

## In silico study of flavonoid compounds from dadap serep (*Erythrina subumbrans*) twigs and roots as antipyretics

### Studi *in silico* senyawa golongan flavonoid dari ranting dan akar dadap serep (*Erythrina subumbrans*) sebagai antipiretik

Mahkota Alda Mora Montero<sup>a</sup>, Arief Kusuma Wardani<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Muhammadiyah Magelang University, Central Java Province, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [ariefkusumawardani@umimma.ac.id](mailto:ariefkusumawardani@umimma.ac.id)

#### Abstract

Studies *in silico* offer an exciting world where researchers use the power of computing to explore a variety of scientific phenomena. *In silico* allows researchers to virtually test thousands of potential compounds, including natural ingredients, interacting with biological targets. This can speed up drug discovery and reduce reliance on expensive laboratory trials. *Erythrina subumbrans* is a plant in the *Papilionaceae* family that has been phytochemically tested to contain flavonoids suspected of having antipyretic effects. The study aims to identify the most potentially antipyretic compounds among the eight flavonoid groups of the branches and roots of Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*). The study uses the molecular docking method. Tests were conducted against eight flavonoids of the branches and roots of the Dadap serep, namely *pinocembrin*, *3,6,4'-trihydroxyflavone*, *3,6-dihydroxyflavone*, *lupalbigenin*, *erysubin F*, *genistein*, *5-hydroxyphoronone*, and *abyssinone V*, as well as positive controls of *paracetamol* against target proteins with PDB code 1CX2. The data analysis compared the total binding energy and hydrogen binding scores on the emerging amino acid residues. The test results showed that the three most potentially antipyretic compounds were *lupalbigenin*, *erysubin F*, and *abyssinone V*, with consecutive total binding energy scores of -126.3 kcal/mol, -113.1 kcal/mol, and -111.8 kcal/mol.

**Keywords:** Antipyretic, *Erythrina subumbrans*, Flavonoid, Molecular Docking, *In Silico*

#### Abstrak

Studi *in silico* menawarkan dunia yang menarik di mana peneliti menggunakan kekuatan komputasi untuk menjelajahi berbagai fenomena ilmiah. *In silico* memungkinkan peneliti untuk secara virtual menguji ribuan senyawa potensial termasuk bahan alam dalam interaksi dengan target biologis. Hal ini dapat mempercepat waktu proses penemuan obat dan mengurangi ketergantungan pada uji coba laboratorium yang mahal. Dadap serep (*Erythrina subumbrans*) adalah tanaman golongan keluarga *Papilionaceae* yang secara uji fitokimia dilaporkan memiliki kandungan flavonoid yang diduga memiliki efek antipiretik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan senyawa yang paling berpotensi sebagai antipiretik diantara delapan senyawa golongan flavonoid dari ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*). Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking*. Pengujian dilakukan terhadap delapan senyawa golongan flavonoid dari ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*) yaitu *pinocembrin*; *3,6,4'-trihydroxyflavone*; *3,6-dihydroxyflavone*; *lupalbigenin*; *erysubin F*; *genistein*; *5-hydroxyphoronone* dan *abyssinone V*, serta kontrol positif *paracetamol* terhadap protein target dengan kode PDB: 1CX2. Analisis data dilakukan dengan cara membandingkan skor total energi ikatan dan ikatan hidrogen pada residu asam amino yang muncul. Hasil uji menunjukkan bahwa tiga senyawa yang paling berpotensi sebagai antipiretik adalah *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V* dengan skor total energi ikatan berturut-turut -126,3 kkal/mol; -113,1 kkal/mol dan -111,8 kkal/mol.

