

Analisis Interaksi Senyawa Guvakolin dan Homoarekolin terhadap MAO-A secara *In Silico*

Riryn Novianty*

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Riau
Kampus Bina Widya, Jl. HR Soebrantas Km 12,5, Pekanbaru 28293, Riau, Indonesia

*Correspondence e-mail: rirynnovianty@lecturer.unri.ac.id

Abstract

This study was aimed to conduct the inhibitory activity of the MAO-A enzyme (PDB ID: 2Z5Y) by the active compounds of *Areca catechu* L. The method used is *in silico* approach using AutoDock Vina, PyMol, and Discovery Studio (DSV). The prediction of pharmacokinetic properties and drug-likeness used the Swiss-ADME online website. The docking results exhibited guvacoline has a binding free energy value of -5.9 kcal / mol compared to homoarecoline (-5.4 kcal / mol), and positive control (-5.7 kcal / mol). Guvacoline compounds have a hydrogen bond in the active site of the enzyme. *Areca nut* compounds obtained good results on pharmacokinetic properties, but not so good on the BBB parameter. The compounds obtained good results for the parameters of the Lipinski, Veber rule, bioavailability score, but the guvacoline compounds could not meet Ghose's rule. The results of the bioavailability radar showed that the compounds have properties as oral drug.

Keywords: ADME, Antidepressants, *Areca nut*, Docking, Monoamine oxidase

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji penghambatan aktivitas enzim MAO-A (PDB ID: 2Z5Y) oleh senyawa aktif *Areca catechu* L. Metode yang digunakan adalah pendekatan secara *in silico* menggunakan AutoDock Vina, PyMol, dan Discovery Studio (DSV). Sifat farmakokinetik dan drug-likeness diprediksi menggunakan situs online Swiss-ADME. Hasil simulasi docking didapat bahwa guvakolin memiliki nilai energi bebas ikatan terkecil yaitu -5,9 kcal/mol dibandingkan dengan homoarekolin (-5,4 kcal/mol) dan kontrol positif (-5,7 kcal/mol). Senyawa guvakolin memiliki 1 ikatan hidrogen terhadap situs aktif enzim. Prediksi sifat farmakokinetik senyawa biji pinang didapatkan hasil yang baik, namun tidak begitu baik pada parameter BBB. Senyawa memenuhi parameter aturan Lipinski, Veber, bioavailability score, namun senyawa guvakolin tidak dapat memenuhi aturan Ghose. Hasil radar bioavailabilitas menunjukkan senyawa aktif biji pinang memenuhi sifat sebagai obat oral.

Kata kunci: ADME, Antidepresan, Biji pinang, Docking, Monoamin oksidase

1. Pendahuluan

Depresi merupakan gangguan mental yang secara klinis ditandai dengan kurangnya minat dalam hal yang menyenangkan, emosi tidak stabil dan adanya pemikiran untuk bunuh diri (Pradiningsih et al., 2017). Artikel WHO (2018) telah melaporkan bahwa depresi harus ditangani dengan serius dengan jumlah penderita 300 juta jiwa dan diproyeksikan menjadi beban penyakit teratas pada tahun 2030. Depresi memang telah menjadi masalah utama dibidang kesehatan, *Mental Health Action Plan 2013-2020* merencanakan suatu sistem untuk menurunkan tingkat bunuh diri yang disebabkan depresi sebesar 10% pada tahun 2020 untuk meningkatkan produktivitas manusia dalam jangka panjang (Sari, 2019). Pandemi COVID-19 yang telah terjadi sangat memberikan dampak terhadap kondisi mental masyarakat, data yang diambil secara *daring* oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI) sebanyak 1552 responden mengaku menderita depresi akibat pandemi (PDSKJI, 2020).

