

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktifitas dan Doking Molekular Senyawa *Meso-Tetraphenylporphyrin* dan *Meso-Tetraphenylchlorin* sebagai Fotosensitizer untuk Terapi Fotodinamik

*Asmiyenti Djaliasrin Djalil¹, Nurul Fadilah Deni Saputri¹, Suparman¹, Alwani Hamad²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto,
Jl Raya Dukuwaluh PO BOX 202, Purwokerto 53182

²Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Muhammadiyah Purwokerto,
Jl Raya Dukuwaluh PO BOX 202, Purwokerto 53182

*Email: asmiyenti@yahoo.com

ABSTRAK

Terapi fotodinamik (*Photodynamic Therapy/PDT*) merupakan metode alternatif pengobatan kanker yang selektif. Terapi ini memerlukan fotosensitizer yang diberi penyinaran dalam lingkungan oksigen sehingga dihasilkan oksigen singlet yang mampu menghancurkan sel kanker dan merusak jaringan. *Meso-tetraphenylchlorin* (MTPP) dan *meso-tetraphenylporphyrin* (MTPC) adalah fotosensitizer yang memiliki struktur molekul yang mirip, hanya berbeda kejenuhan pada satu cincin pirolnya. MTPP adalah tetrapirrol makrosiklik dengan cincin pirol tidak tereduksi sedangkan struktur MTPC tereduksi pada salah satu cincin pirolnya. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi hubungan antara struktur tetrapirrol makrosiklik terhadap aktivitasnya secara *in silico*. Analisis hubungan kuantitatif-struktur aktifitas (HKSA) menggunakan serangkaian senyawa turunan porfirin dilakukan untuk memperoleh persamaan yang secara statistik memiliki kemampuan korelatif dan prediktif. Perangkat lunak *Molecular Operating Environment* (MOE) digunakan untuk melakukan analisis HKSA. Doking molekul dilakukan terhadap *human serum albumine* (HSA) dan *peripheral benzodiazepine receptor* (PBR) untuk memperoleh energi doking yang berhubungan dengan energi afinitas antara ligan dan reseptor. Simulasi doking dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak AutoDock. Hasil menunjukkan bahwa MTPC memiliki energi doking terhadap HSA dan PBR yang paling baik. Analisis HKSA yang diperoleh menunjukkan bahwa MTPC lebih potensial sebagai fotosensitizer yang ditunjukkan dengan nilai IC₅₀ yang lebih kecil.

Kata kunci: doking molekul, fotosensitizer, HKSA, MTPC, MTPP, PDT

ABSTRACT

Photodynamic Therapy (PDT) is an alternative cancer treatment method that can exert a selective cytotoxic activity toward malignant cells. PDT requires a sensitizing agents and light energy, which, in the presence of oxygen, leads to the generation of singlet molecular oxygen in cell. Singlet oxygen molecules are able to kill or inhibit growth of cancer cells. Meso-tetraphenylchlorin (MTPC), a photosensitizer, is similar to meso-tetraphenylporphyrin (MTPP) but the structure has one reduced pyrrole ring. The present study aimed to develop an in silico prediction model that considers PDT activity. The Quantitative-Structure Activity Relationship (QSAR) analysis using a series of porphyrin derivatives was carried out to build a statistically significant model possessing a good correlative and predictive capability for photosensitizer in PDT. Molecular Operating Environment (MOE) software was used to performed the QSAR analysis. Docking molecule of MTPP and MTPC on human serum albumine (HSA) and peripheral benzodiazepine receptor (PBR) had been done to test the docking energy associated with binding affinity between ligand and receptor. Docking simulation was performed by AutoDock software. The results showed that MTPC had the best docking energy to HSA and PBR. Furthermore, the QSAR analysis showed that MTPC had lower IC₅₀ value compare with MTPP. Based on QSAR and molecular docking analysis, MTPC exhibit better photosensitizer as compare with MTPP.

Keywords: *molecular docking, photosensitizers, QSAR, MTPC, MTPP, PDT.*

I. PENDAHULUAN

Tetrapirrol makrosiklik diketahui aktif sebagai obat (fotosensitizer) untuk pengobatan penyakit kanker secara PDT (Maiya, 2000). Golongan senyawa ini memiliki struktur dasar 4 cincin pirol yang dihubungkan melalui karbon metin pada posisi α cincin pirol (Battersby, 2000).

