

Studi In Silico Senyawa 1,3-Dibenzoil Tiourea Terhadap Beberapa Reseptor Antikanker

In-Silico Study of 1,3-Dibenzoyl Thiourea Compounds Against Several Anticancer Receptors

Mutia Ambar Permatasari, Ruswanto Ruswanto

Departement Chemical, Faculty of Pharmacy, STIKes Bakti Tunas Husada, Cilolohan, Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat.

*Corresponding author email: mutia.ambarpermatasari@gmail.com

Received 18-11-2021

Accepted 25-11-2021

Available online 30-12-2021

ABSTRAK

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. WHO menyebutkan kanker menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Obat-obat kanker diketahui memiliki banyak efek samping yang ditimbulkan, maka perlu adanya penemuan dan pengembangan obat baru yang lebih efektif dengan efek samping rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi hasil interaksi senyawa turunan tiourea yaitu 1,3-dibenzoil tiourea terhadap beberapa reseptor kanker. Studi interaksi dilakukan secara in silico dengan software AutoDock Vina dan divisualisasi dengan Discovery Studio. Hasil menunjukkan bahwa senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea memiliki interaksi yang lebih baik dengan reseptor kanker lambung (3CF9) dan kanker paru (2ITO) daripada dengan reseptor kanker lainnya. Nilai binding affinity senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan reseptor kanker lambung sebesar -7,44 Kkal/mol dan dengan reseptor kanker paru sebesar -8,00 Kkal/mol.

Kata kunci: Kanker, 1,3-dibenzoil tiourea, In silico

ABSTRACT

Cancer is a disease characterized by uncontrolled cell growth. WHO says cancer is one of the leading causes of death worldwide. Cancer drugs are known to have many side effects, so there is a need for the discovery and development of new drugs that are more effective with low side effects. This study aims to determine the potential interaction of thiourea-derived compounds, namely 1,3-dibenzoyl thiourea, against several cancer receptors. The interaction study was carried out in silico with AutoDock Vina software and visualized with Discovery Studio. The results showed that 1,3-Dibenzoyl thiourea compounds had a better interaction with gastric cancer receptors (3CF9) and lung cancer (2ITO) compared to other cancer receptors. The binding affinity value of 1,3-Dibenzoyl thiourea compound with gastric cancer receptors is -7.44 Kcal/mol and with lung cancer receptors is -8.00 Kcal/mol.

Key words: Cancer, 1,3-dibenzoyl thiourea, In silico

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel abnormal yang bisa berkembang tanpa terkendali dan memiliki kemampuan untuk menyerang dan berpindah antar sel dan jaringan tubuh. Menurut WHO (*World Health Organization*) penyakit kanker menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia (Pangribo, 2019).

Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa sampai dengan tahun 2018 jumlah kasus dan kematian akibat kanker sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018. Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2030 hingga lebih dari 13,1 juta (Pangribo, 2019).

Kanker menjadi salah satu penyakit yang pengobatannya masih dikembangkan saat ini. Satu metode pengobatan kanker yang umum digunakan adalah kemoterapi, yaitu dengan menggunakan obat-obat antikanker untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Namun metode ini umumnya dapat menyebabkan beberapa efek samping yang berakibat pada pembelahan sel normal sehingga cara ini memiliki keterbatasan pada penggunaan dosis (Effendi & Anggun, 2019)

Efek samping yang dapat terjadi diantaranya diare, rambut rontok, mual dan muntah, sesak nafas, mulut kering, kehilangan nafsu makan dan kelelahan, hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih berkurang (Setiawan, 2015). Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian

dan pengembangan obat untuk memperoleh obat anti kanker baru yang lebih aktif, selektif dan efek samping rendah.

