

Analisis ADME Senyawa Aktif Cabai Jawa (*Piper longum* BI) secara *In Silico* Sebagai Kandidat Obat Antidepresan

Rirynt Novianty
Universitas Riau, Indonesia
e-Mail: riryntnovianty@lecturer.unri.ac.id

Abstract

Depression is a mental disorder caused by an imbalance of neurotransmitters due to the catalytic activity of the MAO enzyme. This disease can be treated with antidepressants. Many *in vivo* studies have been carried out to examine the antidepressant activity of the active compounds in Javanese chili (*Piper longum* BI.). Still, the approach is *in silico* and has never been done. The purpose of this study was to see the potential of the three active compounds of Javanese chili (piperine, methyl piperate, and piperlonguminine) as antidepressants by analyzing their pharmacokinetic properties and drug-likeness via the SwissADME online site. All three compounds met ADME parameters (high GI-absorption, no P-gp inhibitor, no CYP2D6 inhibitor, yes BBB permeant and $\log Kp < -2.5$ cm/s) and obey Lipinski, Veber, Ghose rules, and have bioavailability score 0.55. The three compounds have the potential to be used as oral drugs based on the results of the bioavailability radar

Keywords: ADME, antidepressant, drug-likeness, java long pepper

Abstrak

Depresi merupakan gangguan mental yang disebabkan oleh ketidakseimbangan neurotransmitter akibat aktivitas katalitik enzim MAO. Penyakit ini dapat diatasi dengan antidepresan. Penelitian secara *in vivo* telah banyak dilakukan untuk mengkaji aktivitas antidepresan yang dimiliki senyawa aktif cabai jawa (*Piper longum* BI.), namun pendekatan secara *in silico* belum pernah dilakukan. Tujuan dari penelitian ini untuk melihat potensi tiga senyawa aktif cabai jawa (piperine, methyl piperate, dan piperlonguminine) sebagai antidepresan dengan melakukan analisis sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* melalui situs online SwissADME. Ketiga senyawa memenuhi parameter ADME (*high* GI-absorption, *no* P-gp inhibitor, *no* CYP2D6 inhibitor, *yes* BBB permeant serta nilai $\log Kp < -2,5$ cm/s) dan mematuhi aturan Lipinski, Veber, Ghose, dan memiliki *bioavailability score* \square 0,55. Ketiga senyawa berpotensi untuk dijadikan obat oral berdasarkan hasil radar bioavailabilitas.

Kata kunci : ADME, antidepresan, cabai jawa, *drug-likeness*

PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang dapat mengganggu produktivitas seseorang. *World Health Organization* (WHO) telah melaporkan lebih dari 264 juta orang didunia menderita depresi. Gejala yang umum ditemukan pada penderita depresi, diantaranya kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah, rendahnya konsentrasi, lemas, gangguan tidur dan berkurangnya nafsu makan yang terjadi berulang-ulang sehingga mengganggu seseorang dalam aktivitas sehari-hari (WHO, 2020). Depresi dianggap sebagai isu kesehatan dunia dan diproyeksikan menjadi beban penyakit teratas hingga tahun 2030. Meskipun penyakit ini sering diabaikan karena dapat sembuh tanpa pengobatan. Faktanya fungsi psikososial seseorang yang mengalami depresi akan menurun dan memicu keinginan untuk bunuh diri (Ferrari et al., 2013). *Mental Health Action Plan 2013-2020* berupaya untuk menurunkan tingkat bunuh dari yang disebabkan depresi sebesar 10% pada tahun 2020. Hal ini ditujukan untuk meningkatkan produktivitas manusia (Sari, 2019).

Gangguan mental dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah faktor organobiologis yaitu ketidakseimbangan kadar neurotransmitter di sistem saraf pusat (Pradiningsih et al., 2017). Kekurangan fungsional neurotransmitter amina biogenik seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin didapati pada penderita depresi. Enzim monoamin oksidase (MAO) bertanggung jawab dalam mengkatalisis proses degradasi amina biogenik pada jalur degradasi dopamin dan serotonin (Naoi et al., 2017). Hasil degradasi menyebabkan kadar neurotransmitter berkurang dan

menghasilkan produk yang bersifat neurotoksik seperti aldehid dan hidrogen peroksida (Vianello et al., 2016). Aktivitas MAO dapat dihambat dengan melibatkan inhibitor sehingga konsentrasi serotonin dan dopamin dapat kembali meningkat (Muhi-eldeen et al., 2019).