**Kata Kunci:** Antipiretik, Dadap Serep, Flavonoid, Molekular Docking, *In Silico*



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

#### Article History:

Received: 10/03/2024,  
Accepted: 30/03/2024,  
Revised: 30/03/2024  
Available Online: 31/03/2024

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i1.483>

## Pendahuluan

Studi *in silico* terhadap bahan alam masih jarang dilakukan, padahal saat ini pemanfaatan teknologi informasi dan komputer sebagai alat alternatif pengembangan obat ini sangat menarik. Saat merancang obat, perkembangan eksponensial komputasi membuka peluang untuk pengembangan simulasi dan komputasi [1]. Pengembangan obat *in vitro* dan *in vivo* membutuhkan waktu yang cukup lama. Metode *in silico* adalah pendekatan yang sama penting untuk pengembangan obat. *In silico* adalah uji yang dilakukan melalui komputer [2]. Studi *in silico* menggunakan teknik komputasi untuk mempelajari potensi senyawa bioaktif yang akan menjadi obat, diharapkan mereka dapat mengurangi *trial and error* uji laboratorium secara *in vitro* dan *in vivo*.

*Molecular docking* adalah teknik *in silico* yang populer. Dalam banyak aplikasi penemuan obat, *molecular docking* terjadi antara molekul kecil dan makromolekul, seperti *docking* protein-ligan. Teknik komputasi ini digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul dan menghasilkan model yang mengikat [3]. Senyawa yang mempunyai sifat antipiretik pada tanaman antara lain adalah flavonoid [4]. Untuk menurunkan suhu tubuh, flavonoid berperan sebagai inhibitor biosintesis prostaglandin melalui penghentian enzim siklooksigenase-2 (COX-2) [5]. Flavonoid diduga memiliki efek antipiretik karena struktur kimia flavonoid hampir mirip dengan parasetamol, masing-masing strukturnya memiliki cincin benzena dan gugus fenolik [6].

Potensi farmakologis tanaman obat dipandang sebagai solusi masa depan untuk manajemen perawatan kesehatan [7]. Dadap serep (*Erythrina subumbrans*) adalah tanaman golongan keluarga *Papilionaceae* yang secara uji fitokimia dilaporkan memiliki kandungan saponin, flavonoid, polifenol, tanin, dan alkaloid [8]. Dadap serep memiliki banyak manfaat, namun belum sepenuhnya di eksplorasi. Padahal tanaman ini memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antipiretik, dan antimikroba [9].

Berdasarkan studi yang pernah dilakukan, menunjukkan bahwa ekstraksi dan isolasi ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*) dengan metode maserasi dan *Quick Column Chromatography* (QCC) menghasilkan 28 senyawa diantaranya 8 golongan flavonoid yaitu *pinocembrin*; *3,6,4'-trihydroxyflavone*; *3,6-dihydroxyflavone*; *lupalbigenin*; *erysubin F*; *genistein*; *5-hydroxysophoranone* dan *abyssinone V* [10].

Dari penelitian tersebut dapat kita ketahui bahwa ranting dan akar dadap serep memiliki beberapa kandungan senyawa flavonoid aktif. Namun, belum diketahui kandungan tersebut senyawa mana yang paling berpotensi sebagai antipiretik. Oleh karena itu, melalui penelitian ini akan dilakukan studi *In Silico* Senyawa Golongan Flavonoid dari Ranting dan Akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*) untuk memperoleh informasi kandungan senyawa *bioactive* yang paling potensial sebagai antipiretik, nantinya akan dibandingkan dengan senyawa kontrol *paracetamol*.

## Metode Penelitian

### Alat dan bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian kali ini meliputi beberapa senyawa uji dan protein target. Terdapat delapan senyawa uji yang digunakan yaitu *pinocembrin*; *3,6,4'-trihydroxyflavone*; *3,6-dihydroxyflavone*; *lupalbigenin*; *erysubin F*; *genistein*; *5-hydroxysophoranone* dan *abyssinone V* [10].