PDT adalah pengobatan yang menggunakan obat nontoksik (fotosensitizer) yang secara farmakologi, aktif hanya setelah terpapar cahaya. Reaksi PDT menghasilkan oksigen singlet ($^1\text{O}_2$) dan *reactive oxygen species* (ROS) yang

secara selektif menghancurkan sel tumor (Li *et al.*, 2012).

Fotosensitizer berbasis tetrapirrol makrosiklik dengan cincin pirol tidak tereduksi (porfirin) memiliki kelemahan dalam hal kedalaman penetrasi cahaya. Hal ini menyebabkan fotosensitizer hanya efektif untuk kanker yang terdapat pada permukaan jaringan (Bonnett, 2000).

Salah satu senyawa yang memiliki struktur dasar tetrapirrol makrosiklik dengan 1 cincin pirol tereduksi, yaitu feoforbid *a*, diketahui lebih efektif menghancurkan sel kanker dibandingkan

dengan protoporfirin IX yang memiliki struktur dasar tetrapirrol makrosiklik tidak tereduksi (Djalil *et al.*, 2012a). Namun kedua struktur senyawa tersebut bukan merupakan deret homolog. Selain itu, Djalil *et al.*, (2012b) telah memprediksi secara *in silico* senyawa feoforbid *a* dan bakteriofeoforbid *a* (merupakan senyawa tetrapirrol makrosiklik dengan berturut-turut 1 dan 2 cincin pirol tereduksi). Hasil menunjukkan bahwa feoforbid *a* memiliki *dark toxicity* yang lebih besar dibandingkan dengan bakteriofeoforbid *a*.

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi hubungan antara reduksi cincin pirol pada 2 senyawa homolog (MTPP dan MTPC) dengan efektivitasnya sebagai fotosensitizer dalam PDT secara *in silico*. Efektivitas tersebut dapat dilihat dari aspek farmakokinetik maupun farmakodinamik. Secara *in silico*, farmakokinetik paling umum diperkirakan menggunakan pendekatan hubungan HKSA yang didasarkan pada sifat-sifat fisikokimia senyawa. Sedangkan farmakodinamik fotosensitizer dapat diketahui dari interaksinya dengan reseptor dengan teknik doking molekular.

II. METODE PENELITIAN

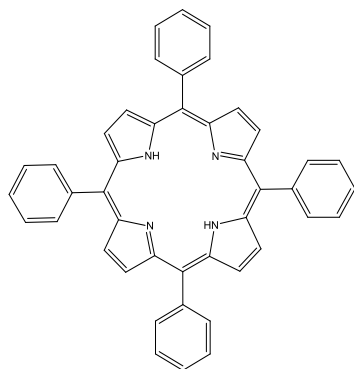
Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental berbasis komputasi

kimia dengan menggunakan perangkat komputer. Analisis HKSA menggunakan *Molecular Operating Environment* (MOE) sedangkan doking molekular menggunakan AutoDockTools 1.5.6. Selain itu, perangkat lain yang digunakan adalah Gaussian 03W, GaussView, IBM SPSS Statistics21, ChemDraw Ultra 7.0 (ChemOffice), Discovery studio 3.1 client, dan Python 2.5. Sedangkan data yang digunakan adalah struktur MTPP, MTPC, 16 senyawa *training set* (Banfi *et al.*, 2006), protoporphyrin IX, protein HSA (kode id 1N5U) dan PBR (kode 2MGY), yang diperoleh dari RCSB (Wardell *et al.*, 2002). Struktur yang digunakan ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2.

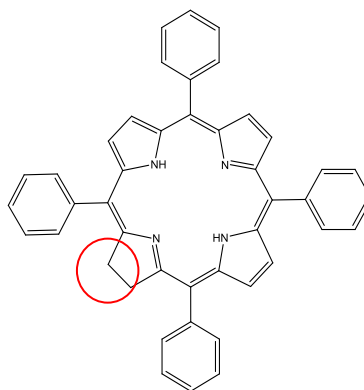
Validasi silang *Leave One Out* (LOO) dengan parameter q^2 dilakukan untuk validasi pada analisis HKSA. Nilai q^2 yang memenuhi syarat adalah $q^2 \geq 0,5$. Model HKSA yang dipilih adalah model dengan nilai q^2 yang tertinggi. Kemampuan prediksi dievaluasi berdasarkan pada *prediction error sum of squares* (PRESS) dan dihitung dengan persamaan berikut:

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_y (y_{\text{pred}} - y_{\text{observed}})^2}{\sum_y (y_{\text{observed}} - y_{\text{mean}})^2}$$

$$\text{PRESS} = \sum_y (y_{\text{predicted}} - y_{\text{observed}})^2$$

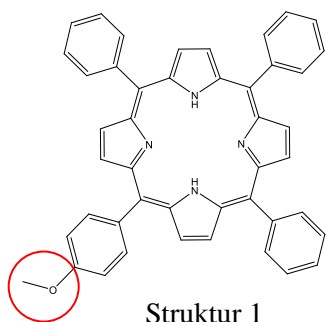


MTPP

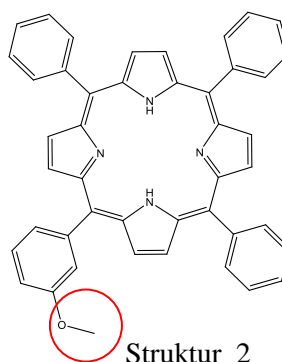


MTPC

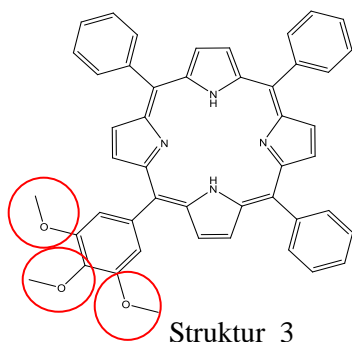
Gambar 1. Struktur senyawa MTPP dan MTPC. MTPC mengalami reduksi ikatan rangkap pada salah satu cincin pirol (dilingkari merah).