Antidepresan digunakan sebagai terapi pada penderita depresi dan berperan sebagai penyeimbang kimiawi pada otak penderita. *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI) merupakan salah satu golongan obat antidepresan yang lazim digunakan (Carradori et al., 2018). Obat-obat antidepresan sintetis, seperti *moclobemide* (kelompok MAOI) menimbulkan efek samping seperti perasaan gelisah, sakit kepala, gangguan tidur, dan mudah lelah (Rimon, 2013). Hal ini tentu akan menghambat proses penyembuhan. Sehingga muncul upaya alternatif seperti penggunaan obat-obatan herbal untuk menekan efek samping yang disebabkan oleh obat-obatan sintetis (Kumar, 2017). *St. John's Wort* salah satu antidepresan herbal yang terbukti lebih ampuh dengan sifat toksik yang lebih rendah dibandingkan antidepresan sintetis (Kumar et al., 2015).

Cabai Jawa (*Piper longum* BL.) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang banyak ditemukan di perkebunan Indonesia. Beberapa metabolit yang terdapat pada tanaman cabai jawa seperti piperlonguminine, piperine, guineensine, dan methyl piperate telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antidepresan (Puspitasari, 2017). Berdasarkan kajian tanaman obat Indonesia, senyawa piperine dapat berperan sebagai inhibitor terhadap MAO-A dan MAO-B pada otak tikus secara kompetitif. Guineensine dan methyl piperate

mampu menghambat aktivitas katalitik enzim MAO, namun methyl piperate lebih selektif terhadap MAO-B (Adelina, 2013). Secara *in vivo*, senyawa piperine berpotensi sebagai antidepresan ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar serotonin dan norepinefrin pada hipokampus tikus akibat adanya aktivitas penghambatan kerja MAO (Lee et al., 2013).

Senyawa aktif cabai jawa telah diuji secara *in vivo* berpotensi sebagai antidepresan. Namun, penelitian secara *in vivo* tidak menjelaskan secara pasti sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* dari metabolit tersebut. Penelitian secara *in silico* akan melakukan pendekatan secara komputasi terhadap senyawa baru yang dianggap berpotensi sebagai obat dengan menggunakan metode SwissADME (Roqaya, 2018). Kajian terkait potensi bahan alam secara *in silico* telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya, sebagai antidepresan (Ananta & Novianty, 2022; Maylinda & Novianty, 2021; Ningsih & Novianty, 2020; Novianty, 2023; Sirait & Novianty, 2022) dan sebagai obat COVID-19 (Novianty et al., 2021) Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan pendekatan secara *in silico* terhadap tiga konstituen aktif cabai jawa, yaitu piperine, piperlongumine, dan methyl piperate menggunakan SwissADME. Sehingga, dari penelitian ini diharapkan dapat memprediksi senyawa aktif yang berperan sebagai *lead compound* melalui analisis sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* senyawa cabai jawa.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan adalah adalah laptop ASUS Intel® core i3-7020U, 2.3 GHz, RAM 4.00 GB. Penelitian ini juga menggunakan program yang dijalankan dengan sistem Windows 10 yaitu SwissADME. Bahan berupa struktur 3 senyawa aktif cabai jawa : piperine, piperlongumine, dan methyl piperate dan kontrol (moclobemide) diperoleh dari database PubChem.

Analisis sifat farmakokinetik menggunakan situs online SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan menyalin kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kemudian, kode SMILES tersebut dimasukkan dan mendapatkan data hasil prediksi klik *run*. Analisis sifat farmakokinetik berdasarkan ADME meliputi parameter Blood Brain Barrier (BBB) *permeant*, Gastrointestinal (GI) *absorption*, P-gp, inhibitor CYP1A2 dan CYP2D6 serta LogKp.

Analisis sifat *drug-likeness* juga dilakukan pada aplikasi online SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan menyalin kode SMILES dari database PubChem. Klik *run* setelah memasukkan kode SMILES. Analisis sifat *drug-likeness* berdasarkan aturan Ghose, aturan Veber, aturan Lipinski, dan *bioavailability score*. Prediksi absorpsi gastrointestinal dan penetrasi otak dapat dilihat pada *boiled egg*.