Ketidakseimbangan neurotransmitter di otak menjadi salah satu penyebab terjadinya depresi. Monoamin atau kerap disebut amina biogenik yang terdiri dari dopamin, noradrenalin dan serotonin merupakan neurotransmitter utama yang berperan penting pada penderita depresi. Neurotransmitter tersebut dapat berkurang akibat deaminasi oksidatif oleh enzim Monoamin Oksidase-A (MAO-A) menjadi senyawa aldehyd dan hidrogen peroksida, serta ion ammonium (Naoi et al., 2017).

Biji pinang (*Areca catechu* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang bersifat sedatif. Ritual mengunyah pinang telah lama dilakukan oleh masyarakat Riau, sehingga ada tradisi yang disebut

mengingat. Ritual tersebut telah dikaitkan dengan efek psikostimulan, kepuasan, dan penurunan stres (Ali & Khuwaja, 2011). Secara *in vivo* ekstrak etanol biji pinang telah dilaporkan dapat meningkatkan kadar serotonin dan noradrenalin secara atipikal pada hippocampus tikus (Abbas et al., 2012). Pada kajian tanaman obat Indonesia, pinang dapat mengurangi durasi imobilitas secara signifikan bahkan sama dengan moclobemide (obat antidepresan selektif Inhibitor MAO-A) tanpa menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap aktivitas motorik (Adelina, 2013). Namun, moclobemide menimbulkan efek samping seperti kelelahan, sakit kepala, gelisah, gugup, dan gangguan tidur yang dapat hilang dalam waktu 2 minggu pengobatan (Rimon et al., 1993). Metode penyembuhan depresi menggunakan tanaman-tanaman obat dapat menekan efek samping yang disebabkan oleh obat sintetik (Dhingra & Sharma, 2006).

Berdasarkan penelitian Peng et al., (2015) dengan menggunakan *software The Bio-Loom 1.5, Molinspiration Property Calculator* dan *ACD/I-LAB* didapatkan tiga (arekolin, guvakolin, dan homoarekolin) dari tujuh senyawa aktif pada biji pinang memiliki bioavailabilitas yang baik sebagai obat oral. Uji *in silico* yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya memberikan insight dalam mengkaji potensi bahan alam sebagai kandidat obat antidepresan (Ananta & Novianty, 2022; Maylinda & Novianty, 2021; Ningsih & Novianty, 2020; Novianty, 2023; Sirait & Novianty, 2022) dan obat COVID-19 (Novianty et al., 2021). Sehingga perlu dilakukan evaluasi terkait efektivitas senyawa aktif biji pinang dalam menghambat enzim MAO-A dengan moclobemide sebagai kontrol positif melalui pendekatan secara *in silico*. Kajian menggunakan metode *in silico* dapat memudahkan peneliti untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan dan protein target hanya dengan melalui simulasi komputer akan didapati hasil secara detail. Dari penelitian ini akan didapati hasil interaksi yang terjadi antara senyawa aktif (sebagai ligan) dan MAO-A (sebagai protein target) serta dilakukan juga prediksi sifat *drug-likeness* dan farmakokinetik konstituen aktif biji pinang sebagai kandidat obat antidepresan.

2. Metodologi

2.1. Alat dan Bahan

Molecular docking dalam penelitian ini menggunakan laptop ASUS Intel® core i3-7020Li, 2.3 GHz, RAM 4.00 GB. Program yang digunakan adalah *Chemdraw Ultra 13.0, AutoDock Vina, BIOVIA Discovery Studio Visualizer* (DSV), *PyMol 2.4.0* dari Schrodinger dan *SwissADME*. Semua program dijalankan dengan sistem Windows 10.

Senyawa aktif biji pinang yang dipilih sebagai ligan adalah guvakolin dan homoarekolin. Moclobemide digunakan sebagai kontrol positif. Semua ligan digambar dengan format “.pdb” dan kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*). Struktur 3D reseptor yang digunakan untuk penelitian ini diunduh pada situs Protein Data Bank (PDB) dengan PDB ID: 2Z5Y (struktur kristal enzim MAO-A pada manusia), berkas diunduh dengan format “.pdb”.