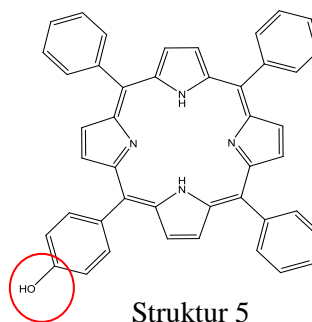
Struktur 1



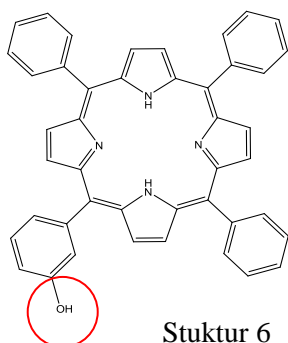
Struktur 2



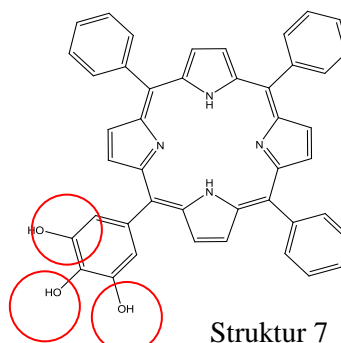
Struktur 3



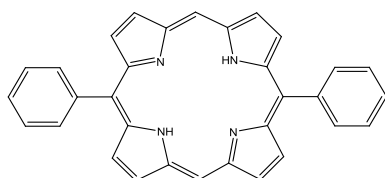
Struktur 5



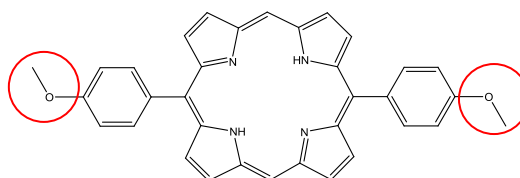
Struktur 6



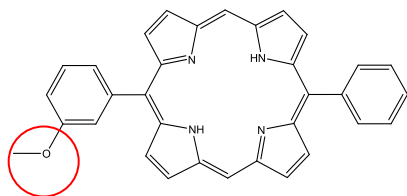
Struktur 7



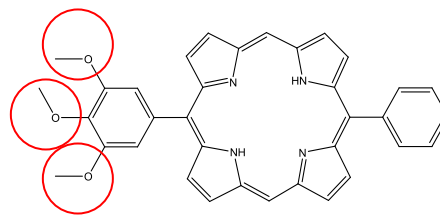
Struktur 8



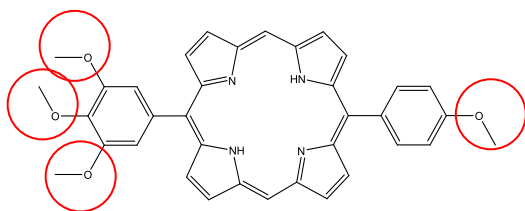
Struktur 9



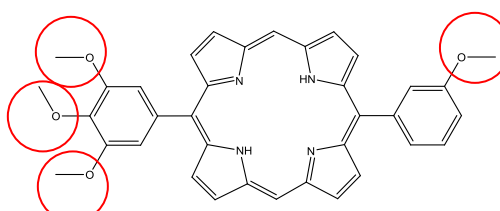
Struktur 13



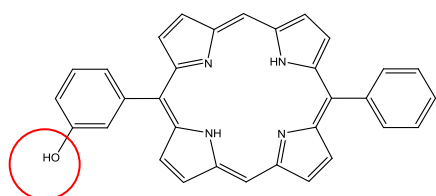
Struktur 14



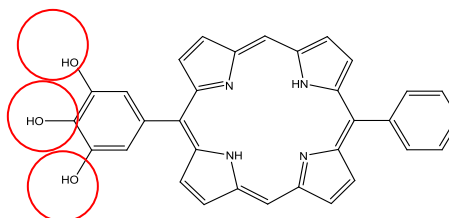
Struktur 15



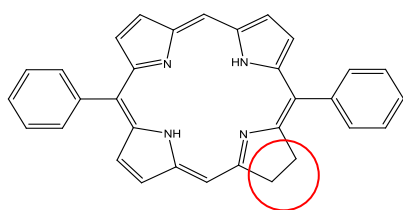
Struktur 16



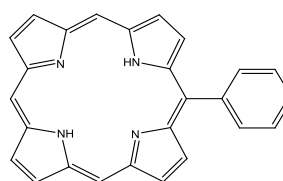
Struktur 19



Struktur 20



Struktur 21



Struktur 22

Gambar 2. Daftar 16 struktur senyawa antikanker sebagai *training set* (Banfi *et al.*, 2006). Berbagai modifikasi gugus fungsi pada senyawa tetrapirrol makrosiklik (dilingkari merah).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HKSA

Data analisis HKSA didasarkan

pada aktivitas serangkaian senyawa porfirin dan klorin yang telah diuji oleh Banfi *et al.* (2004) dan telah digunakan

untuk memprediksi aktivitas senyawa 5,10,15,20-tetraaril- dan 5,15-diarilporfirin (Banfi *et al.*, 2006). Dari 24 senyawa tersebut, hanya 16 senyawa *training set* yang digunakan untuk membangun persamaan HKSA yang tervalidasi karena keterbatasan optimasi molekulnya.

Struktur dioptimasi menggunakan metode Hartree Fock (HF) pada aplikasi GaussView dan Gaussian 03W. Aplikasi MOE digunakan untuk mencari hubungan struktur-aktivitas senyawa dengan

menggunakan serangkaian deskriptor. Deskriptor yang digunakan yaitu globularitas (glob), koefisien partisi (LogP), logaritma kelarutan (LogS), energi elektrostatik (E_ele), volume van der Waals (vol), refraktivitas molar (Mr), dan luas permukaan hidrofobik (ASA_H). Parameter-parameter tersebut merujuk pada Yulianto (2014) dan Aman *et al.* (2014). Nilai deskriptor dari *training set* dan sampel ditunjukkan pada Tabel I dan II.

Tabel I. Hasil perhitungan deskriptor dari *training set* dan nilai log IC₅₀

No. identitas senyawa	ASA_H	E_ele	glob	logP	logS	mr	vol	log IC ₅₀
1	942,436	26,202	1,71E-03	10,956	-11,691	19,926	642	2,9512
2	931,622	25,132	1,87E-03	10,993	-11,691	19,926	642,625	1,9991
3	102,780	23,978	2,96E-03	10,441	-11,792	21,269	692,875	2,8504
5	917,599	23,632	1,47E-03	10,692	-11,279	19,419	623,25	2,1615
6	918,181	22,500	1,49E-03	10,729	-11,279	19,419	621,375	2,3362
7	947,959	23,821	2,10E-03	10,146	-10,555	19,746	630,5	1,5478
8	699,529	23,992	2,34E-03	5,645	-8,113	14,210	457,5	0,4200
9	784,079	19,416	2,88E-03	5,557	-8,214	15,575	508,25	1,4376
13	742,043	20,123	2,77E-03	5,638	-8,164	14,907	482	0,4669
14	812,887	24,699	3,94E-03	5,086	-8,264	16,240	534,75	0,6314
15	867,612	17,424	3,56E-03	5,042	-8,315	16,890	563,25	0,9557
16	867,255	15,613	3,64E-03	5,079	-8,315	16,890	562,25	0,9643
19	715,241	17,827	2,691E-03	5,374	-7,751	14,401	463,75	-0,2924
20	741,889	19,311	3,151E-03	4,791	-7,028	14,716	476,25	0,6964
21	707,808	13,817	3,421E-03	6,411	-7,377	14,313	462,5	0,1790
22	613,053	18,422	6,400E-03	3,955	-5,415	11,846	379,625	0,0899

Ket: No. identitas senyawa menurut Banfi *et al.* (2006).