Protein target yang digunakan adalah 1CX2 yang membentuk kompleks dengan ligand S58 yang bekerja pada target prostaglandin. Protein tersebut diperoleh dari *website Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode PDB 1CX2.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian kali ini meliputi *hardware* dan *software*. *Software* meliputi Chem3D v15.1, analisis docking utama dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak iGEMDOCK V2.1 tersedia di <http://gemdock.life.nctu.edu.tw/dock/igemdock.php> dan Chimera-1.16 dari <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/> yang digunakan untuk menilai interaksi residu di kompleks. *Hardware* yang digunakan berupa laptop pribadi LENOVO model Thinkpad X220, dengan processor Intel® Core™ i3-2310M CPU @ 2.10GHz (4 CPUs), -2.1GHz.

### Preparasi protein

Data struktur 3D protein 1CX2 yang digunakan untuk analisis *molecular docking* diambil dari *Protein Data Bank* (PDB) pada situs <https://www.rcsb.org/>. Protein 1CX2 dipisahkan dari molekul lain seperti molekul air serta ligan alaminya, kemudian ditambahkan muatan dan atom H sehingga hanya menyisakan satu chain saja.

### Preparasi Senyawa

Data struktur 3D senyawa diperoleh dari National Library of Medicine (PubChem) pada situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Selanjutnya ligan uji dilakukan minimalisasi energi menggunakan metode MM2 pada software Chemdraw 3D yang bertujuan untuk memperoleh struktur yang lebih stabil. Hasil optimasi tersebut kemudian dikonversi menjadi file PDB untuk dapat digunakan dalam proses *molecular docking* pada *software* iGEMDOCK.

### Validasi metode docking

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan metode *re-docking* menggunakan native ligan alami dari protein 1CX2. Proses validasi dengan redocking ini akan memberikan hasil yang lebih mendekati hasil eksperimental jika memiliki nilai RMSD yang sesuai. Nilai RMSD pada umumnya dikatakan baik jika nilainya  $\leq 2\text{Å}$ . Semakin besar penyimpangan, semakin besar pula kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein [11].

### Molecular docking

Delapan senyawa golongan flavonoid dari ranting dan akar dadap serep (*Erythrina subumbrans*) yang sudah dioptimasi, di-docking-kan pada protein 1CX2 yang telah dipreparasi menggunakan aplikasi iGEMDOCK. Hasil analisis menunjukkan nilai total energi ikatan dan ikatan yang terjadi yaitu ikatan hidrogen dan ikatan *van der waals*

## Hasil dan Diskusi

### Preparasi protein dan senyawa

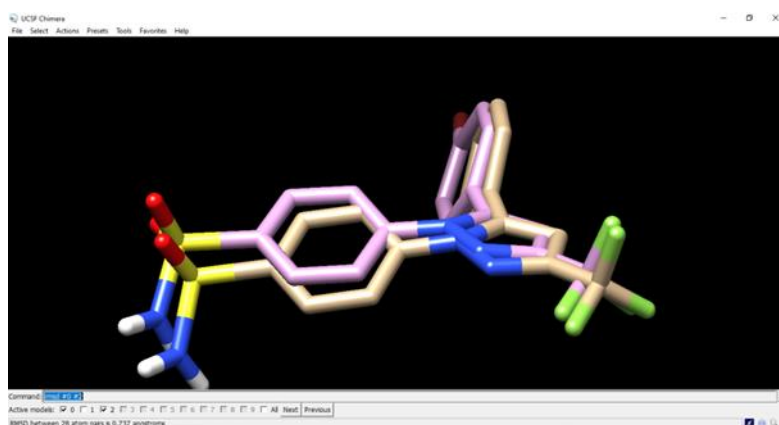
Protein target yang dilakukan pada penelitian ini adalah struktur protein 1CX2, yang merupakan golongan *Cyclooxygenase* (COX) yaitu enzim yang terlibat dalam proses produksi prostaglandin, suatu jenis mediator kimia dalam tubuh yang berperan dalam berbagai fungsi, termasuk antipiretik. Dengan mengisikan kode 1CX2, struktur 3D protein target dapat diperoleh dari Protein Data Bank (PDB), yang dapat ditemukan di <https://www.rcsb.org/>. Kemudian, struktur PDB dapat diunduh dalam format PDB.

