

# STUDI *IN SILICO* SENYAWA TURUNAN FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR HISTAMIN N-METILTRANSFERASE SEBAGAI ANTIALERGI

## IN SILICO STUDY OF FLAVONOID DERIVATIVES ON N-METHYLTRANSFERASE HISTAMINE RECEPTOR AS ANTI-ALLERGIC

Willa Aryanti<sup>1</sup>, Mitha Anggitha<sup>2</sup>, Mita Putri Dianti<sup>3</sup>, Ruswanto<sup>4</sup>

Prodi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Jl. Cilolohan No. 36  
Kota Tasikmalaya 46115  
*Department of Pharmacy, Bakti Tunas Husada of Health Science College, Tasikmalaya  
Jl. Cilolohan No. 36 Kota Tasikmalaya 46115,*

email: mithaanggitha91@gmail.com

Received 20-12-2021 Accepted 20-12-2021 Available online 20-12-2021

### ABSTRAK

Alergi merupakan kelainan atau kronis yang paling umum. Gejala alergi dapat ditanggulangi dengan antihistamin. Antihistamin bekerja mengkontraksi otot polos. Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang digunakan sebagai antialergi seperti Baikalein dan Nobiletin. Tujuan dilakukannya studi *in silico* terhadap reseptor histamin N-Methyltransferase dengan kode pdb 1jqd yang terkompleks dengan ciproheptadin, diharapkan dari pengujian *in silico* ini mendapatkan senyawa yang lebih berpotensi. Hasil *screening* dan proses simulasi penambatan molekul serta dinamika molekular menunjukkan bahwa senyawa nobiletin dan baikalein dapat berikatan dan mempunyai interaksi yang stabil terhadap reseptor histamin N-Methyltransferase (antialergi) untuk hasilnya yaitu nobiletin dengan nilai *binding energy* -8,16 dan baikalein dengan *binding energy* -6,57.

**Kata kunci:** Antialergi, Baikalein, Nobiletin, In Silico, Histamin N-Metiltransferase

### ABSTRACT

*Allergies are the most common or chronic disorders. Allergy symptoms can be treated with antihistamines. Antihistamines work by contracting smooth muscle. Flavonoids are secondary metabolites that are used as anti-allergies such as Baikalein and Nobiletin. The purpose of conducting an in silico study of the histamine N-Methyltransferase receptor with code pdb 1jqd complexed with ciproheptadine, is expected from this in silico test to obtain compounds that have more potential. The results of the screening and molecular anchoring simulation process as well as molecular dynamics show that nobiletin and Baikalein compounds can bind and have a stable interaction with the histamine N-Methyltransferase receptor (antiallergic) for the results, namely nobiletin with a binding energy value of -8.16 and baikalein with binding energy - 6.57.*

**Key words:** Anti-allergic, Baikalein, Nobiletin, In Silico, Histamine N-Methyltransferas

## Pendahuluan

Alergi merupakan kelainan atau kronis yang paling umum. Dalam prevalensi penyakit ini meningkat sehingga menyebabkan terjadinya penambahan beban biaya pada perawatan kesehatan (Mustain, 2017). Di seluruh dunia diperkirakan lebih dari 20% menderita penyakit yang diperantarai dengan IgE, misalnya rinokonjungtivitis, anafilaksis, asma, dan eksema atau dermatitis atopik (Arief, 2020). Menurut *World Allergy Organization* (WAO) sekitar satu dari lima orang yang menderita jenis penyakit alergi misalnya, asma, eksim, rhinitis alergi, konjungtivitis, alergi obat, reaksi alergi berat lainnya, dan alergi makanan Menurut *World Allergy Organization* (WAO) sekitar satu dari lima orang yang menderita jenis penyakit alergi misalnya, asma, eksim, rhinitis alergi, konjungtivitis, alergi obat, reaksi alergi berat lainnya, dan alergi makanan (Hendra, 2020).

Reaksi alergi melibatkan antibodi, limfosit dan sel-sel lainnya yang merupakan komponen dalam sistem imun yang berfungsi sebagai pelindung yang normal pada sistem kekebalan. Reaksi hipersensitivitas dibagi menjadi empat tipe yaitu IgE (reaksi langsung), IgG dan IgM (Hikmah & Dewanti, 2010).