Tabel II. Hasil perhitungan deskriptor dari sampel

Sampel	ASA_H	E_ele	glob	logP(o/w)	logS	mr	vol
MTPP	903,266	23,824	0,003	10,532	-10,899	19,279	624,625
MTPC	903,225	28,579	0,001	11,000	-11,641	19,222	612,750

Hasil perhitungan deskriptor dari *training set* selanjutnya digunakan dalam analisis statistik secara regresi multilinear menggunakan IBM SPSS Statistics21. Variabel terikat atau *dependent variable* (Y) yang digunakan yaitu data eksperimen

aktivitas antikanker (Log IC₅₀) sedangkan deskriptor sebagai variabel bebas atau *independent variable* (X). Hasil perhitungan SPSS menghasilkan 6 model kombinasi deskriptor yang ditunjukkan pada Tabel III.

Tabel III. Hasil *output* SPSS yang menunjukkan kombinasi nilai deskriptor

Model	const	ASA_H	E_ele	glob	log p	logs	mr	vol
1	- 3,267	0,055	0,128	-174,467	1,052	0,053	-4,775	0,054
2	- 3,424	0,056	0,124	-157,246	1,025	-	-4,673	0,051
3	- 4,045	0,041	0,102	-	0,826	-	-3,488	0,041
4	- 5,344	0,04	0,085	-	0,609	-	-1,95	-
5	- 4,219	0,005	0,032	-	0,127	-	-	-
6	- 3,775	0,005	-	-	0,155	-	-	-

Model persamaan tersebut memiliki nilai koefisien korelasi (r), koefisien regresi (r square), kriteria Fischer (F) dan q^2 yang berbeda-beda yang ditunjukkan pada Tabel IV. Model terpilih memiliki $r \geq 0,7$. Semakin tinggi nilainya maka semakin baik (Aman dan Tjahjono, 2013). Keenam model memenuhi syarat $r \geq 0,7$, namun demikian model persamaan 1 memiliki nilai r tertinggi sehingga model 1 memiliki hubungan yang

paling baik antara data percobaan dengan data hasil perhitungan. Selain itu, 1 memenuhi persyaratan nilai F , model yang memenuhi syarat adalah model dengan $F_{hitung} / F_{tabel} > 1$ (Siswandono dan Soekarjo, 2000). Uji validitas yang dilakukan dengan metode validasi silang *Leave One Out* (LOO) dengan parameter q^2 menunjukkan bahwa Nilai q^2 memenuhi syarat ($q^2 \geq 0,5$).

Tabel IV. Kombinasi deskriptor dengan nilai r , r^2 , F dan q^2

No	Prediktor	R	R square	$\frac{F_{hitung}}{F_{tabel}}$	q^2
1	ASA_H, E_ele, glob, logP, logS, mr, vol	0,951	0,905	3,094	0,521
2	ASA_H, E_ele, glob, logP, mr, vol	0,951	0,904	4,211	0,738
3	ASA_H, E_ele, logP, mr, vol	0,947	0,897	5,214	0,712
4	ASA_H, E_ele, logP, mr	0,940	0,883	6,532	0,871
5	ASA_H, E_ele, logP	0,923	0,852	6,894	0,705
6	ASA_H, logP	0,919	0,844	9,570	0,767

Dari perhitungan didapatkan model persamaan linear berganda yang menunjukkan persamaan HKSA terbaik yaitu: $\text{Log IC}_{50} = -3,267 + 0,055 (\text{ASA_H}) + 0,128 (\text{E_ele}) - 174,467 (\text{glob}) + 1,052 (\text{logP}) + 0,053 (\text{logS}) - 4,775 (\text{mr}) + 0,054 (\text{vol})$. Pada persamaan linier tersebut, variabel yang memiliki nilai positif akan menurunkan aktivitas fotosensitizer, sedangkan variabel yang memiliki nilai negatif akan meningkatkan aktivitas fotosensitizer. Studi HKSA menunjukkan bahwa nilai $\text{IC}_{50} \text{ MTPC} = 11,776 \text{ ng/mL}$ sedangkan $\text{MTPP} = 138,038 \text{ ng/mL}$.