Delapan struktur 3D senyawa diperoleh dari National Library of Medicine (PubChem) pada situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Ligan uji diminimalkan energinya menggunakan metode MM2 di Chem 3D dan *dock prep* pada software UCSF Chimera. Protein 1CX2 dipisahkan dari molekul lain seperti molekul air dan ligan alaminya, kemudian ditambahkan muatan dan atom H sehingga hanya menyisakan satu chain saja. Tujuan memilih *chain* protein target adalah untuk membuatnya lebih mudah menemukan lokasi ikatan senyawa uji selama proses *docking*. Tujuan preparasi adalah untuk menghilangkan senyawa-senyawa yang

tidak termasuk residu asam amino dan molekul air. Hal ini dilakukan untuk memastikan protein tujuan tidak mengganggu proses *docking* dan mencegah ikatan ligan dengan air membentuk ikatan hidrogen. Selain menghilangkan senyawa-senyawa tersebut, atom hidrogen ditambahkan untuk mengoptimalkan senyawa. Tujuan penambahan atom hidrogen (protonasi) adalah untuk menyesuaikan suasana *docking* sehingga lebih dekat dengan pH fisiologis [12]. Hasil optimasi disimpan dalam bentuk .mol2.

### Validasi metode docking

*Re-docking* digunakan untuk memvalidasi metode *docking*. Prinsip umumnya yaitu melalui mendocking ulang ligan asli ke protein targetnya. Untuk melakukan ini, protein dan senyawa dipreparasi dengan cara dan parameter docking. Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah parameter yang digunakan untuk validasi ini. RMSD adalah jarak deviasi dari posisi pengikatan ligan asli ke protein setelah docking ke posisi pengikatan ligan asli yang sebenarnya. Nilai RMSD ini bisa juga disebut dengan jarak ikatan [13]. Nilai RMSD penting untuk program docking karena dapat mengetahui apakah prediksi modus ikatan berhasil atau tidak. Nilai RMSD pada umumnya dikatakan baik jika nilainya  $\leq 2\text{\AA}$ . Kesalahan prediksi interaksi ligan dengan protein berkorelasi positif dengan tingkat penyimpangan [11].



Gambar 1. Visualisasi validasi dan RMSD.

### Molecular docking

Dengan menggunakan *software* iGEMDOCK, kedelapan ligan uji yang telah dioptimalkan di-docking-kan ke protein target yang telah dipreparasi dan tervalidasi. Hasil *docking* ditentukan oleh total energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk selama proses docking. Ikatan yang terbentuk menunjukkan afinitas senyawa terhadap protein target. Semakin negatif total energi ikatan, semakin stabil ikatan yang terbentuk.

Hasil docking ligan uji dengan protein target 1CX2 menunjukkan bahwa tiga senyawa dengan potensi antipiretik terbaik pada ekstrak ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*) adalah *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V*. Hasil total energi ikatan menunjukkan bernilai negatif. *Lupalbigenin* sebesar -126,3 kkal/mol, *erysubin F* sebesar -113,1 kkal/mol, *abyssinone V* sebesar -111,8 kkal/mol seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