Teknik pengembangan obat yang saat ini banyak digunakan adalah teknik docking yang menggunakan perangkat lunak berbasis komputer (Purnomo, 2013). Suatu senyawa yang banyak diteliti dan disintesis adalah turunan tiourea. Karena beberapa senyawa turunan tiourea memiliki aktivitas farmakologis yang poten sebagai antikanker (Prajana, 2009) (Nakisah & Y, 2011)

Senyawa tiourea memiliki aktivitas antikanker melalui inhibisi Chk1. Penambahan gugus benzoil thiourea dapat meningkatnya aktivitas suatu senyawa. Salah satu senyawa turunan tiourea yaitu 1,3-dibenzoil tiourea. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas antikanker melalui inhibisi Chk1 (Ruswanto, 2015).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis akan melakukan molecular docking senyawa 1,3-dibenzoil tiourea terhadap beberapa reseptor kanker secara *in silico*.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Notebook ASUS dengan spesifikasi AMD Ryzen 3 3200U @2.60-3.50 GHz, 1 MB Cache, RAM 4 GB DDR4, 1 TB HDD, AMD Radeon Vega 3 Graphics.

Perangkat lunak yang digunakan berupa Marvin Sketch 5.2, Paket Autodock Tools (*The Scripps Research Institute*), Discovery Studio Visualizer 2020 (*Dessault Systemes BIOVIA*), Autodock

Vina (*The Scripps Research Institute*) dan MMV (Molegro Molecular Viewer).

Bahan

Beberapa reseptor kanker yang digunakan didownload dari Protein Data Bank (PDB) yang dikeluarkan oleh Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RSCB) dengan alamat web <http://www.rscb.org/pdb/> dan struktur senyawa 1,3-dibenzoil tiourea.

Preparasi ligan (senyawa 1,3-dibenzoil tiourea)

Ligan digambar dengan menggunakan software Marvin Sketch 5.2 lalu dioptimasi geometri. Setelah itu dilakukan preparasi dan diubah file ligan menjadi file pdbqt menggunakan program AutoDock Tools (Wardani et al., 2012).

Preparasi Protein (Reseptor-reseptor kanker)

Reseptor kanker diantaranya reseptor kanker kulit (2VCJ), kanker payudara (5W9D), reseptor kanker paru-paru (2ITO) dan reseptor kanker lambung (3CF9) di download dari Protein Data Bank (PDB). Setelah itu menggunakan program AutoDock Tools dilakukan preparasi, penghapusan ligan alami dan perubahan file protein menjadi file pdbqt. Tahap ini dilakukan pada semua reseptor kanker (Wardani et al., 2012).

Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)

Pengamatan dilakukan pada ligan yang digunakan dengan memperhatikan aturan obat yang baik (Lipinski's Rule of

Five) yaitu meliputi berat molekul <500 g/mol, lipofilitas <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, refractory molar antara 40 – 130 (Mardianingrum et al., 2021).

Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas

Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas dilakukan menggunakan program pkCSM diakses di <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/> (Mardianingrum et al., 2021).

Persiapan Parameter Grid

Penentuan Grid box dilakukan menggunakan program AutoDock Tools dengan mengatur ukuran grid box dan center grid box (Wardani et al., 2012).

Validasi Docking

Program validasi dilakukan dengan cara dengan men-docking-kan (*redocking*) *native ligand* pada protein yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya. Kemudian dilihat parameter validasi metode yaitu *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Jika nilai RMSDnya lebih kecil atau sama dengan 2 Å artinya Metode *docking* dikatakan baik. Namun jika diperoleh lebih besar dari 2 Å, metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Ruswanto et al., 2018).

Docking dengan AutoDock Vina

Reseptor dan ligan yang telah dilakukan preparasi, selanjutnya dilakukan docking menggunakan AutoDock vina dengan bantuan command prompt dan notepad (Wardani et al., 2012).

