

Skrining Inhibitor Antihistamin Secara In Silico dari Senyawa Melati Belanda (*Quisqualis indica* L.)

Nashrul Wathan¹⁾, Samsul Hadi^{1)*}, Rizki Swastika Puri¹⁾

¹⁾Prodi Farmasi Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

*Corresponding Author: samsul.hadi@ulm.ac.id

Abstrak: Gejala gatal-gatal, ruam kulit, hidung tersumbat, bersin-bersin, mata merah, dan anafilaksis merupakan tanda dari alergi. Penanganan penyakit alergi dilakukan dengan pemberian terapi glukokortikoid, antileukotrien dan antihistamin H1. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah skrening bahan alam dengan metode Insilico. Alur cara kerja dimulai dengan mencari senyawa dari melati belanda, kemudian dipreparasi di chem axon, tahap selanjutnya adalah docking PLANT dan yang terakhir Visualisasi dengan menggunakan Discovery studio. Hasil dari peneltian ini adalah skordocking dari masing masing ligand yaitu: asquisqualic acid (-67,0166); arachidonic acid (-114,165); linoleic acid(-109,504); rutin (-29,15); Quisqualic acid (-69,3609); Trigonelline (-65,1792); quinoline-4-carbonitrile (-76,9548); gallic acid (-70,2333); ellagic acid (-67,0591); flavogallonic acid (-30,9294); brevifolin carboxylic acid (-74,2838); quercetin(-82.544); β -sitosterol (-67,9037); lupeol (-30,033); linalool (-75,1704). Kesimpulannya yang memiliki energi terendah yang berpotensi sebagai inhibitor antihistamin adalah asam arachidonat.

Kata Kunci: Docking, Plants, Antihistamin

1. PENDAHULUAN

Alergi merupakan salah satu reaksi hipersensitivitas imunologis akibat induksi IgE secara spesifik terhadap alergen yang berikatan dengan sel mast (Novianto et al., 2021). Respon antigen pada suatu individu setelah mengalami sensitisasi dengan alergen tertentu disebut hipersensitivitas. Hipersensitivitas menurut Gell & Coombs terbagi menjadi 4 golongan berdasarkan mekanisme reaksi imunologi yaitu reaksi anafilaksis (tipe I), reaksi sitotoksik (tipe II), reaksi kompleks imun (tipe III) dan reaksi tipe lambat (tipe IV). Reaksi hipersensitivitas tipe I disebabkan oleh ikatan silang alergen dengan IgE. Reaksi hipersensitivitas tipe II disebabkan aktivasi sistem komplemen akibat rangsangan kompleks antigen-antibodi. Reaksi hipersensitivitas tipe III disebabkan oleh pengendapan kompleks antigen-antibodi yang sulit di fagosit sehingga mengaktifasi komplemen dan mengakumulasi leukosit polimorfonuklear pada jaringan. Reaksi hipersensitivitas tipe IV dipengaruhi oleh sel. Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ berperan dalam reaksi tipe IV (Novianto et al., 2021). Prevalensi hipersensitivitas yang diperantai oleh IgE seperti asma, rinokonjungtivitis, eksema dan anafilaksis berdasarkan data WHO pada tahun 2003 diperkirakan terjadi >20% populasi di dunia. World Allergy Organization (WAO) menunjukkan 22 % penduduk dunia mengalami alergi dan terus meningkat setiap tahunnya (Wijaya et al., 2018).