RESULTS AND DISCUSSION/ HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis SwissADME senyawa aktif cabai jawa dilakukan untuk mengetahui sifat farmakokinetik berdasarkan

absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) yang dapat dilihat pada Tabel 1. Parameter BBB digambarkan melalui *boiled egg* secara 2D (Gambar 1).

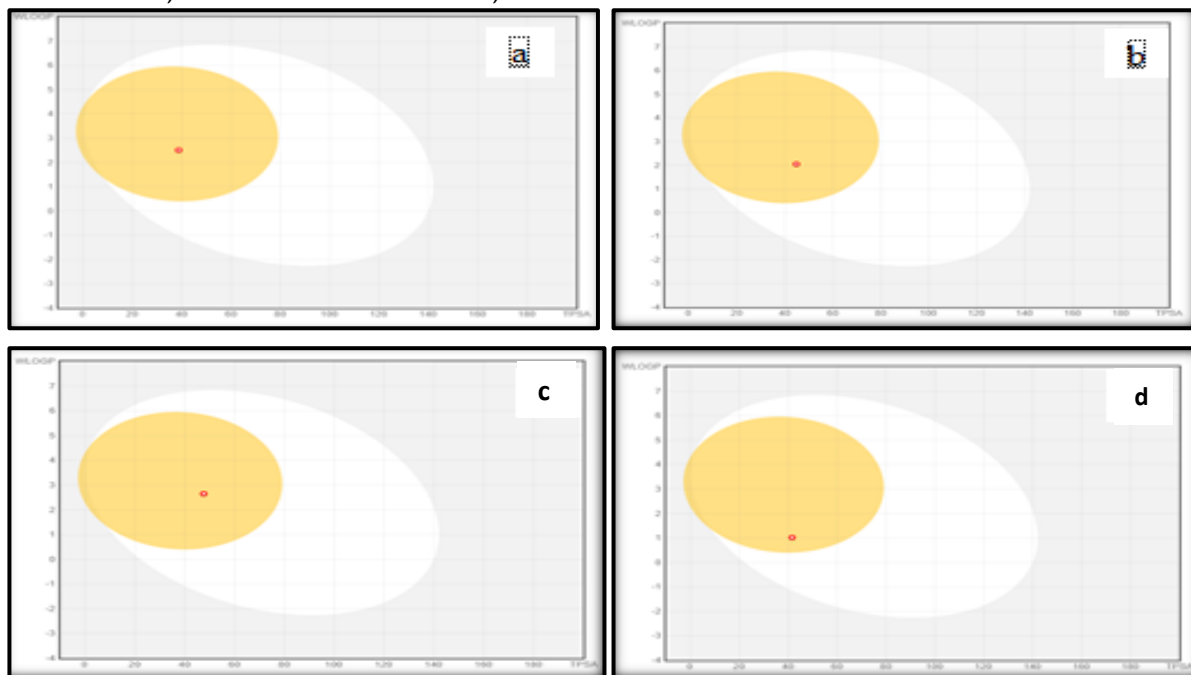
Tabel 1. Hasil sifat farmakokinetik senyawa aktif cabai jawa dan kontrol positif

Senyawa	Sifat Farmakokinetik					
	GI <i>absorption</i> ^a	P-gp inhibitor ^b	CYP1A2 Inhibitor ^c	CYP2D6 Inhibitor ^d	BBB <i>Permeant</i> ^e	LogKp ^f (cm/s)
Piperine	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	-5.58
Piperlongumine	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	-4.90
Methyl piperate	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	-5.19
Moclobemide	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	-6.88

Keterangan: ^aabsorpsi gastrointestinal (GI-*absorption*) penyerapan obat diusus; ^bP-glikoprotein. (P-gp) pengangkut obat dan penentu penyerapan obat; ^cCYP1A2 dan ^dCYP2D6 bagian dari subfamili sitokrom P450; ^eBBB *permeant* (Blood-Brain Barrier) atau sawar darah otak; ^fLogKp parameter permeabilitas kulit pada proses ekskresi.

