agar mensimulasikan dengan keadaan nyata kondisi protein dalam tubuh. Jenis *box* yang digunakan adalah dodecahedron dan tipe air yang digunakan adalah *spc* (*Simple Protein Charge*). Dalam tahap ini dilakukan penambahan  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  untuk membuat system dalam keadaan netral dan menjaga konsentrasi fisiologis (M.J. Abraham, 2014)

Selanjutnya tahap minimisasi energi, tahap ini bertujuan untuk merelaksasi interaksi ikatan. Tahap ini menunjukan terjadinya penurunan

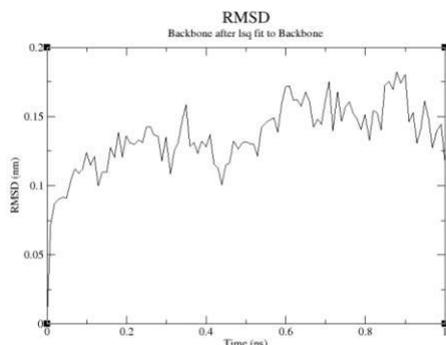
energi potensial dan menghasilkan konformasi yang lebih stabil.

Dilakukan minimasi energi bertujuan untuk menghindari bentrokan antar atom yang kemungkinan ada pada saat proses penambahan hidrogen atau pemutusan ikatan hidrogen pada fase pengisian air dalam *box*. Hal tersebut menyebabkan atom-atom di dalam protein terlalu dekat sehingga mungkin terjadi bentrokan atom.

Fluktuasi pada protein 4HIJ terjadi penurunan terjadi karena terjadinya penyesuaian diri dari kompleks protein-*ligand* dengan lingkungannya. Gambar grafik fluktuasi energi dilihat pada

Selanjutnya tahap ekualibrasi suhu, dilakukan untuk menstabilkan sistem sehingga keadaannya konstan sebelum dilakukannya proses produksi. (Andersen, 1980)

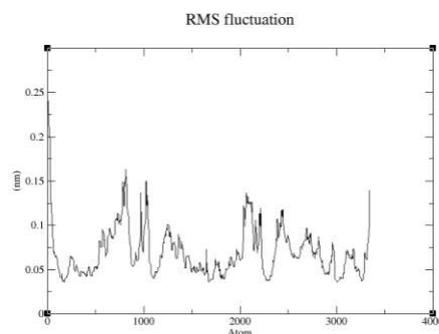
Pada reseptor 4HIJ, dimana peran dari ekualibrasi suhu ini memastikan bahwa kita memiliki suhu rata-rata yang stabil pada saat ekualibrasi dan telah mencapai target suhu. dilihat bahwa rata-rata fluktuasi lebih mendekati 300<sup>0</sup>K maka disimpulkan bahwa sistem mencapai target Selanjutnya dengan dilakukan ekualibrasi dan suhu sistem telah sesuai, maka siap dilakukan produksi. Proses produksi menghasilkan file .trr yang selanjutnya digunakan untuk analisis hasil simulasi dinamika molecular. analisa yang dilakukan yaitu analisa terhadap RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root mMean Squae Fluktuatif*), dan interaksi *ligand* dengan residu asam amino pada protein target.



Gambar 2. RMSD protein 4HIJ pada suhu 300<sup>0</sup>K

Peningkatan nilai RMSD menunjukkan bahwa struktur protein mulai terbuka dan *ligand* mulai mencari sisi ikatan atau kordinat yang sesuai pada protein tersebut, sedangkan nilai RMSD yang stabil menandakan bahwa konformasi maksimal protein terikat dengan *ligand* mulai tercapai sehingga protein mampu mempertahankan posisinya. Selain itu, adanya interaksi antar residu membuat protein cenderung mempertahankan strukturnya (Farkhani, 2012).

Simulasi dinamika molekul ini dilakukan dengan membandingkan dinamika internal protein dengan adanya *ligand* dan tanpa *ligand*. Untuk menganalisis dinamika sistem, dilihat dari fluktuasi sistem *versus* waktu simulasi. RMSD memainkan peran penting stabilitas protein (Elengoe *et al*, 2014). Pada simulasi protein dan *ligand*, terjadi peningkatan nilai RMSD diawal dan stabil pada waktu 0,13 sampai 0,31 ns. Peningkatan terjadi pada waktu 0,32 sampai simulasi selesai. Dari analisis RMSD simulasi protein dan RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Elengoe, *et al*, 2014). Fluktuasi pada simulasi teradi di sekitar 0,15 nm. RMSF pada protein tanpa *ligand* lebih tinggi fluktuasi pada residu residu *tyr168*, *val228*, *leu268*, dan *gly305*.