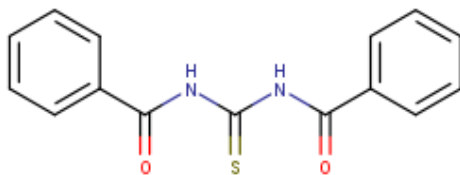
Analisis Hasil Docking

Hasil docking divisualisasi dengan cara drag reseptor dan out ligan 1 pada Discovery studio visualisai kemudian dianalisis hasilnya dalam bentuk 2D dan 3D (Mohtar et al., 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Ligan

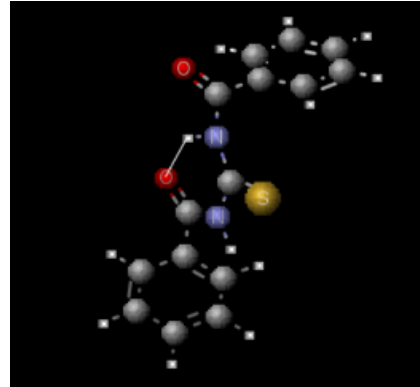
Senyawa yang digunakan yaitu 1,3-Dibenzoil tiourea digambarkan struktur dua dimensinya secara manual menggunakan *software MarvinSketch*.



Gambar 1. Struktur 2D senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea

Selanjutnya untuk mendapatkan struktur atau senyawa yang sesuai dengan pH darah, struktur yang terbentuk dilakukan optimasi dan protonasi sehingga ada pada pH 7,4 dengan metode *Major Microspecies*. Selanjutnya untuk mendapatkan struktur yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor atau protein target dilakukan *conformation search*. Penentuan konformasi ini menggunakan metode *conformers* dan diperoleh 10

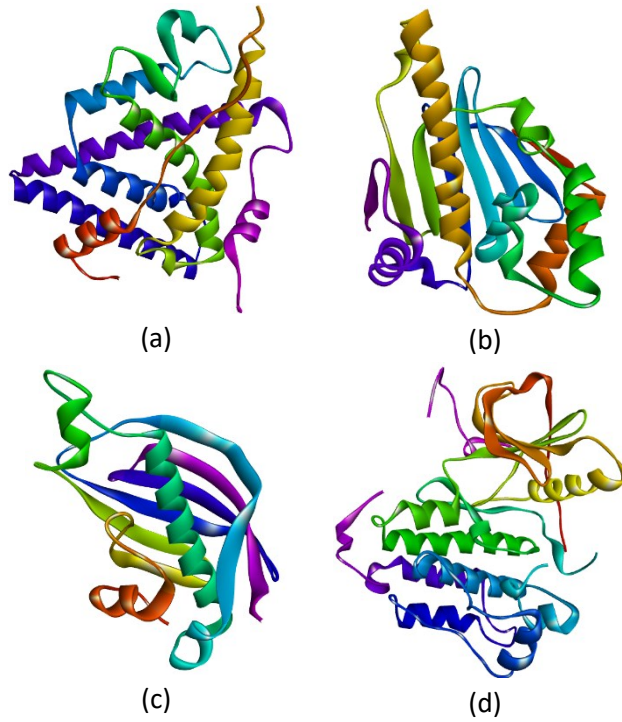
konformasi ligan. Dari 10 konformasi ligan tersebut dipilih 1 konformasi ligan dengan energi terkecil yaitu -3,8 Kkal/mol dapat dilihat pada Gambar 2.