2.2. Prosedur Penelitian

2.2.1. Pengunduhan reseptor

Struktur 3D protein MAO-A (PDB ID: 2Z5Y) diunduh pada situs protein data bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) dengan format berkas “.pdb”.

2.2.2. Pemisahan ligan alami dengan reseptor

Struktur 3D protein MAO-A (PDB ID: 2Z5Y) yang telah diunduh, dibuka pada lembar kerja Biovia DSV. Molekul air dan lainnya yang berikatan dengan protein dihapus sebelum melakukan docking dan file protein disimpan dalam format “.pdb”. Setelah itu, dari protein asli tersebut diambil ligan alami dengan cara menghapus protein yang terikat dengan ligan dan molekul lainnya. Selanjutnya ligan alami disimpan dalam bentuk format “.pdb”.

2.2.3. Validasi metode atau *re-docking*

Preparasi ligan dan reseptor dilakukan sebelum docking, dengan cara ligan alami yang telah dipisahkan sebelumnya dari reseptor dioptimasi pada lembar kerja AutoDock Vina dengan meng-klik pilihan torsi dan disimpan dalam format “ligan.pdbqt”. Kemudian, reseptor yang telah dipisahkan dengan ligan alami akan ditambahkan atom hidrogen menggunakan AutoDock Vina sehingga bersifat polar. File disimpan dalam format “makromolekul.pdbqt”.

Reseptor dan ligan yang telah dipreparasi pada lembar kerja AutoDock Vina selanjutnya membuat gridbox dengan mengatur spacing menjadi 1Å serta atur kotak grid sampai seluruh ligan tertutupi kotak dengan grid point untuk reseptor: x = 104; y = 96; z = 72. Data yang diperoleh dari gridbox akan disalin untuk file konfigurasi yang disimpan dengan nama file "conf.txt". File konfigurasi diperlukan untuk menjalankan simulasi docking.

2.2.4. Simulasi docking

Simulasi dilakukan dengan menggunakan AutoDock Vina dan hasil docking diinterpretasikan melalui program command prompt dengan skrip "C:\Vina>Vina -config config.txt -log log.txt". Hasil secara otomatis disimpan dalam format "output.pdbqt".

2.3. Analisis data

Bentuk konformasi ligan setelah simulasi docking dibandingkan dengan konformasi ligan sebelum simulasi melalui software PyMol dengan membandingkan nilai RMSD. Parameter perbandingan dilihat berdasarkan nilai RMSD referensi dengan nilai RMSD terbaik yaitu <2 Å (Frimayanti, 2021). Kemudian, visualisasi 2D dari simulasi docking dapat dilakukan dengan menggunakan Biovia DSV.

2.4. SwissADME

Evaluasi sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* dilakukan melalui situs online SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dengan menyalin kode SMILE senyawa uji dan kontrol positif di Pub Chem.

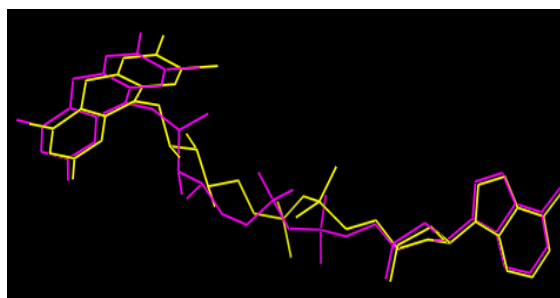
3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Validasi metode atau re-docking

MAO-A memainkan peran utama dalam katabolisme serotonin dan norepinefrin, sedangkan dopamin adalah substrat umum dari kedua MAO (Naoui et al., 2017). Situs aktif dari protein MAO-A terdapat pada ligan FAD/*flavin-adenine dinucleotide* dan dijadikan ligan alami untuk proses validasi metode. Pemilihan ligan alami juga berdasarkan penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo* yang terbukti memiliki aktivitas dalam menghambat aktivitas enzim (Buontempo et al., 2015).