Gambar 3. RMSF protein 4HIJ

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene yang merupakan turunan senyawa tiourea mempunyai potensi sebagai antikanker terhadap kanker kandung kemih. Hal itu dibuktikan dengan hasil *docking* dengan program ArgusLab yang menunjukkan terdapat interaksi antara senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene dengan reseptor GTPase RAS dengan kode reseptor 4HIJ yang merupakan proto-onkogen sebagai gen RAS yang ditemukan pada kanker kandung kemih. Dari hasil dinamika molekul bahwa pada waktu Ins senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene berinteraksi dengan residu yang sesuai dengan aktif *site* reseptor.

## SARAN

Dari penelitian yang sudah dilakukan, penulis menyarankan untuk pengembangan lebih lanjut, dapat dilakukan modifikasi struktur senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl)benzene untuk mendapatkan aktivitas yang lebih baik sebagai kandidat antikanker. Perlu dilakukan uji toksisitas menggunakan aplikasi lain untuk mengetahui perbandingan dari parameter toksisitas lainnya. Perlu dilakukannya simulasi dinamika dengan waktu yang lebih lama untuk mengetahui data yang lebih akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

- [RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Akmal, Mutaroh, dkk., *Ensiklopedi Kesehatan*, Jogjakarta, Ar-Ruz Media, 2010.
- Alagarsamy V, Rajesh R, Ramaseshu M, Vijaykumar S, Ramaseshu K. V., and Duraianandakumar T., 2004, *Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activities of some novel 2-methylthio-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones*. *Bio Pharm Bull.* 27, 652-656.
- Arwansyah, 2014, *Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulator (Sarms) Pada Kanker Prostat*, Bogor, Institut Pertanian Bogor.
- Benigni, J.D., Minnis, R.L. (1965), *The Synthesis of 5,6-Dihydroxyindole and Some of Its Derivatives*, *J.Heterocycl.Chem*, hal 387–392.
- Chotimah, Baitin Khusnul (2014) *Bimbingan keagamaan Islami dalam mengatasi distress spiritual pasien kanker di RSUD & Holistik Sejahtera Bhakti Salatiga*. Undergraduate (S1) thesis, UIN Walisongo.
- Ditjen POM (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Farkhani A. 2012. *Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks  $\alpha$ -Glukosidase dengan Sulokrin*. [Skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- Fessenden, R. J., and Fessenden, J. S., 2005. *Kimia Organik*. Jilid II, Edisi Ketiga. Jakarta : Erlangga.
- Georgieva M, Zlatkov B., Zlatkov A. 2014. *Applying Phrammapper Server As Tool For Drug Target Identification For Some Diphenylmethylpiperazine Amides*. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*.
- Gunasekaran, dkk., 1996. *Disallowed Ramachandran conformations of amino acid residues in protein structures*, *pubmed*, 264(1):191-8.
- Gysin, S., Megan S., Amy Y., dan Frank M., 2011, *Theurapeutic Strategies for Targeting Ras Protein*, *Pubmed*, 2(3): 359–372.
- Harahap, 2008. *Simulasi Dan Visualisasi Dinamika Molekul Dengan Model Potensial Lennard Jones*. Medan, Universitas Sumatera Utara.
- Jusuf, A.A., 2008. *Apek Genetik Kanker*. Jakarta, Universitas Indonesia.
- Kachhadia V. V., Patel M. R., and Joshi H. S., 2004., *Heterocyclic system containing S/N regioselective nukleophilic competition: facile synthesis, antitubercular and antimicrobial activity of thiohydantoins and iminothiazolidinones containing the benzo[b]thiophene moiety*. *J Serb Chem Soc.* 70, 2, 153-161.
- Kakizoe, T., 2003, *Chemoprevention of Cancer Focusing on Cinical Trial*, *Nationa Cancer Center, Jpn.J.Clin.Oncol.*, 33(9): 421-442
- Kossakowski J., and Struga M, *Synthesis of thiourea derivates of 1H-Isoindol-1,3(2H)-dione as potential antiviral agents*, *Ann Univ Mariae Curie-Sklodowska Lublin-Polonia.* 2006; 111, 186-191.
- M.A.Nakisah, J. W. Tan, and Y.Mohd Shukri, 2011, *Anti-Cancer Activities of Several Synthetic Carbonylthiourea Compounds on MCF-7 Cells*, *UMTAS, Malaysia*.
- Martinez M, Bruce NJ, Romanowska J, Kokh DB, Ozboyaci M, Yu X, Öztürk MA, Richter S, Wade RC. *SDA7: A Modular and Parallel Implementation of the Simulation of Diffusional Association Software*. *J. Comput. Chem.* (2015) 36, 1631-1645.
- M.J. Abraham, D. van der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, and the GROMACS development team, 2014, *GROMACS User Manual version 5.0.4*, [www.gromacs.org](http://www.gromacs.org) [Diakses tanggal 22 maret 2017]
- Mulja, M. dan Suharman, 1995, “Analisis Instrumental”, ed.1, Airlangga University Press, Surabaya.
- National Cancer Institute, 2009, *Breast Cancer*, <http://cancerweb.nci.ac.uk/cancemet/100013.html>, [Diakses tanggal 22 maret 2016].
- Nugraha, A., Ruswanto, Lilis T., 2015. *Sintesis Senyawa 1-(4-Heptilbenzoil-3-Metiltiourea) Dan Uji Sitotoksitas Terhadap Sel T47d Sebagai Kandidat*