B. Doking Molekular

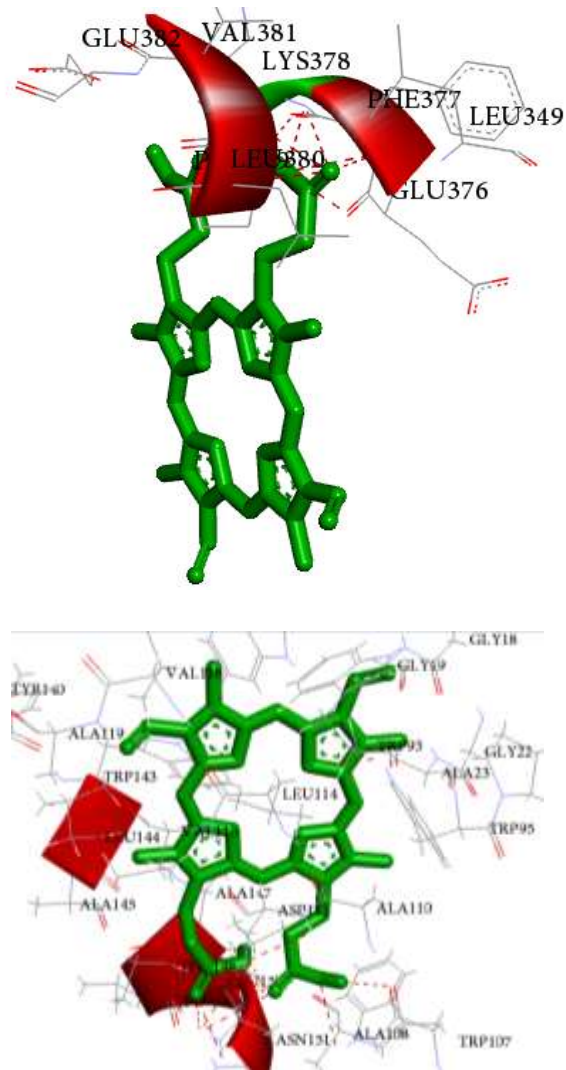
Kajian interaksi ligan dengan reseptor target dapat dilakukan dengan pendekatan doking molekul secara komputasi. Analisis doking molekul ini menggunakan protein HSA dan PBR. HSA merupakan protein yang paling banyak berperan dalam transportasi, distribusi dan metabolisme ligan endogen dan eksogen seperti asam lemak, metabolit dan obat-obatan. Oleh sebab itu, ikatan antara obat dengan HSA menjadi sangat penting untuk menjamin transpor obat dalam darah dan mencapai jaringan target (An *et al.*, 2009). Studi doking juga dilakukan terhadap PBR. PBR merupakan sisi pengikatan alami antara mitokondrial dengan porfirin alami seperti protoporfirin IX dan heme

(Bombalska dan Graczyk, 2009a; 2009b). Berdasarkan pertimbangan lokasi PBR dan afinitasnya terhadap porfirin, dapat diasumsikan bahwa PBR berpengaruh terhadap efek akhir dari pengobatan kanker secara PDT, dengan kata lain PBR merupakan salah satu target terlokalisasinya fotosensitizer dalam sel kanker.

Validasi doking dilakukan ke molekul protoporfirin IX. Parameter yang dinilai adalah RMSD (*root mean square deviation*), yaitu ukuran jarak rata-rata antara atom (biasanya *backbone* atom) dari protein yang didockingkan. RMSD yang didapatkan dari validasi doking telah memenuhi syarat baik pada HSA maupun PBR karena nilainya $< 2 \text{ \AA}$ seperti ditunjukkan pada Tabel V. Ikatan hidrogen antara protoporfirin IX dengan HSA yaitu pada asam amino phe377, lys378, dan leu380 sedangkan dengan PBR yaitu pada asam amino ala147, asn151, asp111, trp95, trp107, dan trp143 seperti ditunjukkan pada Gambar 3.