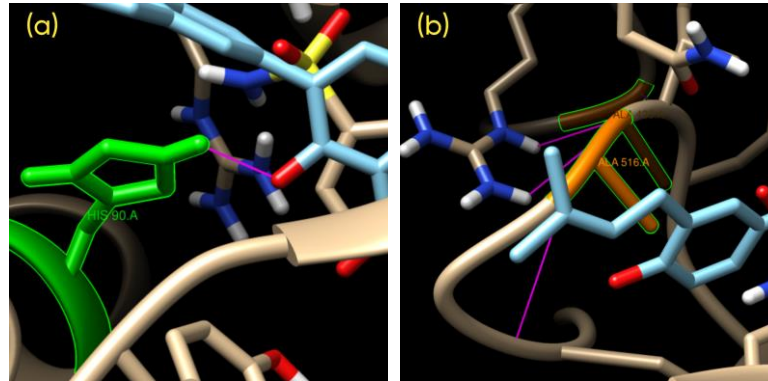
iGEMDOCK hanya dapat menghasilkan ikatan hidrogen dan *van der waals* dari *docking* antara senyawa dengan protein target. Ikatan hidrogen adalah ikatan tarik-menarik antara atom hidrogen yang sebagian positif dan atom yang elektronegatif dan memiliki elektron valensi terisolasi, seperti nitrogen, oksigen, atau flour. Akibatnya, gugus seperti OH-F, OH-N, NH-F, NH-H, OH-O dan NH-O terbentuk [14]. Ikatan hidrogen dapat memberikan stabilitas konformasi pada hubungan ligan-reseptor [15]. Ikatan hidrogen terdiri ikatan intramolekul dan antarmolekul [16]. Ikatan hidrogen intramolekul terjadi di dalam molekul (terjadi antar molekul). Ikatan antarmolekul lebih lemah dibandingkan ikatan intramolekul dalam hal kekuatan [17]. Ikatan *van der waals* memiliki peran yang signifikan dalam proses pembentukan struktur protein. Walaupun dalam proses docking seringkali terbentuk banyak ikatan *van der Waals*, namun ikatan tersebut rentan terlepas karena sifatnya yang tidak kuat dan non-kovalen [18].

**Tabel 1.** Hasil *docking* ligan uji pada protein 1CX2

No	Senyawa	Total Energi Ikatan	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
1.	<i>Pinocembrin</i>	-96,2	SER-353, TYR-355	Ikatan Hidrogen
			LEU-352, SER-533, TYR-355, TYR-385, TRP-387, PHE-518, VAL-523, GLY-526, ALA-527	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
2.	3,6,4'- <i>trihydroxyflavone</i>	-95,9	ARG-120, TYR-385, SER-530	Ikatan Hidrogen
			ARG-120, VAL-349, TYR-385, VAL-523, GLY-526, ALA-527	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
3.	3,6- <i>dihydroxyflavone</i>	-93,2	HIS-90	Ikatan Hidrogen
			HIS-90, THR-94, GLN-192, ARG-513, PRO-514, ASP-15	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
4.	<i>Lupalbigenin</i>	-126,3	HIS-90, ALA-516	Ikatan Hidrogen
			HIS-90, GLN-192, SER-533, TYR-355, ARG-513, ASP-515, ALA-516, VAL-523, ALA-527	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
5.	<i>Erysubin F</i>	-113,1	HIS-90	Ikatan Hidrogen
			THR-94, GLN-192, LEU-352, SER-533, GLY-354, TYR-355, ARG-513, PRO-514, ASP-515, ALA-516,	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
6.	<i>Genistein</i>	-94,4	HIS-90, GLN-192	Ikatan Hidrogen
			HIS-90, THR-94, GLN-192, ARG-513, PRO-514, ASP-515, ALA-516,	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
7.	5- <i>hydroxyphoranone</i>	-105,9	HIS-90	Ikatan Hidrogen
			TYR-91, THR-94, GLN-192, ARG-513, PRO-514, ASP-515,	Ikatan <i>Van Der Waals</i>
8.	<i>Abyssinone V</i>	-111,8	TYR-385, ARG-513, SER-530	Ikatan Hidrogen
			HIS-90, ARG-120, GLN-192, LEU-352, SER-533, TYR-385, TRP-387, ARG-513, PHE-518, VAL-523	Ikatan <i>Van Der Waals</i>