- Antikanker*, Sekolah Tinggi Kesehatan Bakti Tunas Husada.
- Pamungkas, G. and I Gusti Made Sanjaya, 2013. *Kajian Teoritis Untuk Menentukan Celah Energi Porfirin Terkonjugasi Logam Kalsium Menggunakan Teori Fungsional Kerapatan (DFT)*, UNESA Journal of Chemistry Vol. 2, No. 1.
- Pebriana R.B, A.F Romadhon, A Yunanto. 2008. *Docking Kurkumin dan Senyawa Analognya pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya Sebagai Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRMSs)*. *PHARMACON*. 9 (1). Hal: 14 – 20.
- Pubchem. 2016, 4-metyl benzoyl chlorid,, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/36388#section=Top> , [diakses pada 12 maret 2017].
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Stop Kanker*. Jakarta: Departemen Kesehatan.
- R. Sjamsuhidajat. Jong, W. 2005. *Buku Ajar Ilmu Bedah* . Edisi 2. Jakarta : EGC.
- Rask K, dkk, 2003, Wnt-Signalling Pathway In Ovarian Epithelial Tumours: Increased Expression Of Beta-Catenin And GSK3 bet, *pubmeb*, 89(7):1298-304
- Ruswanto, 2013, Desain Dan Pemodelan Molekul Turunan 1,3-Dibenzoil Tiourea Sebagai Inhibitor Chk1 Secara In Silico, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, vol 9, hal 14-21.
- Ruswanto, 2014, Synthesis And In Vitro Cytotoxicity Of 1-Benzoyl-3-Methyl Thiourea Derivatives, *Procedia Chemistry* 17 (2015 ) 157 – 161.
- Ruswanto, 2015, Sintesis Senyawa 1-(4-Hephtilbenzoil-3-Metiltiourea) Dan Uji Sitotoksitas Terhadap Sel T47d Sebagai Kandidat Antikanker, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, vol 14, hal 143-153.
- Ruswanto, Siswandono, Richa M, Tita N dan Tresna L., 2017, Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction, *J. Pharm. Sci & Res.*, Vol. 9(5), pp. 680-684.
- Ruswanto, Mardhiaha, Mardianingrum, R., and Novitriani, K., 2015. Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-(Pyridin-4-Yl) Carbonyl Benzohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis, *Chimica et Natura Acta* 3(2), 54-61.
- Ruswanto, Taufik H. (2013). Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 9, 14-21.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., and Lestari, T. , 2018, Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV, . *J. Kim. Val. 4*, 57–66.
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Nofianti, T., and Rahayuningsih, N. , 2017, Synthesis and Molecular Docking of Isonicotinohydrazide Derivatives as Anti-tuberculosis Candidates, *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, Vol. 15(3): 367-371, DOI: <https://doi.org/10.11113/mjfas.v15n3.1030>.
- Sastrohamidjo, Hardjono dan Harmo Dwi Pranowo. 2009. *Sintesis Senyawa Organik*. Jakarta: Erlangga.
- Siswandono dan Soekardjo, B., (2000). *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.

- Soenardi, Tuti & Susirah Soetardjo. 2001.  
*Hidangan Sehat untuk Penderita kanker.*  
Jakarta, Gramedia Pustaka Utama.
- Sunaryati, Septi Shinta, *14 Penyakit Paling Sering  
Menyerang dan Mematikan*, Jogjakarta:  
Flash Books, 2011.
- Supratman, U. 2010, *Elusidasi Struktur Senyawa  
Organik*, Bandung, Penerbit Widya  
Padjajaran.
- Suzana, Budiati T, dan Ekowati J., 2004., *Sintesis  
senyawa benzoiltiourea dan uji aktivitas  
sebagai penekan saraf pusat pada mencit (Mus  
musculus)*. Laporan Penelitian. Surabaya,  
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.