Salah satu kelas obat yang digunakan dalam pengobatan alergi adalah antihistamin. Zat-zat yang dapat memblokir reseptor histamine dengan cara mengurangi dan menghalangi efek dari histamin merupakan pengertian dari antihistamin. Efek histamin pada pembuluh darah, otot polos dan bronkus

dapat dihambat oleh antihistamin H<sub>1</sub>. Manfaat yang lain dari antihistamin H<sub>1</sub> yaitu mengobati reaksi hipersensitivitas atau pelepasan histamin endogen berlebihan (Lisni *et al.*, 2020).

Antihistamin pada awalnya hanya dikenal satu tipe, tetapi pada tahun 1972 setelah ditemukannya jenis reseptor khusus yang disebut dengan reseptor H<sub>2</sub>. Maka reseptor histamine secara farmakologis dapat dibagi menjadi 2 tipe, yaitu reseptor H<sub>1</sub> dan H<sub>2</sub>. Mekanisme kerja dari antihistamin yaitu mengkontraksi otot polos misalnya pada usus dan bronkus, vasodilator atau pembuluh darah direlaksasi (Rahardja, 2010).

Gejala alergi dapat ditanggulangi dengan menggunakan golongan antihistamin ini, seperti gatal-gatal pada mata dan bersin. Obat yang bekerja pada reseptor antihistamin H<sub>1</sub> seperti karbinoksamin, hidroksizin, difenhidramin, pyrilamin, klorfeniramin, cetirizin, meklizin, bromfeniramin, siproheptadin dan loratadin. Obat yang efektif untuk mengobati demam dan alergi adalah difenhidramin (Lisni *et al.*, 2020).

Flavonoid adalah satu kelompok senyawa fenol terbesar ditemukan di alam. Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang digunakan sebagai antialergi, sitotoksik, antibakteri, antikanker, antivirus, antitumor, antijamur, dan sebagainya. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzene (C<sub>6</sub>) terikat

pada suatu rantai propan (C3) sehingga membentuk suatu susunan C6-C3-C6 (Gafur *et al.*, 2012). Salah satu senyawa turunan flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antialergi yaitu Baikalein dan Nobiletin (Parwata, 2016).

Biologi komputasi serta bioinformatika memiliki potensi tinggi terhadap ilmu kimia medisinal, tidak hanya mempercepat dalam proses penemuan obat melainkan mengubah perancangan obat serta penemuannya. Untuk metode yang sering digunakan yaitu *molecular docking* (Partoko, 2012).

Berdasarkan uraian diatas untuk mendapatkan senyawa yang diperkirakan memiliki aktivitas antialergi maka dilakukan studi *in silico* terhadap reseptor histamin N-Methyltransferase dengan kode pdb 1jqd yang terkompleks dengan ciproheptadin. Diharapkan dari pengujian *in silico* ini mendapatkan senyawa yang lebih berpotensi.

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

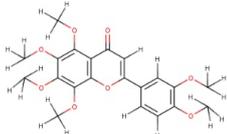
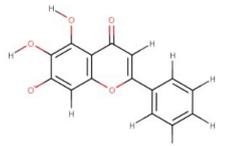
Bahan yang digunakan pada simulasi docking ini yaitu berupa stuktur dua dimensi dari ligan perbandingan yaitu ciproheptadin dan ligan uji nobiletin serta baikalein. Sedangkan untuk makromolekul yang digunakan yaitu Protein histamin N metiltransferase menggunakan ligan SAH *S-ADENOSYL-L-HOMOCYSTEINE* dengan kode Pdb 1jqd yang dapat diunduh dari *Protein Data Bank*.

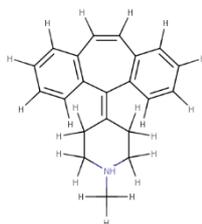
Alat – alat yang digunakan yaitu berupa perangkat lunak dan keras. Perangkat lunak terdiri dari Autodock Tools 1.5.6, Discovery Studio 2020 Client, Notepad ++, Common Prompt, Marvin Sketch dan Chem draw ultra 12. Sedangkan untuk perangkat keras yang digunakan terdiri dari laptop dengan kapasitas RAM 4 GB.