Proses validasi metode atau redocking dilaksanakan dengan men-docking kembali ligan alami dengan protein 2Z5Y yang bertujuan untuk melihat akurasi dari tahapan penelitian yang dilakukan. Langkah awal yang perlu dipersiapkan ialah preparasi ligan alami dan reseptor yang bertujuan untuk memperbaiki data protein yang berkurang akibat dari proses pemisahan ligan alami.

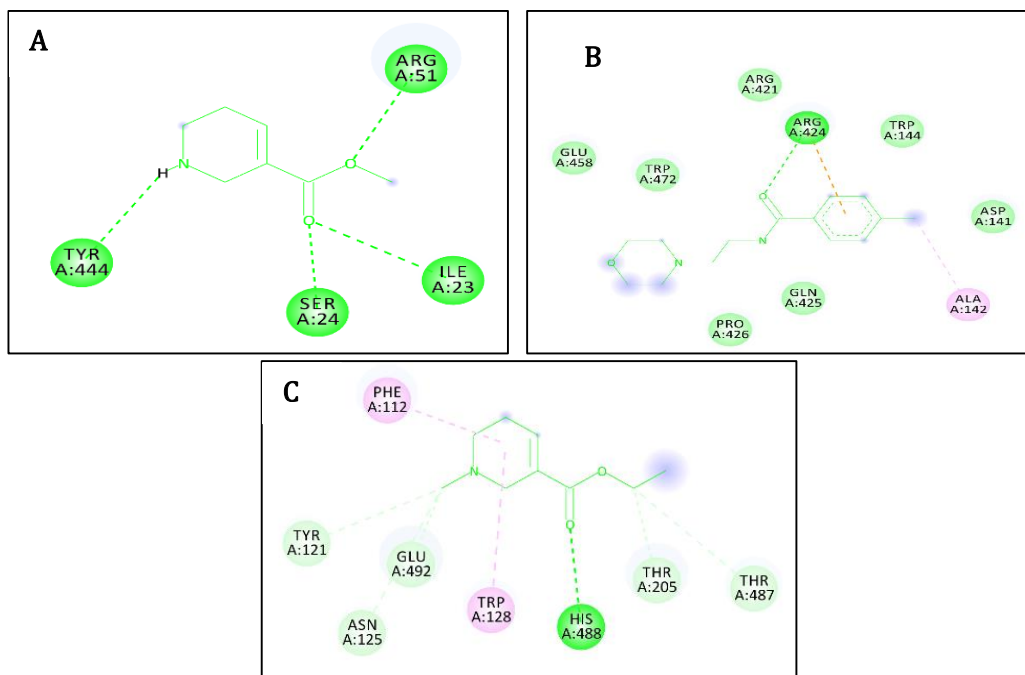
Visualisasi hasil redocking didapatkan bentuk *overlay* konformasi redocking ligan alami FAD (Gambar 1) dimana struktur ligan sebelum docking hampir mirip dengan sesudah docking yang mana diharapkan nantinya bisa mendapatkan hasil penambatan ligan uji yang sesuai dengan posisi ligan alami.



Gambar 1. Overlay konformasi redocking ligan alami FAD (kuning: ligan sebelum docking; ungu: ligan setelah docking)