Penanganan penyakit alergi dilakukan dengan pemberian terapi glukokortikoid, antileukotrien dan antihistamin H1. Kortikosteroid memiliki sifat anti inflamasi yang kuat sehingga digunakan secara luas dalam pengobatan alergi dengan menghambat sintesis IL-1 hingga IL-6, TNF- α dan GM-CSF (Simbolon et al., 2006). Antileukotrien digunakan pada terapi mediator rhinitis alergi dan asma dengan mekanisme memblokir reseptor dan sintesis leukotriene (Cobanoglu et al., 2013). Antihistamin generasi I memberikan efek kolinergik dan bersifat lipofilik sedangkan antihistamin generasi II bersifat lipofobik, selektif mengikat reseptor H-1 perifer, tidak berefek anti kolinergik, anti adrenergik dan memiliki efek minimal terhadap sistem saraf pusat (Hafshah, 2021). Mekanisme kerja antihistamin yaitu dengan memblokir reseptor histamin pada tubuh. Penggunaan antihistamin seperti difenhidramin, klorfeniramin, loratadin atau cetirizine dalam jangka panjang dapat menyebabkan retensi urin akut, gangguan sistem konduksi kardiovaskuler, penurunan fungsi kognitif, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) dan gangguan neuromuscular junction (Feldmeyer et al., 2016).

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan upaya pencarian pengobatan alternatif berbasis bahan alam dalam penanganan penyakit alergi, yaitu salah satunya dengan docking molekular. Docking molekular merupakan metode komputasi untuk memprediksi apakah senyawa kimia tersebut diprediksi mempunyai aktifitas biologi sebelum dilakukan uji in vitro (Saputri et al., 2016). Docking molekular bisa digunakan dengan beragam software baik berbayar atau gratis. Pada penelitian ini menggunakan software free yaitu PLANT. Tanaman yang dilakukan melati belanda karena tanaman ini mudah dibudidayakan.

Tanaman melati belanda (*Quisqualis indica*), dapat hidup di daerah tropis dan sub tropis dan sudah dilakukan berbagai macam penelitian yang menunjukkan aktivitas farmakologi seperti kemampuan anti alergi pada ekstrak etanol (Chandel, 2018), antiinflamasi, antipiretik, immunomodulatory, antistaphylococcal, antihelmitik, antioksidan dan inhibitor asetilkolinesterase (Pooja, 2016). Metabolit sekunder yang terkandung dalam melati belanda antara lain senyawa trigonelin, L-prolin, L-asparagin, asam quisqualis, rutin, isoenzim A dan B (Bekele & Lemma, 2021). Bagian bunga mengandung rutin. Bagian buah mengandung senyawa gula mirip levulosa dan asam organik mirip asam katartik. Biji mengandung senyawa linoleate, oleat, palmitate, stearate, asam arakidik, sterol, alkaloid, asma amino dan asam Quisqualis (Jyoti S Dubey B, 2012). Penelitian mengenai anti elergi sudah dilakukan oleh Srivastava, ekstrak dari *C.indicum* mampu mencegah alergi metode degranulasi sel mast pada dosis 48 dan 80 mg/kgBB (Jyoti S Dubey B, 2012) dan Chaudhary secara invitro menggunakan sel mast dan invivo menggunakan tikus dengan control positif kromogilat, ekstrak *C.Indicum* mampu mencegah terjadinya anafilaksis pada hewan uji (Chaudhary et al., 2021), akan tetapi senyawa yang berpotensi sebagai anti alergi dari melati belanda belum ditemukan, sehingga penelitian ini diperlukan untuk mencari senyawa yang diprediksi mempunyai kemampuan anti alergi. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah mencari senyawa dari *C. indicum* yang berpotensi sebagai antialergi

2. METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah kandungan senyawa dari tanaman Melati belanda yaitu asquisqualic acid; arachidonic acid; linoleic acid; rutin; Quisqualic acid; Trigonelline; quinoline-4-carbonitrile; gallic acid; ellagic acid; flavogallonic acid; brevifolin carboxylic acid; quercetin; β -sitosterol; Lupeol; linalool dari knapsack (Nakamura et al., 2013).