### Preparasi struktur ligan

Preparasi struktur ligan merupakan Langkah – Langkah pertama yang harus dilakukan. Pada penelitian ini ligan uji yang digunakan yaitu baikalein dan nobiletin sedangkan untuk senyawa pembandingnya yaitu menggunakan ciproheptadin sebagai antialergi golongan histamin. Stuktur ligan uji dan pembanding dibuat struktur 2 dimensi dengan program MarvinSketch.

**Tabel 1.** Struktur molekul ligan uji dan ligan perbandingan

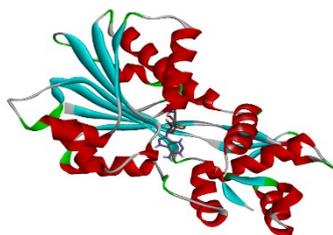
Struktur	Nama
	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetramethoxychromen-4-one (NOBILETIN)
	5,6,7-trihydroxy-2-phenylchromen-4-one (BAIKALEIN)



1-methyl-4-(2-tricyclo[9.4.0.03,8]pentadec-1(15),3,5,7,9,11,13-heptaenylidene)piperidine  
(CIPROHEPTADIN)

### Preparasi struktur makromolekul

Makromolekul yang digunakan yaitu reseptor histamin N-Methyltransferase (kode pdb 1jqd) yang diperoleh dari database PDB (*Protein Data Bank*).



**Gambar 1.** Reseptor Histamin N-Methyltransferase

Pada preparasi makromolekul ini terdapat 2 protein dan 4 ligan. Oleh karena itu masing - masing protein dan ligan diuji. Untuk mendapatkan hasil uji yang terbaik dapat dilihat dari nilai binding energy dan nilai RMSD, yang dimana ligan SAH (*S-ADENOSYL-L-HOMOCYSTEINE*) memiliki nilai yang paling besar yaitu -6,39 *Binding energy* dan Cluster RMSD sebesar 0.00. Dapat dilihat bahwa hasil RMSD yang didapat yaitu < 2.00 maka hal ini dapat dikatakan sudah valid dan dapat diaplikasikan untuk mendocking senyawa lain pada reseptor histamin N-Methyltransferase. Nilai RMSD adalah nilai penyimpangan antara satu konformasi ligan yang menyatakan

kesalahan pada prediksi interaksi antara ligan-reseptor. Artinya, jika nilai RMSD kecil maka konformasi yang diperoleh baik dan sebaliknya (Beny *et al.*, 2020).

### 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).

### Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)

Pengamatan obat dilakukan pada semua ligan 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. Parameter aturan *Lipinski's Rule of Five* dapat ditentukan dengan software MarvinSketch (Mardianingrum *et al.*, 2021).

### Validasi Metode Penambatan Molekul

Tahapan validasi dilakukan dengan menambatkan ulang ligan terhadap reseptornya yang telah dipisahkan terlebih dahulu. Metode docking dikatakan baik jika memiliki bilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang dihasilkan  $\leq \text{\AA}$  (Mardianingrum *et al.*, 2021).

### Visualisasi dan Analisis Hasil Penambatan

Hasil penambatan kemudian divisualisasi menggunakan software Discovery Studio 2020 Client dalam bentuk 3D dan 2D serta dianalisis interaksinya.

### Simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding

Struktur reseptor histamin N-Methyltransferase dan ligan uji berupa nobiletin serta baicalain dan ligan pembanding yaitu berupa ciproheptadin yang dalam format \*.pdb diubah kedalam format \*.pdbqt menggunakan program autodock tools 1,5,6. Metode docking dapat dilakukan dengan menambahkan setiap ligan pada reseptor histamin N-Methyltransferase dengan *Grid center* ( $x=45.381$ ,  $y= -5.632$ ,  $z= 34.363$ ,  $0,375$  angstrom) .

### Hasil dan Pembahasan

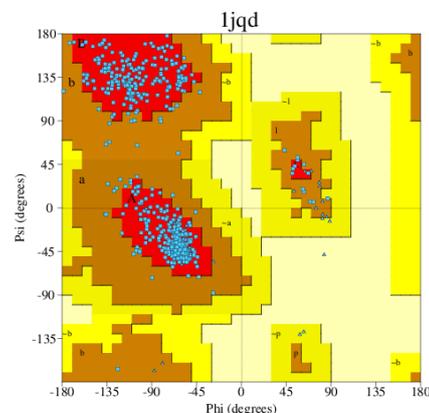
Docking merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Partoko, 2012).