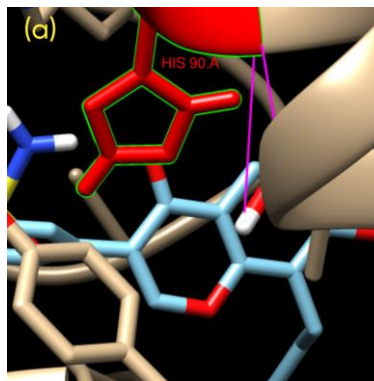
Hasil *docking* antara senyawa dan kontrol positif dengan protein target diamati melalui analisis interaksi dan visualisasi hasil *docking*. Hasil visualisasi menunjukkan bagaimana residu asam amino dan ligan berinteraksi satu sama lain yang divisualisasikan memungkinkan ligan untuk berinteraksi dengan reseptor,

yang memiliki sifat antipiretik. Berdasarkan data tersebut, menunjukkan bahwa ketiga senyawa terbaik dari total energi ikatan yaitu *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino. *Lupalbigenin* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS-90 dan ALA-516, *erysubin F* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS-90, dan *abyssinone V* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino TYR-385, ARG-513 dan SER-530.



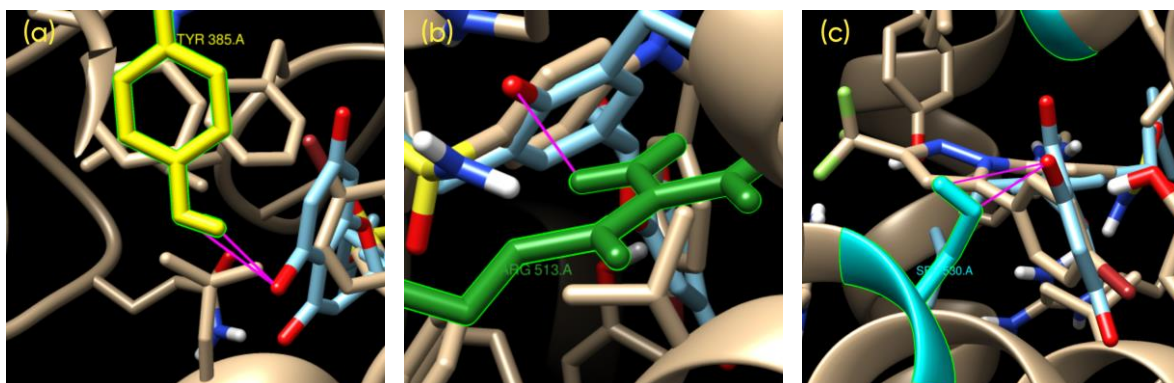
**Gambar 2.** Visualisasi ikatan senyawa residu asam amino *Lupalbigenin* dengan protein 1CX2 (a) *Histamin* 90 (b) *Alanin* 516.

Total energi ikatan pada *lupalbigenin* sebesar -126,3 kkal/mol. Asam amino yang terlibat pada dua titik yaitu *histamin* 90 dengan energi sebesar -3,5 kkal/mol dan *alanin* 516 dengan energi sebesar -3,1 kkal/mol.



**Gambar 3.** Visualisasi ikatan senyawa residu asam amino *Erysubin F* dengan protein 1CX2 (a) *Histamin* 90

Total energi ikatan pada *erysubin F* sebesar -113,1 kkal/mol. Asam amino yang terlibat pada satu titik yaitu *histamin* 90 dengan energi sebesar -4,8 kkal/mol.



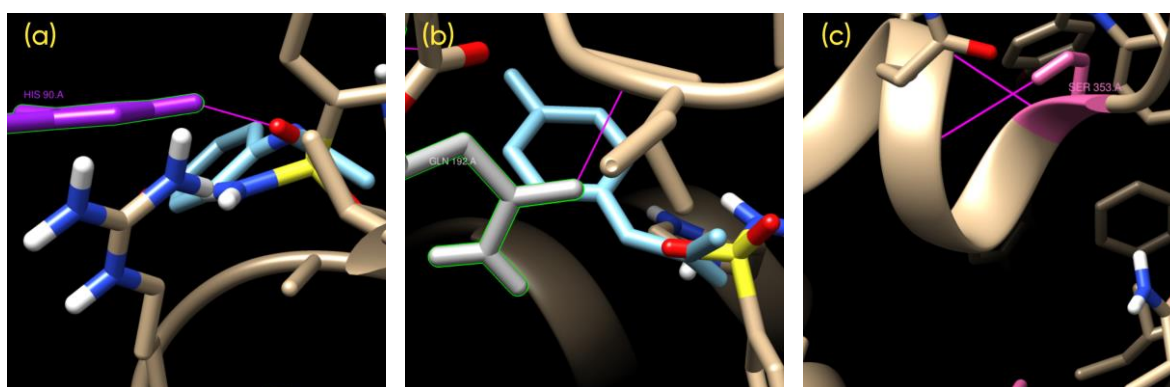
**Gambar 4.** Visualisasi ikatan senyawa residu asam amino *Abyssinone V* dengan protein 1CX2 (a) *Tirosin* 385 (b) *Arginin* 513 (c) *Serin* 530