Tabel V. Hasil validasi doking protoporfirin IX dengan HSA dan PBR

Parameter	HSA	PBR
ΔG (kkal/mol)	+103,00	+3113,75
RMSD rata-rata	1,7 \AA	1,59 \AA



Gambar 3. Visualisasi hasil docking protoporfirin IX dengan reseptor HSA (kiri) dan PBR (kanan). Ikatan hidrogen (garis putus-putus warna merah) terbentuk antara PPIX dengan HSA yaitu pada asam amino PHE377, LYS378, dan LEU380, sedangkan pada PBR yaitu ALA147, ASN151, ASP111, TRP95, TRP107, dan TRP143.

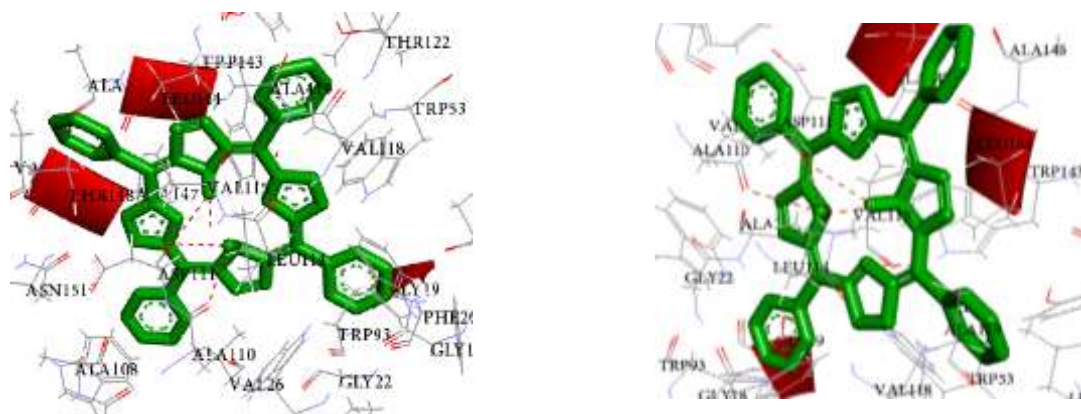
Hasil doking reseptor HSA dan PBR dengan ligan MTPP dan MTPC menunjukkan terjadinya interaksi dengan *binding pocket* dari reseptor tersebut. Hal ini dapat dibuktikan dengan melihat adanya interaksi senyawa uji yang ditandai dengan adanya ikatan hidrogen dengan salah satu residu asam amino yang terdapat pada *binding pocket*. Interaksi tersebut dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5.

Interaksi antara MTPP dan MTPC

dengan HSA ditandai dengan adanya ikatan pada asam amino leu380 yang selaras dengan hasil validasi dengan protoporfirin IX, sehingga asam amino leu380 diduga merupakan sisi pengikatan yang aktif. Begitu pula pada PBR, 2 asam amino yaitu asp111 dan trp143 selaras dengan hasil validasi sehingga kedua asam amino tersebut diduga merupakan sisi pengikatan yang antara fotosensitizer dengan PBR.



Gambar 4. Visualisasi hasil doking HSA-MTPP (kiri) dan HSA-MTPC (kanan) terdapat ikatan hidrogen (garis putus-putus warna merah) pada asam amino LEU380.



Gambar 5. Visualisasi hasil doking PBR-MTPP dan PBR-MTPC terdapat ikatan hidrogen (garis putus-putus warna merah) pada asam amino ASP111 dan TRP143.

Interaksi antara HSA dengan MTPC memiliki energi ikatan yang lebih kecil yaitu sebesar +123473,23 kkal/mol dibandingkan dengan interaksinya dengan MTPP (+123678,98 kkal/mol). Begitu pula doking dengan PBR, MTPC memiliki energi ikatan yang lebih kecil sebesar +78280,73 kkal/mol dibandingkan dengan

interaksinya dengan MTPP (+80702,24 kkal/mol). Hasil ini menunjukkan bahwa MTPC merupakan ikatan yang paling kuat dan paling stabil baik dengan HSA maupun PBR. RMSD yang didapatkan juga telah memenuhi syarat baik pada sampel MTPC maupun MTPP karena nilainya $< 2 \text{ \AA}$ seperti pada Tabel VI.