Peralatan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah laptop aspire ES 14. Software yang dipergunakan adalah PLANT (Korb et al., 2006), Discovery studio (Biovia, 2020), Yasara (Krieger & Vriend, 2014) dan Chem axon (ChemAxon, 2016). Webserver yang dipergunakan adalah PASS server (Lagunin et al., 2000) dan protein data bank (Berman et al., 2000).

Cara kerja

Penelitian in silico dimulai dengan mencari prediksi aktivitas dari senyawa bunga melati belanda dengan menggunakan Pass online. Tahap selanjutnya adalah menguji stabilitas interaksi dari ligand dari bunga melati belanda terhadap reseptor H1 dengan kode PDB ID; 3rze menggunakan metode docking. Tahapan docking dimulai dengan preparasi reseptor menggunakan yasara dengan menghilangkan molekul yang tidak diperlukan. Tahap selajutnya preprasi ligand reference dari 3rze yaitu doxepin menggunakan Chem axon. Prepasi ligand yang dilakukan dengan membuat 10 konformasi. Tahap selanjutnya adalah docking dengan PLANTS. Hasil dari docking ligand ini dipergunkan untuk validasi metode, nilai RMSD yang baik dibawah 2 Å. Setelah didapat konformasi yang memenuhi validasi, koordinat dari ligand reference dipergunakan untuk docking senyawa dari melati belanda. Tahap yang terakhir adalah melihat residu yang berinteraksi dengan menggunakan discovery studio.

Analisis data

Data docking yang diperoleh dibandingkan dengan dengan reference, dengan rumus berikut

$$\text{skor ligand} = \frac{\text{skor docking ligand}}{\text{skor docking reference}} \times 100 \%$$

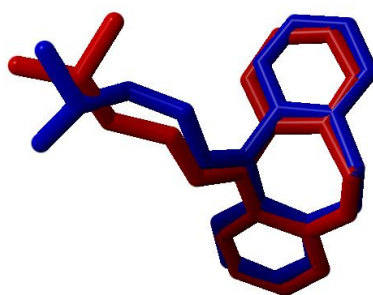
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk mempermudah pemahaman dan pembaca, maka hasil dan pembahasan langsung disatukan, sehingga setiap hasil yang didapat maka langsung dibahas sesuai dengan teori yang relevan. Hasil penelitian dalam pendekatan kuantitatif dapat disajikan dalam bentuk tabel angka-angka, grafik, deskripsi verbal atau gabungan ketiganya. Kemudian, hasil penelitian dalam bentuk pendekatan kualitatif yang bersumber dari wawancara, pengamatan, penafsiran isi teks, dan lain-lain dikondensasikan, disarikan, atau dibuat ke dalam ringkasan substansial. Jadi, yang disajikan adalah temuan-temuan substansial yang dapat disajikan dalam bentuk tabel-tabel deskriptif untuk memudahkan pemahaman oleh pembaca. Potongan wawancara, deskripsi hasil pengamatan, kutipan teks, dan lain-lain yang memuat temuan-temuan utama atau jawaban dari pertanyaan penelitian disajikan dalam pembahasan sebagai contoh otentik.

Metode docking dilakukan terhadap 15 senyawa aktif tanaman melati belanda (*Quisqualis indica*) untuk mengetahui interaksi ligand dengan reseptor H1 pada kode PDB ID: 3rze. Proses docking dilakukan kemudian mendapat data. Docking ligan dalam tahapan skrining aktivitas senyawa *Quisqualis indica* sebagai antialergi dengan nilai potensi aktif (Pa) dan potensi inaktif (Pi) ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai prediksi senyawa *Quisqualis indica* L sebagai anti antialergi

Nama ligand	Pa	Pi
asquisqualic acid	-	-
arachidonic acid	0,528	0,026
linoleic acid	0,528	0,026
rutin	0,455	0,004
Quisqualic acid	-	-
Trigonelline	0,118	0,109
quinoline-4-carbonitrile	0,240	0,039
gallic acid	0,654	0,006
ellagic acid	0,655	0,006
flavogallonic acid	0,516	0,030
brevifolin carboxylic acid	0,482	0,045
quercetin	0,751	0,003
β -sitosterol	-	-
Lupeol	-	-
linalool	0,319	0,138



Gambar 1. Hasil redocking ligand nilai RMSD adalah 0,8863.