Histamin digunakan sebagai mediator reaksi anafilaksis. Histamin diidentifikasi dapat memicu *triple response* yang diantaranya yaitu rasa gatal, eritemia dan urtika. Histamin bekerja dengan cara berikatan dengan reseptornya dan ikatan ini menyebabkan kontraksi sel otot polos, peningkatan permeabilitas vaskular, vasodilatasi, sekresi mucus, takikardi, aritmia, perubahan tekanan darah, dan lainnya.

Histamin dapat dimetabolisme dengan 2 cara yaitu melalui metilasi oleh histamin N-Methyltransferase (HNMT) seperti yang digunakan sekarang atau

melalui deaminasi oleh DAO. Histamin N-Methyltransferase (HNMT) merupakan enzim yang diekspresikan dalam system saraf pusat yang secara khusus memetabolisme histamin.

IJQD dianalisis pada server web pdbSUM menggunakan plot Ramachandran untuk mengidentifikasi stabilitas protein. Plot Ramachandran digunakan untuk memvisualisasikan koordinat tiga dimensi protein yang diperoleh dari eksperimen dalam struktur protein (menggunakan koordinat internal). Setiap residu asam amino dapat digambarkan sebagai daerah dalam plot Ramachandran karena memiliki satu sudut dihedral ( $\phi$ ) dan satu sudut dihedral ( $\psi$ ), yang merupakan koordinat internal dalam koordinat tiga dimensi protein (Ruswanto *et al.*, 2018).



**Gambar 2.** Plot Ramachandran dari reseptor (1JQD) sebelum simulasi dinamika molekul (MD)

**Tabel 2.** Statistik plot Ramachandran

Categories	No. of Residues	Percentage
Most favored regions	[A,B,L]	468 90.7%

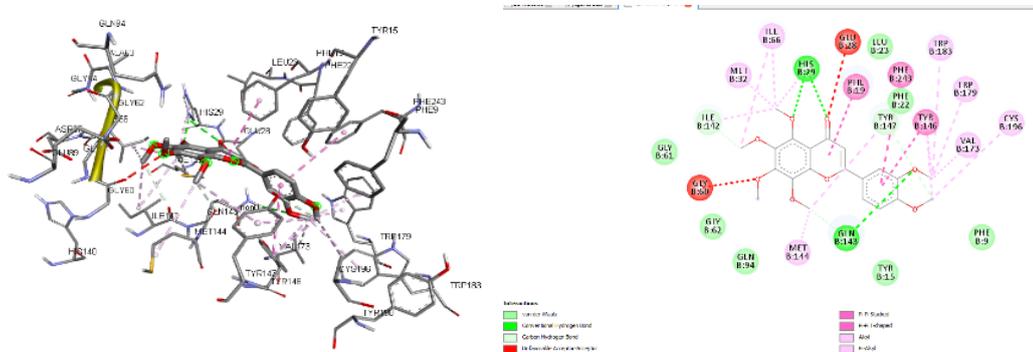
<i>Additional allowed region</i>	[a,b,l,p]	48	9.3%
<i>Generously allowed regions</i>	[~a,~b,~l,~p]	0	0.0%
<i>Disallowed regions</i>	[XX]	0	0.0%

Berdasarkan hasil analisis yang disajikan pada Gambar 2 dan Tabel 2, daerah terlarang pada plot Ramachandran untuk residu non-glisin lebih kecil dari 15%, menunjukkan bahwa protein pada 1JQD stabil dan dapat digunakan untuk langkah selanjutnya dalam penelitian ini. Residu non-glisin tidak menguntungkan karena adanya residu selain glisin di daerah ini dapat menyebabkan obstruksi sterik yang berpotensi mengganggu konformasi protein untuk menciptakan ikatan yang stabil dengan ligan.