Tabel VI. Perbandingan hasil doking HSA antara MTPP, MTPC, dengan HSA dan PBR

Senyawa	ΔG (Kkal/mol)	Asam amino	RMSD (\AA)
HSA			
MTPP	123678,98	ala110, asp111, val115, trp143	0,811
MTPC	123473,23	ala110, asp111, val115, trp143	0,774
PBR			
MTPP	80702,24	leu380	0,53
MTPC	78280,73	leu380	0,54

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan yang didapat berdasarkan penelitian yang dilakukan adalah:

1. MTPC memiliki potensi antikanker yang lebih baik dibandingkan dengan MTPP berdasarkan hasil analisis HKSA yang menunjukkan bahwa prediksi nilai IC_{50} MTPC dan MTPP berturut-turut sebesar 11,776 ng/mL dan 138,038 ng/mL.
2. Hasil doking molekul pada HSA menunjukkan bahwa MTPC memiliki ikatan yang lebih baik daripada MTPP dengan nilai ΔG sebesar +123473,23

kkal/mol, demikian juga dengan PBR (+78280,73 kkal/mol). Interaksi MTPP dan MTPC dengan HSA ditandai dengan adanya interaksi ikatan hidrogen pada asam amino leu380. Sedangkan interaksi dengan PBR ditandai dengan ikatan hidrogen pada asam amino asp111 dan trp143.

DAFTAR PUSTAKA

- Aman, L.O, Tjahjono, D.H. 2013. Docking Molekular Senyawa Turunan 2-Aminothieno [2,3-D] Pyrimidine sebagai Inhibitor Hsp90. *Laporan hibah pekerti*. Gorontalo, Universitas Negeri Gorontalo.
- Aman, L. O., Abdulkadir, W., Rambat, J. G., Tjahjono, D. H. 2014. QSAR

- Study of Quinazoline Derivatives as Inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase (EGFR-TK). *Prosiding. 3rd International Conference on Computation for Science and Technology*. Bali, 23-25 September 2014. France: Atlantis Press. Hal. 114-119.
- An, W., Jiao, Y., Dong, C., Yang, C., Inoue, Y., Shuang, S. 2009. Spectroscopic and Molecular Modeling of the Binding of Meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl) porphyrin to Human Serum Albumin. *Dyes and Pigments*. 81:1-9.
- Banfi, S., Caruso, E., Caprioli, S., Mazzagatti, L., Canti, G., Ravizza, R., Gariboldi, M., Monti, E. 2004. Photodynamic Effects of Porphyrin and Chlorin Photosensitizers in Human Colon Adenocarcinoma Cells. *Bioorg Med Chem*. 12(18):4853-60.
- Banfi, S., Caruso, E., Buccafurni L., Murano, R., Monti, E., Gariboldi, M., Papa, E., dan Gramatica, P. 2006. Comparison Between 5,10,15,20-Tetraaryl- and 5,15-Diarylporphyrins as Photosensitizers: Synthesis, Photodynamic Activity, and Quantitative Structure-Activity Relationship Modeling. *J. Med. Chem.* 49: 3293-3304.
- Battersby, A. R. 2000. Tetrapyrroles: The Pigments of Life. *Nat. Prod. Rep.* 17:507-526.
- Bombalska, A. dan Graczyk, A., 2009a. Interactions of peripheral-type benzodiazepine receptor with diamino acid derivatives of protoporphyrin IX. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 94:138-142.
- Bonnett, R. 2000. *Chemical Aspect of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Publishers, London, 15 - 270.
- Djalil, A. D., Nurulita, N. A., Limantara, L., Ibrahim, S. dan Tjahjono, D.H. 2012a. Biological Evaluations of Protoporphyrin IX, Pheophorbide a, and its 1-Hydroxyethyl Derivatives for Application in Photodynamic Therapy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3):741-746.
- Djalil, A. D., Kartasasmita, R. A., Ibrahim, S. dan Tjahjono, D.H.. 2012b. Toxicity Prediction of Photosensitizers Bearing Carboxylic Acid Groups by ECOSAR and Toxtree, *Journal of Pharmacology and Toxicology* 7(5):219-230.
- Li, W., Ma, Q., dan Wu, E. 2012. Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Int J Photoenergy*. 1-9.
- Maiya, B. G. 2000. Photodynamic Therapy (PDT): 2. Old and New Photosensitizers. *Resonance*. 5:15 - 29.
- Siswandono, Soekarjo, B. 2000. *Kimia Medisinal Volume 1*, Surabaya, Airlangga University Press. Hlm 121, 272-276.
- Wardell, M., Wang, Z., Ho, J. X., Robert, J. Ruker, F., Ruble, J. dan Carter, D. C. 2002. The Atomic Structure of Human Methemalbumin at 1.9 Å. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 291:813-819.
- Yulianto, T. 2014. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Bakteriofeoforbida. *Skripsi*. Purwokerto, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.