Analisis SwissADME berdasarkan sifat farmakokinetik pada Tabel 1. menunjukkan moclobemide sebagai kontrol positif memenuhi semua standar parameter karena memiliki GI-*absorption High*, P-gp *No*, Inhibitor CYP1A2 *No*, Inhibitor CYP2D6 *No*, BBB

Yes, dan LogKp <-2,5cm/s. Semua senyawa aktif cabai jawa memenuhi parameter GI-*absorption*, P-gp, BBB, LogKp, dan inhibitor CYP2D6. Namun, ketiga metabolit berperan sebagai inhibitor terhadap CYP1A2.



Gambar 1. *Boiled egg* piperine (a), methyl piperate (b), piperlonguminine (c) dan moclobemide (d)

Prediksi sifat farmakokinetik bertujuan untuk melihat bagaimana

senyawa obat mempengaruhi organisme. Parameter yang ditinjau meliputi absorpsi (proses penyerapan obat), distribusi (penyebaran obat), metabolisme (cara kerja obat), dan ekskresi (proses pembuangan obat setelah dimetabolisme) (Malau & Sianturi, 2019). Obat yang telah dikonsumsi secara oral akan diabsorpsi melalui selaput lendir saluran pencernaan dan sebagian besar interaksi berlangsung di usus. Kemudian, obat akan dibawa ke hati sebelum diedarkan ke seluruh tubuh (Baxter, 2008).

Proses distribusi obat meliputi penghantaran senyawa obat dari sirkulasi sistemik ke jaringan tubuh. Aliran darah ke berbagai organ tubuh tidak sama. Organ tubuh yang paling vital seperti otak, hati, dan ginjal menerima suplai darah terbesar. Hal inilah yang menyebabkan timbul pernyataan bahwa konsentrasi obat yang paling tinggi di otak. Pendistribusian obat ke dalam otak dapat dibatasi oleh P-glikoprotein (protein pengangkut obat). Obat-obat yang merupakan inhibitor transporter ini akan memperbesar penyerapan substrat obat ke otak (Noviani & Vitri, 2017).

Tahapan selanjutnya adalah metabolisme obat. Setelah didistribusikan, obat akan dimetabolisme yang berlangsung dalam serum, ginjal, usus, dan kulit. Akan tetapi, umumnya proses metabolisme dilakukan oleh enzim pada membran retikulum endoplasma sel-sel hati. Obat dapat mengalami 2 jenis metabolisme untuk mengubahnya menjadi lebih polar, salah satunya adalah reaksi fase I yang melibatkan reaksi oksidasi, reduksi, ataupun hidrolisis. Reaksi ini melibatkan enzim yang mengandung sitokrom P450 dengan isoenzim yang berperan penting, yaitu CYP1A2,

CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, dan CYP3A4. CYP adalah enzim yang berperan untuk memetabolisme senyawa endogen yang mampu mengkatalisis perubahan biologis oksidatif sebagian obat dan xenobiotik lipofilik (Noviani & Vitri, 2017).

Obat yang telah mengalami metabolisme akan dibuang dari tubuh. Sebagian besar obat akan diekskresi melalui ginjal dalam bentuk urin. Namun obat juga dapat dikeluarkan melalui eksokrin (keringat, ludah), kulit, dan traktusisestinal. Obat diekskresi oleh ginjal dalam bentuk utuh ataupun dalam bentuk metabolitnya (Malau & Sianturi, 2019).

Berdasarkan hasil pada Tabel 1. semua metabolit cabai jawa beserta kontrol positif dapat diserap dengan baik oleh tubuh ditandai dengan parameter GI-absorption "High". Parameter distribusi dapat dilihat melalui peran senyawa sebagai inhibitor atau substrat terhadap P-glikoprotein (P-gp) yang berperan sebagai pengangkut obat dan menentukan proses penyerapan dan pembuangan obat dari tubuh. Semua senyawa menunjukkan sebagai non inhibitor terhadap P-gp. Parameter inhibitor terhadap enzim CYP menunjukkan aktivitas metabolisme senyawa dalam tubuh. Ketiga konstituen utama cabai jawa dan moclobemide berperan sebagai inhibitor CYP2D6 namun ketiga senyawa berperan sebagai inhibitor CYP1A2. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa moclobemide dapat dimetabolisme dengan baik oleh enzim CYP1A2 dan CYP2D6. Sementara senyawa aktif cabai jawa hanya dapat dimetabolisme dengan baik oleh enzim CYP2D6. Enzim CYP1A2 bertanggung jawab dalam memetabolisme obat-obatan kelompok antipsikotik, sementara CYP2D6 bertanggung jawab

untuk memetabolisme obat antidepresan (Brosen & Damkier, 2018). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa ketiga senyawa cabai jawa berpotensi sebagai antidepresan karena tetap dapat dimetabolisme dengan baik oleh enzim CYP2D6. Prediksi sifat farmakokinetik lainnya adalah LogKp untuk melihat permeabilitas kulit. Apabila LogKp > -2,5 cm/s, maka permeabilitas kulit dinyatakan relatif rendah. Semua senyawa menunjukkan hasil LogKp < -2,5 cm/s. Hal ini menandakan bahwa semua senyawa memiliki permeabilitas yang baik.