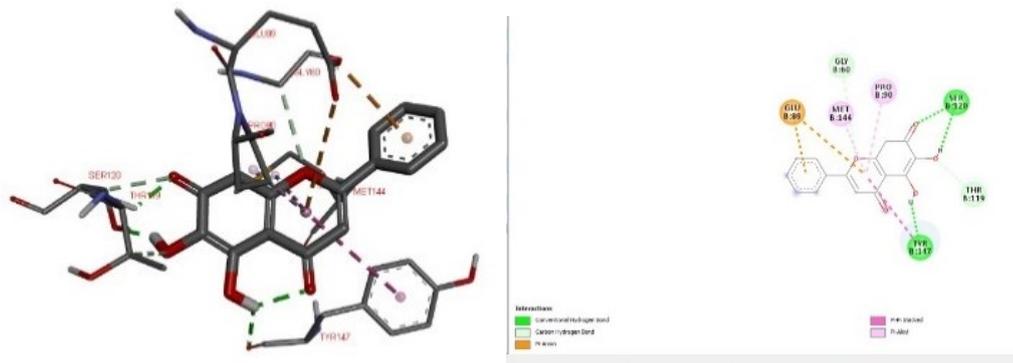
Pada gambar 3 dan 4 “Baikalein” dan “Nobiletin” berikatan dengan hidrogen dengan sisi aktif protein dari reseptor. Ikatan hidrogen dari Baikalein terdiri dari 2 ikatan dengan HIS 29 dan GLN 143. Sedangkan Nobiletin terdiri dari 2 ikatan hidrogen dengan TYR 147 dan SER 120. Hal inilah yang dimungkinkan menyebabkan lebih stabilnya ikatan antara Baikalein dan Nobiletin dengan

reseptor Histamin N-Metiltransferase (Partoko, 2012).

Ikatan hidrogen adalah interaksi yang terbentuk antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki nilai keelektronegatifan tinggi. Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan berikatan dengan reseptor dan juga bisa lepas ikatannya setelah terjadi ikatan dan adanya reaksi. Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat dengan atom elektronegatif seperti flour (F), nitrogen (N), oksigen (O). Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan gelat dan keasaman (Beny *et al.*, 2020).



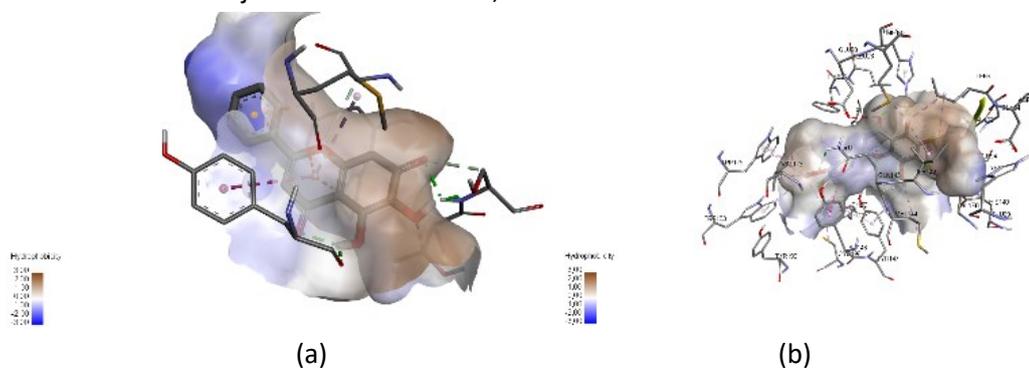
**Gambar 3.** Interaksi Baikalein dengan ikatan hidrogen



**Gambar 4.** Interaksi Nobiletin dengan ikatan hidrogen dua dimensi

Gambar 5. menunjukkan permukaan hidrofobitas dari protein (*residue*), dimana warna coklat pada permukaan menunjukkan residue bersifat hidrofob sedangkan warna biru menunjukkan *residue* bersifat hidrofil. Ligan yang terikat didalamnya harus memiliki sifat sama dengan *residue*. Pada ligan “Nobiletin” dan “Baikalein” yang terikat, warna abu menunjukkan sifat hidrofob,

sedangkan warna merah menunjukkan sifat hidrofil. Sehingga dapat disimpulkan kesesuaian sifat hidrofobitas antara ligan dan reseptor juga menyumbangkan kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor (Partoko, 2012).