Hasil visualisasi didapatkan sebanyak 40 residu asam amino dari interaksi ligan alami yang berikatan dengan reseptor 2Z5Y yaitu Val244, Ala44, Gly22, Ser24, Tyr407, Tyr69, Met445, Gly67, Glu43, Thr435, Ile273, Leu277, Tyr402, Arg45, Gly21, Gly434, Gly50, Gly49, Glu436, Ile23, Ala448, Thr52, Gly443, Trp397, Cys406, Lys305, Val303, Phe352, Gly66, Tyr444, Ala68, Arg51, Glu446, Gly25, Pro274, Ala272, Gly20, Leu42,

protein (Putri, 2019). Ikatan hidrogen terbentuk antara akseptor ikatan hidrogen atom O pada ligan alami dengan donor ikatan hidrogen pada residu asam amino. Interaksi hidrofobik menyebabkan meningkatnya derajat ketidakteraturan air sehingga dapat meningkatkan entropi yang berakibat pada menurunnya energy bebas yang menstabilkan kompleks ligan-reseptor. Guvakolin memiliki jumlah ikatan hidrogen terbanyak dan energi bebas ikatan terkecil jika dibandingkan dengan ligan uji yang lain dan kontrol positif yang menyebabkan kompleks ligan-reseptor lebih stabil.



Gambar 3. Visualisasi 2D hasil *molecular docking* guvakolin (A), homoarekolin (B), dan kontrol (C) dengan reseptor 2Z5Y.

Berdasarkan hasil *docking* senyawa aktif biji pinang dapat diketahui bahwa belum ada senyawa yang menunjukkan aktivitas penghambatan enzim MAO-A lebih besar dibanding ligan alaminya. Meskipun demikian, senyawa guvakolin menunjukkan potensi untuk diteliti lebih lanjut karena memiliki afinitas lebih kuat terhadap enzim MAO-A dibanding dengan kontrol positif.

3.3. SwissADME

Hasil prediksi menggunakan SwissADME melihat sifat farmakokinetik berdasarkan Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME) pada Tabel 2, serta prediksi sifat *drug-likeness* pada Tabel 3 dan hasil visualisasi 2D radar bioavailabilitas yang dapat dilihat pada Gambar 4.

Tabel 2. Hasil prediksi sifat farmakokinetik senyawa aktif biji pinang dan kontrol positif

Senyawa	Sifat Farmakokinetik					
	GI <i>absorption</i> ^a	BBB <i>permeant</i> ^b	P-gp ^c	CYP1A2 inhibitor ^d	CYP2D6 inhibitor ^e	Log Kp ^f
Moclobemide	High	Yes	No	No	No	-6,8 cm/s
Guvakolin	High	No	No	No	No	-7,1 cm/s
Homoarekolin	High	No	No	No	No	-6,8 cm/s

^aabsorpsi gastrointestinal (GI-absorption) penyerapan obat diusus; ^bBBB *permeant* (Blood-Brain Barrier) atau sawar darah otak; ^cinhibisi substrat P-glikoprotein (P-gp) pengangkut obat dan penentu penyerapan obat; ^deCPY1A2 dan CPY2D6 bagian dari subfamili sitokrom P450; ^fparameter permeabilitas kulit pada proses ekskresi.

Parameter yang dilihat dari prediksi sifat farmakokinetik berupa ADME (absorpsi/penyerapan, distribusi/penyebaran, metabolisme dan ekskresi suatu obat didalam tubuh ketika sudah dikonsumsi). Dari