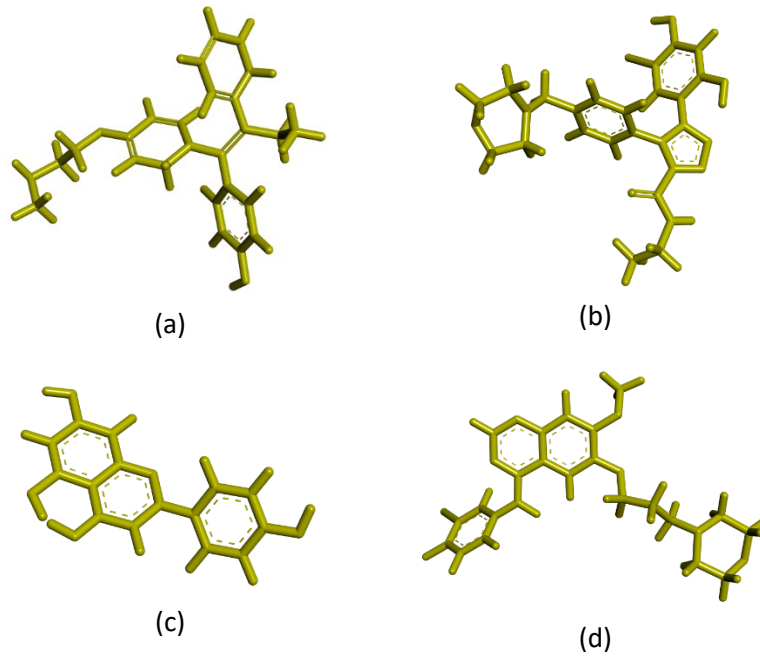
Gambar 2. 1,3-Dibenzoil tiourea Hasil Konformasi.

Preparasi Protein

Protein dipreparasi dengan memisahkan protein dengan *native ligand*-nya sehingga diperoleh struktur protein tanpa *native ligand* dan struktur *native ligand* yang terpisah. Pemisahan protein dengan *native ligand* bertujuan untuk menyediakan *pocket* sebagai tempat senyawa uji berikatan dengan protein. Dalam penelitian ini digunakan 4 protein yang indikasikan sebagai target reseptor untuk kanker, sehingga terdapat 4 struktur protein tanpa native ligan dan 4 struktur native ligan dapat dilihat di Gambar 3 dan Gambar 4.



Gambar 3. Visualisasi Reseptor Setelah Dipisah (a) Kanker payudara (b) Kanker kulit (c) Kanker lambung (d) Kanker paru



Gambar 4. Visualisasi Ligan Setelah Dipisah (a) Kanker payudara (b) Kanker kulit (c) Kanker lambung (d) Kanker paru

Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)

Ligan yang digunakan yaitu senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea selanjutnya dianalisis

menggunakan Drug scan untuk memprediksi sifat fisikokimianya. Terdapat 5 parameter yang digunakan yaitu berat molekul <500 g/mol, donor hydrogen <5, akseptor hydrogen <10,

lipofilitas <5 dan refraksi molar 40-130. Berdasarkan hasil analisis, hanya parameter donor hydrogen saja yang tidak memenuhi aturan Lipinski's Rule of Five dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji aturan Lipinski's Rule of Five

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP/Lipofilitas	Refraksi Molar
	<500 g/mol	< 5	< 10	< 5	40 – 130
1,3-Dibenzoil tiourea	312	5	6	-0.053101	77.145782

Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas

Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dilakukan analisis aspek farmakokinetika beserta toksisitasnya menggunakan pkCSM. Dari hasil analisis, senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea memenuhi parameter Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan

Toksisitas senyawa. Dengan demikian dari hasil tersebut senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dapat dijadikan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai kandidat antikanker. Hasil uji farmakokinetik (ADMET) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Profil Farmakokinetik

Nama Senyawa	Parameter				
	Absorpsi	Distribusi	Metabolisme	Ekskresi	Toksisitas
	CaCO ₂ (Log cm/s)	BBB (LogBB)	CYP2D6/ CYP3A4 inhibitor (Yes/No)	Renal OCT2 substrate (Yes/No)	Hepatotoxicity (Yes?No)
1,3-Dibenzoil tiourea	1.341	0.143	No	No	No

Validasi Metode

Validasi metode *molecular docking* dilakukan menggunakan aplikasi

Autodock Tools dengan menambatkan ulang (*redocking*) *native ligand* protein dengan protein yang sudah dipreparasi.