Prediksi farmakokinetik juga dapat dilihat melalui parameter *boiled-egg*.

Bagian putih pada *boiled-egg* menunjukkan pasif absorpsi gastrointestinal semetara bagian yang berwarna kuning menunjukkan penetrasi otak (Bonnet, 2013). Berdasarkan Gambar 1. Semuanya senyawa cabai jawa dan moclobemide terabsorpsi dengan baik dan dapat menembus BBB. Obat antidepresan dikatakan baik apabila mampu menembus BBB mengingat bahwa target obat adalah jaringan pada otak.

Sifat *drug-likeness* senyawa aktif cabai jawa dianalisis menggunakan SwissADME (Tabel 2.) dan radar bioavailibilitas divisualisasikan secara 2D pada Gambar 2.

Tabel 2. Hasil sifat *drug-likeness* senyawa aktif cabai jawa dan kontrol positif

Senyawa	<i>Drug-likeness</i>			<i>Bioavailability Score****</i>
	Lipinski*	Ghose**	Veber***	
Piperine	Yes	Yes	Yes	0,55
Piperlongumine	Yes	Yes	Yes	0,55
Methyl piperate	Yes	Yes	Yes	0,55
Moclobemide	Yes	Yes	Yes	0,55

Keterangan: * aturan lipinski (*Rules of Lipinski*); **aturan Ghose; ***aturan Veber; ****skor nilai bioavailibilitas kandidat obat.

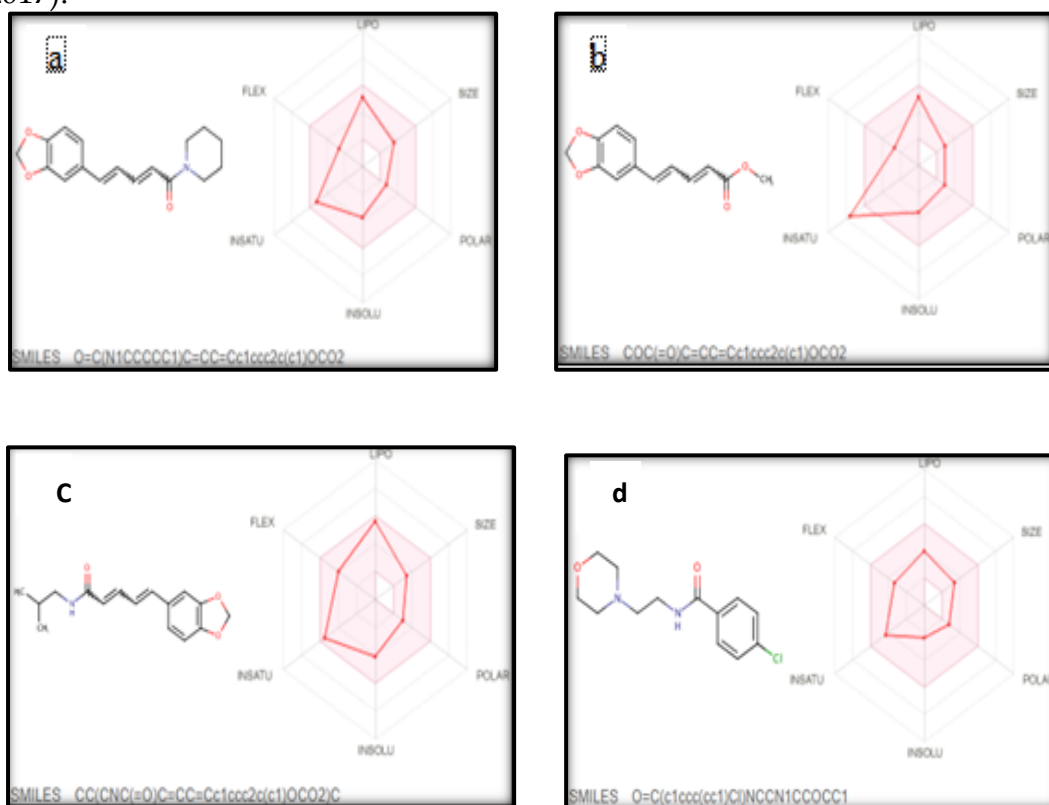
Analisis *SwissADME* berdasarkan sifat *drug-likeness* pada (Tabel 2.) menunjukkan senyawa aktif cabai jawa dan kontrol positif memenuhi aturan Lipinski, aturan Veber dan aturan Ghose, serta memiliki *bioavailibility score* 0,55. Maka semua senyawa memenuhi parameter *drug-likeness*.