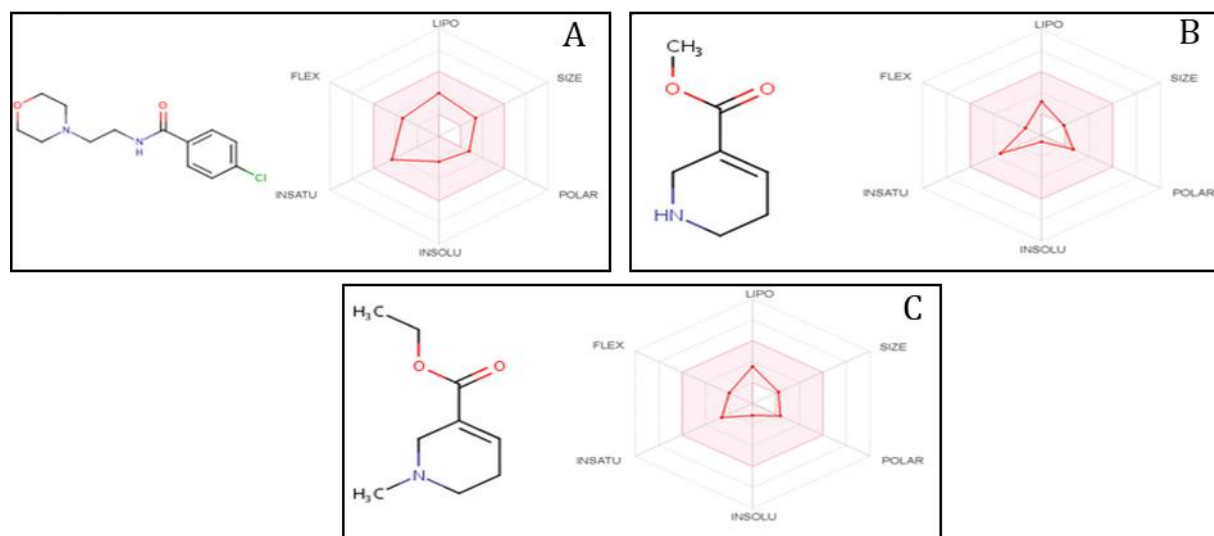
hasil parameter absorpsi gastrointestinal (GI) didapatkan semua senyawa menunjukkan absorpsi yang tinggi. Penyerapan yang tinggi dari suatu obat didalam usus dapat diartikan bahwa obat tersebut bisa didistribusikan keseluruh tubuh terutama ke jaringan target obat. Pada penelitian ini jaringan target obat terdapat didalam otak yang mengharuskan senyawa tersebut harus dapat melewati BBB (*Blood-Brain Barrier*). Namun, hanya senyawa kontrol yang dapat menembus BBB, sedangkan senyawa aktif biji pinang tidak dapat didistribusikan ke otak.

Senyawa aktif biji pinang dengan kontrol didapatkan hasil prediksi metabolisme tidak bersifat inhibitor terhadap CYP1A2 dan CYP2D6 yang merupakan bagian dari sitokrom P450. Sitokrom P450 terdiri dari superfamili enzim yang mengkatalisasi oksidasi tidak hanya berbagai macam obat eksogen dan karsinogen, senyawa endogen, hormon steroid dan amino neuroaktif (Niwa et al., 2018). Berdasarkan data tersebut, senyawa aktif biji pinang dan kontrol dapat dimetabolisme dengan baik oleh enzim CYP1A2 dan CYP2D6. Parameter selanjutnya adalah permeabilitas kulit. Suatu senyawa dikatakan mempunyai permeabilitas kulit yang relatif rendah bila mempunyai nilai $\log K_p > -2,5$ cm/s (Pires et al., 2015). Parameter ini merupakan bagian dari ekskresi suatu senyawa obat didalam tubuh melalui kulit. Senyawa aktif biji pinang (guvakolin dan homoarekolin) serta kontrol memiliki nilai $\log K_p$ masing-masing -7,1 cm/s; -6,8 cm/s dan -6,8 cm/s yang menunjukkan bahwa nilai $\log K_p < -2,5$ cm/s yang dapat diartikan senyawa aktif biji pinang dan kontrol mempunyai permeabilitas kulit yang baik.

Tabel 3. Hasil prediksi sifat *drug-likeness* senyawa aktif biji pinang dan kontrol positif

Senyawa	<i>Drug-likeness</i>			
	<i>Lipinski*</i>	<i>Ghose**</i>	<i>Veber***</i>	<i>Bioavailability Score****</i>
Moclobemide	Yes	Yes	Yes	0,55
Guvakolin	Yes	No	Yes	0,55
Homoarekolin	Yes	Yes	Yes	0,55

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



Gambar 4. Radar bioavailabilitas senyawa moclobemide (A), guvakolin (B), dan homoarekolin (C)