**Gambar 5.** Hidrofobitas (a) Nobiletin (b) Baikalein

**Tabel 3.** Nilai Binding Energy

Nama Senyawa	Binding Energy	Inhib_constant
Ciproheptadin	-8.48	607.94
Baikalein	-6.57	15.4
Nobiletin	-8.16	1.05

Berdasarkan hasil data analisis dari docking terhadap senyawa turunan flavonoid dengan reseptor histamin N-

Methyltransferase dengan (kode 1jqd) didapatkan nilai binding energi untuk nobiletin sebesar -8.16, baikalein sebesar

-6.57 dan ciproheptadin sebagai senyawa pembanding mempunyai nilai sebesar -8.48. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa ciproheptadin memiliki nilai binding energi yang paling negative, disusul oleh nobiletin dan terakhir baikalein. Ketika nilai binding energi makin negatif maka ikatan senyawa tersebut paling bagus dan stabil.

Untuk prediksi aspek farmakokinetik dan toksisitas dilakukan menggunakan program berbasis web yaitu pkCSM. Parameter yang digunakan untuk ADME yaitu dari nilai  $CaCO_2$  parameter yang digunakan untuk menentukan nilai permeabilitas senyawa, HIA (*Human Intestinal Absorption*) parameter yang digunakan untuk memprediksi persen penyerapan obat di usus manusia, dan BBB (*Blood-Brain Barrier*) parameter yang digunakan untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas atau untuk meningkatkan efikasi obat yang aktivitas farmakologinya berada di dalam otak (Mardianingrum *et al.*, 2021).

Berdasarkan pada Tabel 4. Ciproheptadin, baikalein dan nobiletin memiliki nilai permeabilitas senyawa yang tinggi karena menghasilkan nilai prediksi  $>0.90$ . 3 senyawa diatas memiliki persentase penyerapan pada usus manusia atau HIA yang baik karena lebih dari 30% Sebuah molekul dengan absorbansi kurang dari 30% dianggap kurang diserap. Pada parameter BBB untuk senyawa tertentu bila  $\log BB > 0,3$  dianggap mudah melewati sawar darah otak sementara molekul dengan  $\log BB < -1$  tidak terdistribusi dengan baik ke otak. Ciproheptadin dapat melewati sawar darah otak namun baikalein dan nobiletin tidak terdistribusi dengan baik ke otak karena nilai prediksi  $< -1$ .

Kriteria obat yang baik harus mengikuti sebuah aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan yang ditetapkan oleh *Lipinski's Rule of Five* yaitu berat molekul  $< 500$  g/mol,  $\log P < 5$ , donor ikatan hidrogen  $< 5$ , akseptor ikatan hidrogen  $< 10$  dan *refractory molar* antara 40-130.

**Tabel 4.** Data Aspek Farmakokinetik

Nama Senyawa	Prediksi Farmakokinetik			Toksitas		
	$CaCO_2$	HIA	BBB	<i>Amest test</i>	<i>Hepatotoxicity</i>	<i>Skin Sensitisation</i>
Ciproheptadin	1.475	97.694 %	0.794	No	Yes	Yes
Baikalein	1.117	94.268 %	1.061	No	No	No
Nobiletin	1.306	98.921 %	1.254	No	No	No

Berdasarkan tabel.3 dinyatakan senyawa ciproheptadin, baikalein dan nobiletin memenuhi kriteria aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga berpotensi dapat diadministrasikan secara oral.

**Tabel 5. Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)**

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul <500 g/mol	Donor Proton <5	Akseptor Proton <10	Log P <5	Refractory Molar 40-130
Ciproheptadin	287	0	1	4.69	94.565
Baikalein	270	3	5	2.42	70.813
Nobiletin	402	0	8	3.88	106.331

Nilai berat molekul berhubungan dengan proses distribusi obat yang terjadi dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Senyawa yang memiliki berat molekul >500 g/mol akan sulit untuk menembus membran biologis sehingga waktu absorpsi obat akan membutuhkan waktu yang lama.

Sedangkan untuk senyawa yang memiliki berat molekul lebih kecil akan lebih mudah menembus membran biologi (Adriani, 2018).

Pada Nilai log P berhubungan dengan lipofilisitas atau hidrofobisitas suatu senyawa. Semakin besar nilai log P maka senyawa akan bersifat hidrofobik. Ketika nilai log P >5 maka dapat menyebabkan suatu senyawa lebih lama tinggal di lipid *bilayer* dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh. Sehingga hal ini bisa menyebabkan selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang dan cenderung memiliki toksisitas yang lebih tinggi. Kemudian nilai log P dari suatu senyawa juga tidak

boleh negatif karena tidak dapat melewati membran lipid bilayer dan memungkinkan akan terjadi interaksi dengan pelarut air (Kilo *et al.*, 2019).