Warna biru ligand native, warna merah ligand re-docking

Nilai Pa merupakan sebuah kemungkinan suatu senyawa untuk aktif melakukan aktivitas biologis dalam eksperimen laboratorium, sedangkan untuk nilai Pi merupakan sebuah kemungkinan suatu senyawa untuk tidak aktif. Apabila nilai Pa memiliki nilai yang lebih besar daripada Pi ($Pa > Pi$), maka dapat disimpulkan jika senyawa tersebut berpotensi memiliki aktivitas biologi yang diharapkan.

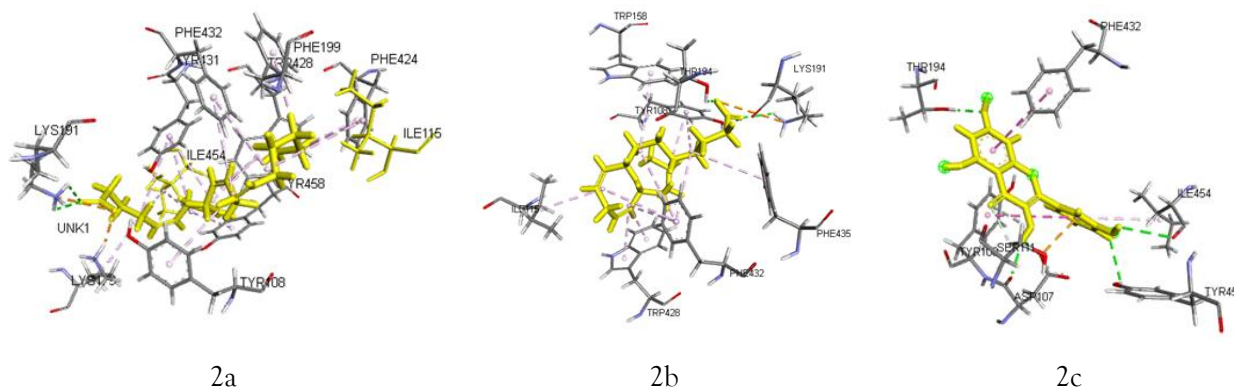
Validasi metode docking dikatakan valid apabila nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) $< 2 \text{ \AA}$. Nilai RMSD merupakan jarak interaksi antara ligan dengan protein target dimulai dari nilai terendah hingga tertinggi. Semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh maka semakin baik digunakan dalam penambatan (Shofi, 2021).

Berdasarkan validasi metode yang dilakukan RMSD yang diperoleh adalah 0,8863 Å, nilai ini telah memenuhi syarat validasi metode docking karena dibawah 2 Å (Rodríguez et al., 1989), terlihat digambar1, sehingga koordinat yang dapat digunakan untuk docking terhadap senyawa senyawa dari melati belanda. Koordinat itu adalah X:16.8927; Y:36.0687; Z: 21.994. Radius yang dipergunakan adalah 10.8078.

Binding affinity adalah ukuran kemampuan obat dalam berikatan dengan reseptor. Ikatan kovalen akan menghasilkan afinitas yang kuat, interaksi stabil dan bersifat ireversibel. Ikatan elektrostatif akan menghasilkan afinitas yang kuat atau lemah dan bersifat reversible. Semakin kecil nilai binding affinity yang diperoleh maka afinitas ligan-reseptor akan semakin tinggi (Shofi, 2021). Hasil docking antara ligan dengan reseptor diperoleh hasil konformasi ligan dengan binding affinity sebesar -114,165 yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Skor docking dan Tipe Interaksi