Prediksi *drug-likeness* suatu senyawa didasarkan pada aturan Lipinski (tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen; tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen; massa molekul <500 dalton), aturan Ghose (nilai $\log P$ yang dihitung antara -0,4 dan -5,6; massa molekul antara 160 dan 480; refraktivitas molar antara 40 dan 130; dan jumlah total atom antara 20 dan 70), serta aturan Veber yang melihat kendala yang terlihat pada sifat *drug-likeness* seperti *rotatable bond* ≤ 10 dan *polar surface area* (PSA) ≤ 140 (Ali et al., 2017). Semua senyawa aktif biji pinang dan kontrol yang terlihat pada Tabel 3. memenuhi seluruh aturan Lipinski, Veber dan Ghose, namun untuk senyawa guvakolin tidak memenuhi aturan Ghose. *Bioavailability score* merupakan formulasi untuk melihat permeabilitas pada sel Caco-2 (permeabilitas sel monolayer) dalam probabilitas suatu senyawa yang dapat diserap secara baik didalam tubuh manusia jika memiliki nilai 0,55

(Martin & Park, 2005) Berdasarkan hasil *bioavailability score* setiap senyawa aktif biji pinang dan kontrol didapatkan nilai 0,55. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif biji pinang dan kontrol dapat diserap baik oleh tubuh secara baik pada sel Caco-2.

Radar bioavibilitas memiliki area merah muda yang merupakan kisaran optimal senyawa sebagai obat oral dengan melihat perhitungan dari enam sifat fisikokimia seperti lipofilisitas, ukuran molekul (150-500g/mol), polaritas (nilai TPSA kisaran 20-130Å), kelarutan (nilai log S tidak lebih dari 6), fleksibilitas (jumlah ikatan yang dapat diputar tidak lebih dari 9) dan saturasi (fraksi karbon pada hibridisasi sp³ tidak kurang dari 0,25) (Daina et al., 2017). Berdasarkan hasil *drug-likeness* (Gambar 4) terlihat bahwa senyawa aktif biji pinang dengan kontrol positif masih berada di area merah muda yang dapat diartikan bahwa senyawa tersebut baik untuk dijadikan obat oral.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa guvakolin memiliki aktivitas antidepresan yang lebih baik dibandingkan senyawa aktif lainnya. Hal ini diperkuat dengan hasil simulasi *docking* didapati bahwa guvakolin memiliki nilai energi bebas ikatan terkecil dibandingkan senyawa lainnya serta memiliki 1 ikatan hidrogen terhadap situs aktif enzim. Sehingga menciptakan interaksi yang lebih stabil antara ligan (guvakolin) dan reseptor (MAO-A). Senyawa aktif biji pinang memiliki sifat farmakokinetik yang baik namun tidak dapat menembus BBB untuk mencapai jaringan target (otak). Meskipun demikian, senyawa aktif biji pinang berpotensi untuk dijadikan obat oral.