Jumlah ikatan hidrogen pada donor dan akseptor berkorelasi dengan aktivitas biologis suatu senyawa. Semakin tinggi kapasitas ikatan pada donor dan akseptor, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi (Syahputra *et al.*, 2014).

Refractory molar adalah suatu nilai total polarisabilitas dari suatu molekul obat dimana suatu senyawa non polar dapat membentuk momentum agar senyawa dapat berikatan dengan reseptor dan sifat polar berfungsi agar sisa dari metabolisme senyawa dapat diekskresikan dari tubuh (Ruswanto *et al.*, 2020).

### Simpulan

Berdasarkan hasil *screening* dan proses simulasi penambatan molekul serta dinamika molekular menunjukkan bahwa senyawa nobiletin dan baikalein

dapat berikatan dan mempunyai interaksi yang stabil terhadap reseptor histamin N-Methyltransferase (antialergi) untuk hasilnya yaitu nobiletin dengan nilai *binding energy* -8,16 dan baikalein dengan *binding energy* -6,57.

#### Daftar Pustaka

- Adriani. (2018). Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (Lunasia Amara Blanco) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*, 1(1), 6–11.
- Arief, M. H. A. (2020). Hubungan Rhinitis Alergi dengan Kejadian Asma Bronkial. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 353–357. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.293>
- Beny, R., Yana, N. R. A., & Leorita, M. (2020). Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 181–191. <https://doi.org/10.22487/j2442874.4.2020.v6.i1.15025>
- Gafur, M. A., Isa, I., & Bialangi, N. (2012). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Daun Jamblang (*Syzygium cumini*). *Jurusan Kimia Fakultas Mipa Universitas Negeri Gorontalo*, 11.
- Hendra. (2020). Peran Imunoterapi Pada Tatalaksana Alergi Makanan. *Jurnal Kedokteran Raflesia*, 6(2), 19–28.
- Hikmah, N., & Dewanti, I. D. A. R. (2010). Seputar Reaksi Hipersensitivitas (Alergi). *Somatognatic (J.K.G Unej)*, 7(2), 108–119.
- Kilo, A. La, Aman, L. O., Sabihi, I., and Kilo, J. L. (2019). Study of Potential of 1-N-Substituted Pyrazoline Analogues of Thiosemicarbazones as Antiamoebic Agent using In Silico Screening. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1), 9–24. <https://doi.org/10.30598//ijcr.2019.7-akr>.
- Lisni, I., Anggriani, A., & Puspitasari, R. (2020). Kajian Peresepan Obat Antihistamin Pada Pasien Rawat Jalan Di Salah Satu Rumah Sakit Di Bandung. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2(2), 52–62. <https://doi.org/10.33759/jrki.v2i2.77>
- 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/alchemy.17.1.43979.83-95>
- Mustain, A. S. R. W. (2017). Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Alergi Menggunakan Metode Teorema Bayer. *J-TIIES*, 1(1), 217–226.
- Partoko, dwi koko. (2012). Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Estrogen  $\beta$  (ER-  $\beta$ ) Sebagai Antikanker Payudara. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 14(1), 1–10.
- Parwata, I. M. O. A. (2016). Kimia Organik Bahan Alam FLAVONOID. *Diklat / Bahan Ajar*, 1–51. [https://simdos.unud.ac.id/uploads/file\\_pendidikan\\_1\\_dir/c0c585d54a388056ea08899533164330.pdf](https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/c0c585d54a388056ea08899533164330.pdf)
- Rahardja, T. T. . & K. (2010). *Obat-obat Sederhana untuk Gangguan Sehari-hari*. Elex Media Komputindo.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., and Kesuma, D. (2020). Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of

- Artemisinin as an Anti-Diabetic Candidate. *Molekul*, 15(2), 88–96. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2020.15.2.579>.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>.
- Ruswanto, R., Miftah, A. M., & Tjahjono, D. H. (2021). In silico study of 1-benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*, 34, 100741.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Syahputra, G., Ambarsari, L., and Sumaryada, T., 2014. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.