Ligand	Scor	Jenis Ikatan		
		Hidrogen	Hidrofob	Elektrostatik
reference	-114,104	THR112; ASP107; TYR431	SER111; TYR108; TRP428; PHE432; PHE435; TYR108	ASP107
asquisqualic acid	-67,0166	ASP107; LYS179	TYR108; ILE454	TYR108; ASP107
arachidonic acid	-114,165	LYS179; LYS191	LYS179; ILE115; ILE454; TYR108, PHE199; PHE424; TRP428; TYR431; PHE432; TYR458	LYS191
linoleic acid	-109,504	TYR108, LYS191, THR194	ILE115; TYR108; TRP158; TRP428; PHE432; PHE435	LYS191
rutin	-29,1500	ASP107; SER111; HIS450; ASP178; ASN198; LYS179; LYS191; TYR431; HIS450; THR112; LYS191	TYR108; LYS191; TYR431; PHE435; HIS450	-
Quisqualic acid	-69,3609	ASP107; THR112	TYR108; PHE432	TYR108
Trigonelline	-65,1792	ASN198	TRP428; PHE432	-
quinoline-4-carbonitrile	-76,9548		SER111; TRP428; PHE432; TRP428; ILE115	-
gallic acid	-70,2333	ASN84; ASP107; HIS450	LYS179; ILE454	LYS191; LYS179
ellagic acid	-67,0591	ASP107; LYS191; THR112; THR194; SER111; ALA195	PHE432; TYR431; ALA195	-
flavogallonic acid	-30,9294	ASP107; TYR458; SER111; TYR108; LYS179; SER111;	TYR108; TYR431; TRP428; ILE454	ASP107; TYR108; TYR431
brevifolin carboxylic acid	-74,2838	ASP107; THR194; TYR108; SER111	PHE432; TYR431; ALA195	LYS179; TYR108
quercetin	-92.544	ASP107; ILE454; THR194; TYR458; SER111	PHE432; TYR108; ILE454	-
β-sitosterol	-67,9037	-	TRP428; ILE454; LYS179; ALA195; LYS179; ILE454; TYR108; TRP158; TRP428; TYR431; PHE432; PHE435	-
Lupeol	-30,033	-	ILE454; LYS179; ILE454; ALA195; LYS179; ILE454; TRP103; TYR108; TRP158; TRP428; TYR431; PHE432; PHE435; TYR458	-



Gambar 2. Tiga dimensi interaksi antara ligand dan protein. 2a. interaksi asam arachidonat, 2b. interaksi asam linoleate, 2c. Interaksi kuersetin.

Warna kuning adalah ligand, warna hitam adalah residu asam amino reseptor H1

Berdasarkan perhitungan scor docking didapatkan 3 ligand yang memiliki scor docking sebesar 80 % terhadap ligand reference, ligand ini adalah asam arachidonat (100%), asam linoleat (95%) dan kuersetin (81%). Visualisasi residu yang terlibat dalam interaksi dapat dilihat pada gambar 2a, 2b dan 2c. Asam arachidonat berikatan dengan residu TYR 108; tyr431; phe432 sesuai dengan ligand native sedangkan asam linoleat adalah TYR108; PHE432; PHE435 dan kuersetin adalah ASP 107; SER111; PHE432 DAN TYR 108. Residu yang mempunyai peran penting dalam terjadinya interaksi adalah TRP428; LYS 179; LYS 191 (Shimamura et al., 2011).