Total energi ikatan pada *abyssinone V* sebesar -111,8 kkal/mol. Asam amino yang terlibat pada tiga titik yaitu *tirosin* 385 dengan energi sebesar -2,5 kkal/mol, *arginin* 513 dengan energi sebesar -2,8 kkal/mol, dan *serin* 530 dengan energi sebesar -2,5 kkal/mol.

**Tabel 2.** Hasil *docking* kontrol positif *Paracetamol* pada protein 1CX2

No	Senyawa	Total Energi Ikatan	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
1.	<i>Paracetamol</i>	-77,6	HIS-90, GLN-192, SER 353	Ikatan Hidrogen
			HIS-90, GLN-192, SER-533, ASP-515, ALA-516	Ikatan <i>Van Der Waals</i>

Berdasarkan data tersebut, menunjukkan bahwa kontrol positif *paracetamol* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino. *Paracetamol* mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino HIS-90, GLN-192 dan SER 353.



**Gambar 5.** Visualisasi ikatan senyawa residu asam amino *Paracetamol* dengan protein 1CX2 (a) *Histamin* 90 (b) *Glutamin* 192 (c) *Serin* 353

Total energi ikatan pada *paracetamol* sebesar -77,6 kkal/mol. Asam amino yang terlibat pada tiga titik yaitu *histamin* 90 dengan energi sebesar -3,5 kkal/mol, *glutamin* 192 dengan energi sebesar -2,8 kkal/mol, dan *serin* 353 dengan energi sebesar -3,4 kkal/mol.

Berdasarkan hasil *docking*, senyawa dengan pose terbaik dibandingkan dengan senyawa kontrol positif *paracetamol*. Diketahui bahwasanya berdasarkan hasil *docking*, dari tiga senyawa dengan potensi antipiretik terbaik pada ekstrak ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*) yaitu *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V* nilai total energi ikatannya lebih negatif dibandingkan dengan kontrol positif *paracetamol*. Selain itu, pada senyawa *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V* juga memiliki ikatan hidrogen pada residu asam amino yang sama dengan kontrol positif *paracetamol* yaitu *histamin* 90.

## Kesimpulan

Setelah dilakukannya studi *in silico*, dapat kita ketahui bahwasanyanya dari delapan golongan senyawa flavonoid dari ranting dan akar Dadap Serep (*Erythrina subumbrans*), tiga senyawa yang paling berpotensi sebagai antipiretik adalah *lupalbigenin*, *erysubin F*, dan *abyssinone V*. Jika dibandingkan dengan kontrol positif *paracetamol*, maka ketiga senyawa tersebut tidak kalah berpotensi sebagai antipiretik. Terlihat dari total energi ikatan dan adanya ikatan hidrogen pada residu asam amino yang sama.

## Conflict of Interest

Seluruh penulis mengonfirmasi bahwa tidak terdapat konflik kepentingan.