Analisis sifat kemiripan obat (*drug-likeness*) dapat dilihat dari aturan Lipinski, Ghose, dan Veber. Aturan Lipinski menunjukkan sifat fisikokimia dan sifat hidrofobik atau hidrofilik senyawa untuk dapat melalui membran sel secara difusi pasif. Beberapa syarat dalam aturan Lipinski adalah nilai logP < 5; berat molekul < 500 Da; jumlah donor ikatan hidrogen < 5; dan jumlah akseptor hidrogen < 10. Aturan

ghose : nilai logP antara -0,4 hingga -5,6; massa molekul 160-480 Da, refraktivitas molar 40-130; dan jumlah atom 20-70. Kemudian aturan Veber melihat kendala seperti *rotatable bond* kecil sama dengan 10 (Nambiar & Biju, 2022). Bioavailibilitas menunjukkan antara hubungan dosis obat dan jumlah relatif obat yang dikirim ke aliran darah. Suatu senyawa dikatakan dapat diserap secara baik oleh tubuh apabila memiliki nilai bioavailibilitas sama besar dengan 0,55 (Daina et al., 2017; Narko et al., 2017).

Parameter radar bioavailibilitas divisualisasikan secara 2D pada (Gambar 2) diketahui bahwa *piperine* dan *piperlonguminine* serta kontrol positif dapat dijadikan obat oral karena berada di area merah muda radar

bioavailabilitas. Area merah yang terdapat pada radar bioavailabilitas menunjukkan kisaran optimum suatu senyawa sebagai obat oral dengan memperhitungkan 6 sifat fisikokimia, antara lain kemampuan senyawa untuk larut dalam lemak (lipofilisitas), ukuran molekul sekitar 150-500 g/mol, nilai TPSA (polaritas) 20-130Å, nilai logS <6 sebagai parameter kelarutan, jumlah ikatan yang bisa diputar < 9 (fleksibilitas), dan fraksi karbon hibridisasi sp³ >0,25 (saturasi) (Daina et al., 2017).



Gambar 2. Radar bioavaibilitas *piperine* (a), *methyl piperate* (b), *piperlonguminine* (c) dan *moclobemide* (d)

CONCLUSION/ SIMPULAN

Ketiga senyawa aktif cabai jawa (*piperine*, *methyl piperate*, dan *piperlonguminine*) menunjukkan hasil yang baik pada prediksi sifat farmakokinetik dan mampu melewati BBB untuk mencapai enzim target yaitu MAO yang berada di otak. Dari hasil

radar bioavailabilitas dan *boiled egg* didapatkan bahwa metabolit cabai jawa berpotensi untuk dijadikan obat oral. Senyawa *piperine* menunjukkan hasil terbaik pada setiap parameter ADME.