Parameter validasi metode adalah nilai RMSD. RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* dengan protein setelah *didocking-*

kan terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya (Nauli, 2014). Nilai RMSD yang diperoleh pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Validasi Docking

Kode PDB	Grid Box			RMSD (Å)	Energi Ikatan (ΔG)
	X	Y	Z		
5W9D	17,202	25,728	-17,351	0,807	-13,39 Kkal/mol
2VCJ	33,105	8,244	26,057	1,277	-8,71 Kkal/mol
3CF9	17,038	16,754	-11,919	3,832	-6,16 Kkal/mol
2ITO	-48,508	-0,753	-21,855	2,161	-7,59 Kkal/mol

Analisis Hasil Docking

Binding affinity merupakan parameter docking dengan menggunakan AutoDock Vina. Semakin kecil nilai binding Affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula

sebaliknya semakin besar nilai binding Affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah. Nilai binding affinity dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai Binding Affinity Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dan Ligan Alami

Reseptor Kanker	Binding Affinity senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea (Kkal/mol)	Binding Affinity Ligan Alami (Kkal/mol)
Kanker Payudara (5W9D)	-7,69	-13,39
Kanker Kulit (2VCJ)	-8,26	-8,71
Kanker Lambung (3CF9)	-7,44	-6,16
Kanker Paru (2ITO)	-8,00	-7,57

Dari tabel diatas, diperoleh nilai binding affinity senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea lebih kecil dibandingkan dengan ligan aslinya pada reseptor kanker lambung dan kanker paru. Sedangkan yang

berikatan dengan reseptor lainnya tidak memenuhi syarat karena mempunyai nilai binding affinity lebih besar dari ligan alaminya.

Tabel 5. Perbandingan Nilai Binding Affinity Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan Obat Kanker Lambung Di Pasaran

Ligan	Binding Affinity (Kkal/mol)
1,3-Dibenzoil tiourea	-7,44
Epirubicin	-6,38
5-fluorourasil	-5,36

Tabel diatas membandingkan nilai binding affinity senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan nilai binding affinity hasil docking obat pembanding yang beredar di pasaran. Obat pembanding yang digunakan untuk kanker lambung yaitu epirubicin dan 5-fluoroasil. Berdasarkan hasil docking diperoleh nilai binding affinity senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea lebih kecil dibandingkan obat kanker lambung yang berada di pasaran. Hal ini menandakan bahwa senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea mempunyai interaksi yang lebih baik terhadap reseptor kanker lambung dan berpotensi dapat


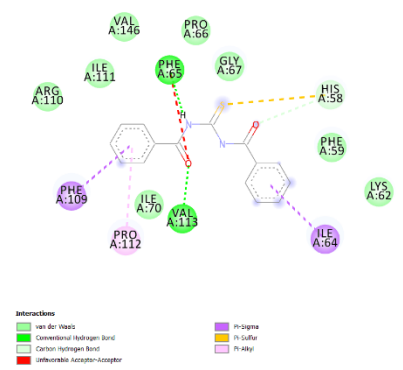
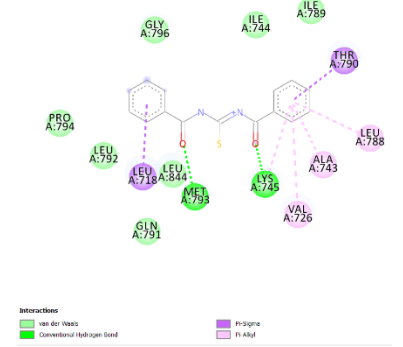
digunakan untuk calon obat kanker lambung.

Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan software *Discovery Studio*. Visualisasi dilakukan terhadap semua ligan senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea yang telah didocking dengan beberapa reseptor kanker. Berdasarkan visualisasi kompleks ligan-protein maka akan terlihat interaksi antara gugus fungsi ligan dengan residu asam amino pada reseptor. Hasil interaksi antara ligan dnegan residu asam amino dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel. 6 Hasil Interaksi Antara Ligan dengan Residu Asam Amino