## Supplementary Materials

### Referensi

- [1] Arifin SN, Pratiwi D, Setiawan AA. Studi In Silico Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Kacang Panjang (*Vigna sinensis*L.) Sebagai Penumbuh Rambut Dengan Reseptor Androgen 2017;IV:31–7.
- [2] Hardjono S. Pemodelan Molekul, Sintesis dan Penentuan Aktivitas Antineoplastik 1- ( 4-Trifluorometilbenzoyloksi ) Urea ( Molecular Modeling, Synthesis and Antineoplastic Activity of 1- ( 4-Trifluoromethylbenzoyloxy ) Urea ) 2016;14:62–5.
- [3] Makatita FA, Wardhani R, Nuraini. Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. J ABDI 2020;2:59–67.
- [4] Amelia EK. Review Artikel: Tanaman Obat Yang Memiliki Aktivitas Antipiretik Secara in Vivo. J Farmasetis 2022;11:67–76.
- [5] Widyasari R, Yuspitawati D, Fadli F, Masykuroh A, Tahuhiddah W. Uji aktivitas antipiretik ekstrak daun sisik naga(*Pyrosia piloselloides* (L.) M.G. Price) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Pepton 5%. JIFFK J Ilmu Farm Dan Farm Klin 2018;15:22. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v15i01.2169>.
- [6] Samiun A, Queljoe E De, Antasionasti I. Uji Efektivitas Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Etanol Daun Sawilangit (*Vernonia cinerea* (L.) Less) Sebagai Antipiretik Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Vaksin DPT. *Pharmac* 2020;9:572. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.31367>.
- [7] Dianita PS, Wijayanti K, Pribadi P, Latifah E, Wardani AK. *Bisnis Herbal*. vol. 4. Magelang: UNIMMA PRESS; 2024.
- [8] Pariata IK, Mediastari AAPA, Suta IBP. Manfaat Dadap Serep (*Erythrina Sumbubrans*) Untuk Mengatasi Demam Pada Anak. *Widya Kesehat* 2022;4:38–46. <https://doi.org/10.32795/widyakesehatan.v4i1.2803>.
- [9] Chotimah. Uji total flavonoid dan aktivitas aktioksidan dan ekstrak daun dan kulit batang dadap serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr.) menggunakan pelarut yang berbeda. *Skripsi Fak Sains Dan Teknol Univ Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang* 2019:1–22.
- [10] Phukhatmuen P, Meesakul P, Suthiphasilp V, Charoensup R, Maneerat T, Cheenpracha S, et al. Antidiabetic and antimicrobial flavonoids from the twigs and roots of *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr. *Heliyon* 2021;7:e06904. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06904>.
- [11] Brooijmans N. *Structural Bioinformatics; Chapter: Docking Methods, Ligand Design, And Validating Data Sets In The Structural Genomics Era*. John Wiley Sons, Inc 2009:635–63.
- [12] Pratama AB, Herowati R, Ansory HM, Farmasi F, Budi US. Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala ( *Myristica fragrans* H . ) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit 2021;17:233–42. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>.
- [13] Atmoko HD, Pangestuti IR, Maulina E, Kusuma TM, Wardani AK, Kaltsum U. In silico study to molecular docking study testing the activity of clove flower essential oil components (*Syzygium aromaticum* (L)) as anti-breast cancer on EGFR receptors. *AIP Conf Proc* 2023;2706. <https://doi.org/10.1063/5.0120359>.
- [14] Fessenden RJ, Fessenden JS. *Kimia Organik Jilid 1 (Ketiga)*. Jakarta: Erlangga; 2017.
- [15] Sari IW, Junaidin J, Pratiwi D. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *J Farmagazine* 2020;7:54. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>.
- [16] Maahury MF, Allo VL. The Computational Calculation and Molecular Docking of Aeroplysinin-1 As Antibacterial. *Indo J Chem Res* 2021;9:124–8. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2020.9-mir>.
- [17] Wardani A, Haresmita P, Alda M, Vaira T. Comprehensive In silico Analysis of Antibacterial Compounds in n-Hexane Fraction from Jeruju Leaf (*Acanthus ilicifolius*). *Indones J Chem Res* 2024;11.
- [18] Arwansyah A, Ambarsari L, Sumaryada TI. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Curr Biochem* 2014;1:11–9. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>.