Daftar Pustaka

- Abbas, G., Naqvi, S., Erum, S., Ahmed, S., Atta-Ur-Rahman, & Dar, A. (2012). Potential antidepressant activity of areca catechu nut via elevation of serotonin and noradrenaline in the hippocampus of rats. *Phytotherapy Research*, 27(1), 39–45. <https://doi.org/10.1002/ptr.4674>
- Adelina, R. (2013). Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 9–18. <https://media.neliti.com/media/publications/104374-ID-kajian-tanaman-obat-indonesia-yang-berpo.pdf>
- Ali, A., Badawy, M. E. I., Shah, R., Rehman, W., & El, Y. (2017). Synthesis , Characterization and In-Silico ADMET Screening of Mono- and Di- Hydrazides and Hydrazonesfile. *Der Chemica Sinica*, 8(4), 446–460.
- Ali, N. S., & Khuwaja, A. K. (2011). Betel Nut (Areca catechu) Usage and Its Effects on Health. In *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10023-4>
- 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.
- Basuki, S. A., & Melinda, N. (2017). Prediksi Mekanisme Kerja Obat Terhadap Reseptornya Secara in Silico (Studi pada Antibiotika Sefotaksim). *Prosiding: Peningkatan Keilmuan Solusi Tantangan Profesi Kesehatan*, 89–94.
- Buontempo, F., Orsini, E., Lonetti, A., Cappellini, A., Chiarini, F., Evangelisti, C., Evangelisti, C., Melchionda, F., Pession, A., Bertaina, A., Locatelli, F., Bertacchini, J., Neri, M., Mccubrey, J. A., & Martelli, A. M. (2015). Synergistic cytotoxic effects of bortezomib and CK2 inhibitor CX-4945 in acute lymphoblastic leukemia : turning off the prosurvival ER chaperone BIP / Grp78 and turning on the pro- apoptotic NF-κB. *Oncotarget*, 7(2), 1323–1340.
- 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. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dhingra, D., & Sharma, A. (2006). Antidepressant-like activity of n-hexane extract of nutmeg (*Myristica fragrans*) seeds in mice. *Journal of Medicinal Food*, 9(1), 84–89. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.84>
- Frimayanti, N. (2021). Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(2), 56–60. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v9i2.852>
- Martin, Y. C., & Park, A. (2005). A Bioavailability Score. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3164–3170.
- Maylinda, S., & Novianty, R. (2021). In silico study of safrole compound as antidepressant. *Repository*

University of Riau, 1–18.

- Naoi, 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. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1709-8>
- Ningsih, U. P., & Novianty, R. (2020). In silico arecoline compound (Areca catechu L.) as antidepressant candidate. *Repository University of Riau*, 1–12.
- Niwa, T., Yanai, M., Matsumoto, M., & Shizuku, M. (2018). Effect of Cytochrome P450 (CYP) 2D6 Genetic Polymorphism on the Inhibitory Action of Antidepressants on CYP2D6-Mediated Dopamine Formation from p -Tyramine. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 21, 135–142.
- 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. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1788/1/012019>
- Novianty, Riryn. (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.
- Peng, W., Liu, Y., Zhao, C., Huang, X., Wu, N., Hu, M., Xie, S., & Wu, C. (2015). In silico Assessment of Drug-like Properties of Alkaloids from Areca catechu L Nut. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 635–639.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI). (2020). Responden kondisi masyarakat Indonesia dampak akibat COVID-19.
- Pires, D. E. V, Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pradiningsih, A., Zuniarto, A. A., Maulana, N. I. (2017). Uji efektivitas antidepresan suspensi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata, L.*) terhadap mencit putih jantan. *Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 2(3), 83–93.
- Putri, W. R. D. (2019). Studi *molecular docking* senyawa-senyawa 1,5 benzotiazepin turunan kalkon sebagai inhibitor sel kanker payudara MCF-7. *Skripsi*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Pekanbaru.
- Rimon, R. (1993). Moclobemide versus imipramine in depressed out-patients: a double-blind multi-centre study. *International Clinical Pharmacology*, 7, 141–147.
- Sari, O. (2019). *Determinan Kejadian Keguguran di Indonesia Tahun 2014 (Analisis Data Sekunder Indonesia Family Life Survey)*. Universitas Sriwijaya.
- Sarker, S.D., Nahar, L. 2009. *Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi Bahan Kimia Organik, Alam dan Umum*. Yogyakarta: Penerbit Pustaka Pelajar.
- Sirait, V. V., & Novianty, R. (2022). Analisis Studi In Silico Seyawa Guineensine sebagai Kandidat Obat Antidepresan. *Repository University of Riau*, 1–15.
- Suhud, F. (2015). Uji Aktivitas in-silico Senyawa baru 1-Benzil-3-benzoilurea induk dan tersubstitusi sebagai agen antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(4), 245–251.
- World Health Organization (WHO). 2018. Mental disorders fact sheet.