HRH1 (Histamine receptor H1) pada jaringan perifer bekerja dengan memediasi kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas kapiler akibat kontraksi venula terminal, dan pelepasan katekolamin dari medula adrenal, serta memediasi neurotransmisi di sistem saraf pusat, ketika reseptor ini berikatan dengan histamine maka efek yang ditimbulkan adalah alergi (Shimamura et al., 2011), sehingga antagonis terhadap reseptor ini diperlukan. Residu asam amino yang menjadi sisi aktif tempat ligand berinteraksi dan yang menentukan energi bebasnya adalah TRP428 (arachidonic acid, linoleic acid, Trigonelline, quinoline-4-carbonitrile, flavogallonic acid, β -sitosterol, Lupeol, linalool), ILE115 (ILE115, arachidonic acid, linoleic acid, quinoline-4-carbonitrile, linalool), PHE424 (arachidonic acid, linalool), PHE432 (arachidonic acid, linoleic acid, Quisqualic acid, Trigonelline, quinoline-4-carbonitrile, ellagic acid, brevifolin carboxylic acid, quercetin, β -sitosterol, Lupeol, linalool) (Shimamura et al., 2011). Sedangkan residu karboksil yang berperan pada interaksi ini adalah LYS191, residu ini berhasil diduduki oleh arachidonic acid, linoleic acid, rutin, gallic acid, ellagic acid), LYS 179 (asquisqualic acid, rutin, gallic acid, flavogallonic acid, β -sitosterol, Lupeol) (Kobayashi et al., 2020). Dengan adanya bermacam macam residu yang terlibat antara ligand dengan HIR1, dihasilkan residu yang berperan sebagai katalitik adalah TRP428 (Kobayashi et al., 2020). Diharapkan kuersetin, asam linoleat, asam arachidonat mempunyai kemampuan antagonis ini dengan cara menduduki sisi aktif dari reseptor ini karena ke empat ligand ini mempunyai energi terendah. Dengan memiliki energi terendah ketiga senyawa ini akan mudah bereaksi dengan reseptor HRH1 dan akhirnya mampu mencegah terjadi ikatan antara histamin (senyawa penyebab alergi) dengan reseptornya. Pengeblokan reseptor oleh ketiga senyawa dapat mengobati terjadinya alergi, dan mampu mencegah terjadinya gejala alergi seperti gatal gatal, kulit kemerahan, bersin bersin, mata merah, hidung tersumbat dan anafilaksis.

4. SIMPULAN

Berdasarkan docking yang dilakukan terhadap reseptor H1, maka senyawa yang berpotensi sebagai antihistamin secara in silico adalah asam arachidonate, asam linoleate dan kuersetin berdasarkan skor docking yang diperoleh.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada hibah penelitian PDWM 2023 ULM dengan NO.SP-DIPA-023.17.2.677518/2023.