Reseptor Kanker	Jumlah Ikatan Hidrogen	Kontak Residu Asam Amino	Interaksi
Kanker Payudara (5W9D)	1	MET-A:343, MET-A:388, MET-A:421, LEU-A:346, LEU-A:349, LEU-A:384, LEU-A:387, LEU-A:391, LEU-A:428, LEU-A:525, PHE-A:404, ALA-A:350, ILE-A:424, GLU-A:419, THR-A:347, GLY-A:420, GLY-A:521, HIS-A:524	

<p>Kanker Kulit (2VCJ)</p>	<p>3</p>	<p>ASP-A:54, ASP-A:93, LYS-A:58, ILE-A:91, ILE-A:96, THR-A:152, THR-A:184, MET-A:98, VAL-A:186, SER-A:53, LEU-A:48, LEU-A:107, ASN-A:51, GLY-A:97, ALA-A:55</p>	
<p>Kanker Lambung (3CF9)</p>	<p>2</p>	<p>ARG-A:110, ILE-A:64, ILE-A:70, ILE-A:111, VAL-A:146, VAL-A:113, PHE-A:59, PHE-A:65, PHE-A:109, PRO-A:66, PRO-A:112, GLY-A:67, HIS-A:58, LYS-A:62,</p>	
<p>Kanker Paru (2ITO)</p>	<p>2</p>	<p>LEU-A:718, LEU-A:788, LEU-A:792, LEU-A:844, ILE-A:744, ILE-A:789, THR-A:790, ALA-A:743, VAL-A:726, LYS-A:745, MET-A:793, GLN-A:791,</p>	

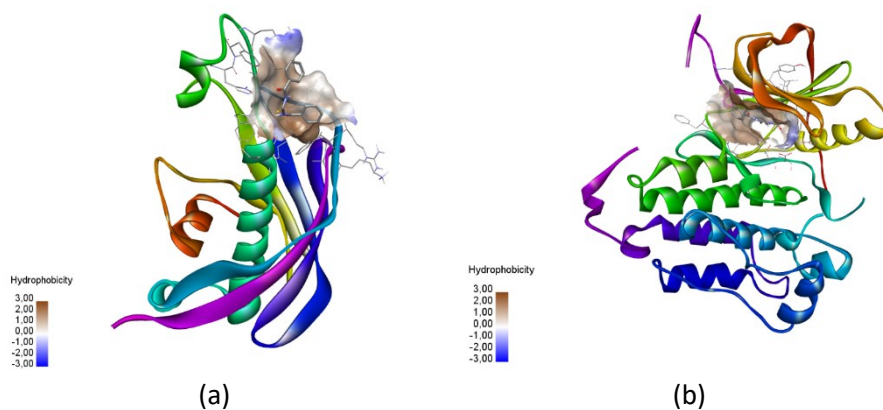
		PRO-A:794, GLY-A:796	
--	--	-------------------------	--

Dilihat dari tabel diatas terdapat interaksi antara senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan residu-residu asam amino melalui ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif seperti O, N, F dimana ikatan hidrogen ini dapat mempengaruhi sifat fisika kimia suatu senyawa. Senyawa yang memiliki interaksi baik dilihat dari nilai binding affinity yaitu pada reseptor kanker lambung dan kanker paru.

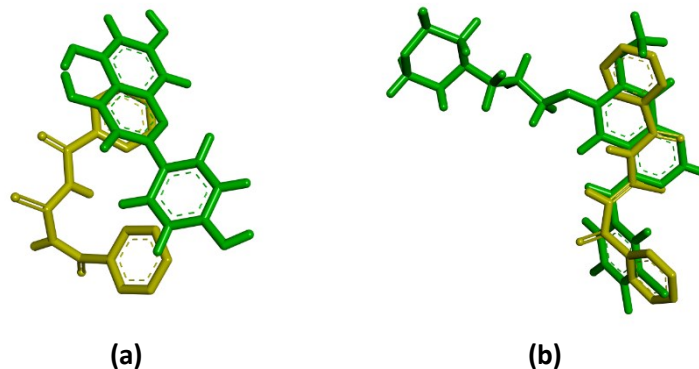
Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea yang berinteraksi dengan reseptor kanker lambung membentuk 2 ikatan hydrogen yaitu antara atom H pada amida dari

senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan Phe 65, dan atom O dari senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan Phe 65 dan Val 113. Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea yang berinteraksi dengan reseptor kanker paru membentuk 2 ikatan hydrogen yaitu atom O dari senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan Met 793 dan Lys 745.