DAFTAR RUJUKAN

- Adelina, R. (2013). Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 9–18.
- Ananta, S., & Novianty, R. (2022). Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Kompleks MAO-A dan Safrol sebagai Kandidat Antidepresan menggunakan Aplikasi Gromacs. *Repository University of Riau*, 1–9.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interaction* (8th Editio). Pharmaceutical Press.
- Bonnet, U. (2013). Moclobemide : Therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Reviews*, 9(1), 97–140.
- Brosen, K., & Damkier, P. (2018). *Pharmacogenetics*. Elsevier.
- Carradori, S., Secci, D., & Petzer, J. P. (2018). MAO inhibitors and their wider applications: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(3), 211–226.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(42717), 1–13.
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11).
- Kumar, D. M. (2017). Antidepressant potential of isolated bioactive compound from *Butea Monosperma* (Lam.) Kuntze. *Life*, 3(2), 225–236.
- Kumar, S., Sharma, U. K., Pandey, V. ., & Goyal, D. . (2015). Hypericum: An antidepressant traditional Western herb. *Environment Conservation Journal*, 16(1&2), 169–171.
- Lee, S. A., Hwang, J. S., Han, X. H., Lee, C., Lee, M. H., Choe, S. G., Hong, S. S., Lee, D., Lee, M. K., & Hwang, B. Y. (2013). Methylpiperate Derivatives from Piper longum and Their Inhibition of Monoamine Oxidase. *Arch Pharm Res*, 31(6), 679–683.
- Malau, N. D., & Sianturi, M. (2019). Analisa interaksi hidrofobik terhadap kestabilan termal enzim xilanase *Aspergillus niger*. *Jurnal EduMatSains*, 3(2), 215–227.
- Maylinda, S., & Novianty, R. (2021). In silico study of safrole compound as antidepressant. *Repository University of Riau*, 1–18.
- Muhi-eldeen, Z. A., Al-kaissi, E., Al-adham, I., & Al-muhtaseb, N. (2019). Design, synthesis and structural elucidation of aryloxyminoacetylenic derivatives as antidepressant activity. *International Journal of Life Science and Pharma Research*. 9(4), 61-70
- Nambiar, M. P., & Biju, A. R. (2022). Designing of promising Tromethamine-Diflunisal-Pyrrole combinations based on COX binding, drug-properties and safety. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 59(7), 732–740.
- Naoui, M., Maruyama, W., & Shamoto-Nagai, M. (2017). Type A

- monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *Journal of Neural Transmission*, 125(1), 53–66.
- Narko, T., Permana, B., Prasetiawati, R., Soni, D., & Khairiyah, F. (2017). Molecular docking study of bulb of bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) compound as anti cervical cancer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 1–14.
- Ningsih, U. P., & Novianty, R. (2020). In silico arecoline compound (*Areca catechu* L.) as antidepressant candidate. *Repository University of Riau*, 1–12.
- Noviani, N., & Vitri, N. (2017). *Farmakologi*. Kementrian Kesehatan RI.
- Novianty, R., Ananta, S., & Karim, M. A. (2021). Herbal plants from Riau Province as inhibitors of COVID-19 binding to ACE2 receptor by computer aided molecular design an in-silico method. *Journal of Physics: Conference Series*, 1788(1), 1–8.
- Novianty, R. (2023). Analisis Farmakokinetik, Toksisitas dan Drug-Likeness Lima Senyawa Aktif Biji Pinang sebagai Antidepresan secara In Silico. *Jurnal Inovasi Pendidikan Dan Sains*, 4(1), 61–66.
- Pradiningsih, A., Zuniarto, A. A., Maulana, N. I., Forced, M., & Test, S. (2017). Uji efektivitas antidepresan. *Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 2(3), 83–93.
- Puspitasari, L. (2017). Ekstrak etanol daun pandan wangi (*pandanus amaryllifolius* r.) 10% menurunkan immobility time dan kadar kortisol tikus jantan galur wistar yang depresi. *Jurnal Intisari Sains Medis*, 8(1), 24–30.
- Rimon, R. (2013). Moclobemide versus imipramine in depressed outpatients: a double-blind multicentre study. *International Clinical Pharmacology*, 7, 141–147.
- Roqaya, S. (2018). Uji in silico senyawa kaempferol sebagai kompetitor estrogen pada reseptor estrogen alfa kanker endometrium. Universitas Islam Negeri Bandung.
- Sari, O. (2019). *Determinan Kejadian Keguguran di Indonesia Tahun 2014 (Analisis Data Sekunder Indonesia Family Life Survey)*. Universitas Sriwijaya.
- Sirait, V. V., & Novianty, R. (2022). Analisis Studi In Silico Seyawa Guineensine sebagai Kandidat Obat Antidepresan. *Repository University of Riau*, 1–15.
- Vianello, R., Carmen, D., & Janez, M. (2016). The use of multiscale molecular simulations in understanding a relationship between the structure and function of biological systems of the brain: the application to monoamine oxidase enzymes. *Frontiers in Neuroscience*, 10(1), 1–24.