Daftar Pustaka

- Bekele, B., & Lemma, B. (2021). *Bioactive compounds from ten species of the genus Combretum : Review*. 5(1), 18–30.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Biovia, D. S. (2020). *Free Download: BIOVIA Discovery Studio Visualizer - Dassault Systèmes*. https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download#_ga=2.4935860.685747970.1587999055-a5d1c1c0-3176-11e9-a86f-e302515d21c8
- Chandel, R. S. A.-R. S. A.-D. C. A.-H. N. A.-H. S. (2018). Anti-allergic activity of ethanol extractives of *Quisqualis Indica* Linn. by In-vitro compound 48/80 induced mast cell degranulation and In-vivo Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) model. *Toxicology Reports*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.03.015>
- Chaudhary, D., Srivastava, R., & Nagar, H. (2021). Anti-allergic Assessment of Ethanol Extractives of *Quisqualis Indica* Linn. In *Current Bioactive Compounds* (Vol. 17, Issue 7, pp. 8–17). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1573407216999201124222935>
- ChemAxon. (2016). *ChemAxon - Software Solutions and Services for Chemistry and Biology*. MarvinSketch, Version 16.10.31. <https://chemaxon.com/>
- Cobanoglu, B., Toskala, E., Ural, A., & Cingi, C. (2013). Role of Leukotriene Antagonists and Antihistamines in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0341-4>
- Feldmeyer, L., Heidemeyer, K., & Yawalkar, N. (2016). Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1214. <https://doi.org/10.3390/ijms17081214>
- Hafshah. (2021). Terapi Komplementer Rinitis Alergi. *Jurnal Medika Hutama*, 02(02), 456–468. [file:///C:/Users/User/Downloads/141-Article Text-419-1-10-20210106 \(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/141-Article Text-419-1-10-20210106 (1).pdf)
- Jyoti S Dubey B, P. P. K. (2012). *Quisqualis indica* Linn: A Review of its Medicinal Properties. *International Journal of Pharmaceutical & Phytopharmacological Research*, 1(5), 313–321. <file:///C:/Users/User/Downloads/QuisqualisindicaLinnAReviewofitsMedicinalProperties.pdf>
- Kobayashi, C., Tanaka, A., Yasuda, T., & Hishinuma, S. (2020). Roles of Lys191 and Lys179 in regulating thermodynamic binding forces of ligands to determine their binding affinity for human histamine H(1) receptors. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114185. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114185>
- Korb, O., Stützle, T., & Exner, T. E. (2006). *PLANTS: Application of Ant Colony Optimization to Structure-Based Drug Design BT - Ant Colony Optimization and Swarm Intelligence* (M. Dorigo, L. M. Gambardella, M. Birattari, A. Martinoli, R. Poli, & T. Stützle (Eds.); pp. 247–258). Springer Berlin Heidelberg.
- Krieger, E., & Vriend, G. (2014). YASARA View—molecular graphics for all devices—from smartphones to workstations. *Bioinformatics*, 30(20), 2981–2982. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu426>
- Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 16(8), 747–748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- Nakamura, K., Shimura, N., Otabe, Y., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Ono, N., Ul-Amin, M. A., & Kanaya, S. (2013). KNApSAC-K-3D: a three-dimensional structure database of plant metabolites. *Plant & Cell Physiology*, 54(2), e4. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcs186>
- Novianto, F., Zulkarnain, Z., Triyono, A., Ardiyanto, D., Fitriani, U., Astana, P. R. W., Nisa, U., & Rahardjo, S. S. (2021). The Effect of Anti-Allergic Herbal Formulation on Quality of Life of Allergic Rhinitis Patients at Tawangmangu Hortus Medicus Clinic. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 25–29.
- Pooja, A. S. (2016). a Brief Review on Pharmacological Studies of *Combretum Indicum* in Development of

- Pharmaceutical Formulation for Challenging Diseases. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(6), 500–507. <https://doi.org/10.20959/wjpps20166-6861>
- Rodríguez, E., Arqués, J. L., Rodríguez, R., Nuñez, M., Medina, M., Talarico, T. L., Casas, I. A., Chung, T. C., Dobrogosz, W. J., Axelsson, L., Lindgren, S. E., Dobrogosz, W. J., Kerkeni, L., Ruano, P., Delgado, L. L., Picco, S., Villegas, L., Tonelli, F., Merlo, M., ... Masuelli, M. (1989). Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. *Intech*, 32(tourism), 137–144. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Shimamura, T., Shiroishi, M., Weyand, S., Tsujimoto, H., Winter, G., Katritch, V., Abagyan, R., Cherezov, V., Liu, W., Han, G. W., Kobayashi, T., Stevens, R. C., & Iwata, S. (2011). Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature*, 475(7354), 65–70. <https://doi.org/10.1038/nature10236>
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara In Silico Study Quarcetine Compounds from Kencana Ungu Leaves (*Ruellia tuberosa* L.) Agent as An Anti-Cancer Breast. *J. Sintesis Submitted: 5 Maret, 2021*(1), 1–9.
- Simbolon, B. P., Loebis, S., & Lily, I. (2006). Penggunaan Kortikosteroid Intranasal Dalam Tata Laksana Rinitis Alergi pada Anak. *Sari Pediatri*, 8(1), 54–59.
- Wijaya, H., Novitasari, & Jubaidah. (2018). Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Rambai Laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.51352/jim.v4i1.148>