Selain dari ikatan hidrogen, beberapa jenis interaksi lain yang turut berkontribusi terhadap pengikatan senyawa alami pada reseptor salah satunya yaitu kontak dengan bagian hidrofobik. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa dari ketiga tabel tersebut hampir semua residu asam amino dari ligan yang digunakan bekerja pada sisi aktif dari reseptor kanker.



Gambar 5. Visualisasi 3D Hasil Docking Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan (a) Reseptor Kanker Lambung (3CF9) (b) Reseptor Kanker Paru (2ITO)



Gambar 6. Perbandingan Ligan Sebelum (warna hijau) dan Sesudah (warna kuning) Docking Senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea pada (a) Reseptor Kanker Lambung (3CF9) (b) Reseptor Kanker Paru (2ITO)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil docking secara in silico diketahui terjadi interaksi antara senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan beberapa reseptor kanker. Interaksi yang paling baik yaitu interaksi antara senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan reseptor kanker lambung (2IOK) dengan nilai binding affinity -7,44 dan senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea dengan reseptor kanker paru (2IOT) dengan nilai binding affinity -8,00. Sehingga senyawa 1,3-Dibenzoil tiourea berpotensi sebagai calon obat kanker lambung dan kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Effendi, J. A. J., & Anggun, N. (2019). STUDI EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT KEMOTERAPI PASIEN KANKER PAYUDARA (Carcinoma Mammae) DI RSUD KRATON PEKALONGAN. *Pena Medika Jurnal Kesehatan*, 9(2), 48. <https://doi.org/10.31941/pmjk.v9i2.968>
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.20961/alchেমy.17.1.43979.83-95>
- Mohtar, K., Rumondor, E. M., Datu, O. S., & Tallei, T. (2021). IN SILICO STUDY OF CLOVE (*Syzygium aromaticum* L.) EUGENOL COMPOUNDS ON ER- α , ER- β AND HER-2 RECEPTORS IN BREAST CANCER STUDI IN SILICO SENYAWA EUGENOL CENGKEH (*Syzygium aromaticum* L.) TERHADAP RESEPTOR ER- α , ER- β DAN HER-2 PADA KANKE. 10.
- Nauli, T. (2014). Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* Dengan Docking Ligan. In *Jurnal Kimia Terapan Indonesia* (Vol. 16, Issue 2, pp. 94–100). <https://doi.org/10.14203/jkti.v16i2.14>
- Pangribowo, S. (2019). Beban Kanker di

Indonesia. *Pusat Data Dan Informasi Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*, 1–16.

Prajanata. (2009). *UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK 3,4-DIKLOROBENZOILTIOUREA DENGAN METODE BRINE SHIRMP LETHALITY TEST (BST)*. 3–5.

Ruswanto, R. (2015). Desain Dan Pemodelan Molekul Turunan 1,3-Dibenzoil Tiourea Sebagai Inhibitor Chk1 Secara in Silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 9(1), 14.
<https://doi.org/10.36465/jkbth.v9i1.89>

Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236.
<https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>

Setiawan, D. (2015). the Effect of Chemotherapy in Cancer Patient To Anxiety. *Jurnal Majority*, 4(4), 94–99.
<http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/587>

Wardani, F., Matematika, F., Ilmu, D. A. N., Alam, P., & Kimia, P. S. (2012). *UNIVERSITAS INDONESIA Studi Derivat Ribavirin dan GTP Sebagai Inhibitor Untuk NS5 Metiltransferase Virus Dengue Studi Derivat Ribavirin dan GTP*

Sebagai Inhibitor Untuk NS5 Metiltransferase Virus Dengue.