

**AKTIVITAS ANTIPARKINSON SENYAWA AKTIF  
BIJI JINTEN HITAM (*Nigella Sativa*) TERHADAP  
AKTIVASI *DOPAMINE RECEPTOR* D1 (DRD1) DAN  
*DOPAMINE RECEPTOR* D2 (DRD2) SECARA *IN  
SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**Izzunnazel Achmad Barqillah**

**22001101005**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
TAHUN 2025**

**AKTIVITAS ANTIPARKINSON SENYAWA AKTIF  
BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP  
AKTIVASI *DOPAMINE RECEPTOR* D1 (DRD1) DAN  
*DOPAMINE RECEPTOR* D2 (DRD2) SECARA *IN*  
*SILICO*  
**SKRIPSI****

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh:**

**IZZUNNAZEL ACHMAD BARQILLAH**

**22001101005**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

**AKTIVITAS ANTIPARKINSON SENYAWA AKTIF  
BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP  
AKTIVASI *DOPAMINE RECEPTOR* D1 (DRD1) DAN  
*DOPAMINE RECEPTOR* D2 (DRD2) SECARA *IN*  
*SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**IZZUNNAZEL ACHMAD BARQILLAH  
22001101005**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2025**

## RINGKASAN

**Izzunnazel Achmad Barqillah**, Fakultas kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli 2025, Aktivitas Antiparkinson Senyawa Aktif Biji Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) Terhadap Aktivasi *Dopamine Receptor* D1 (DRD) Dan *Dopamine Receptor* D2 (DRD2) Secara *In Silico*  
Pembimbing 1 : dr. Shinta Kusumawati, Sp.N, Pembimbing 2 : Bapak Denis Mery Mirza, M.Farm

**Pendahuluan :** Penyakit Parkinson adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai dengan penurunan kadar dopamin akibat hilangnya neuron dopaminergik. Beberapa pengobatan parkinson (rotigotin & pramipexol) menargetkan reseptor dopamin D1 dan D2. Biji *Nigella sativa* memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi memberikan efek neuroprotektif. Namun, potensi biji tersebut dalam mengaktivasi reseptor dopamin masih belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki interaksi senyawa biji *Nigella sativa* dengan reseptor dopamin D1 dan D2 secara *molecular docking*.

**Metode :** Struktur reseptor dopamin D1 (PDB ID: 8IRR) dan D2 (PDB ID: 8IRS) diperoleh dari Protein Data Bank sebagai protein target. Senyawa aktif *Nigella sativa* diseleksi berdasarkan jurnal terkait dan data base dr. duke hingga didapatkan 23 senyawa potensial antiparkinson. Bentuk 3D senyawa aktif tersebut didownload dari basis data PubChem. Pendekatan *molecular docking* menggunakan software PyRx untuk menilai afinitas ikatan dengan protein D1 & D2, sementara SwissADME digunakan untuk mengevaluasi sifat fisikokimia dan kelayakan obat, terutama 5 aturan lipiski dan permeabilitas sawar darah otak (BBB), guna menentukan potensi setiap senyawa sebagai agen neuroterapeutik.

**Hasil dan Pembahasan :** Pendekatan *molecular docking* menunjukkan bahwa triptofan dan asam linoleat memiliki afinitas ikatan tertinggi namun, senyawa aktif tryptiphan tidak mampu menembus BBB. Selain itu, karvakrol dan asam palmitat menunjukkan afinitas yang lebih rendah, tetapi memiliki residu ikatan yang serupa dengan ligan asli kontrol, yaitu rotigotin, serta menunjukkan sifat fisikokimia yang baik, termasuk kemampuan menembus BBB.

**Kesimpulan :** Senyawa aktif biji *Nigella sativa* berpotensi sebagai obat parkinson melalui pendekatan *molecular docking*.

**Kata Kunci :** *dopamine receptors, molecular docking, Nigella sativa, Parkinson's disease*

## SUMMARY

**Izzunnazel Achmad Barqillah**, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, July 2025. Antiparkinson Activity of Active Compounds from Black Cumin Seeds (*Nigella sativa*) on the Activation of Dopamine Receptor D1 (DRD1) and Dopamine Receptor D2 (DRD2) Through In Silico Analysis. Supervisor 1 : dr. Shinta Kusumawati, Sp.N., Supervisor 2 : Bapak Denis Mery Mirza, M.Farm

**Background :** Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder marked by reduced dopamine levels due to dopaminergic neuron loss, affecting D1 and D2 receptors and causing motor symptoms. *Nigella sativa* seeds possess antioxidant and anti-inflammatory properties that may offer neuroprotective effects. However, their potential to activate dopamine receptors remains underexplored. This study aims to investigate the interaction of *Nigella sativa* seed compounds with dopamine D1 and D2 receptors using *molecular docking* approach.

**Methods :** Dopamine D1 (PDB ID: 8IRR) and D2 receptor structures (PDB ID: 8IRS) were obtained from the Protein Data Bank as target proteins. Active compounds of *Nigella sativa* were retrieved from PubChem. PyRx was used for *molecular docking* to assess binding affinity, while SwissADME evaluated, Physicochemical and drug-likeness properties, especially five rules of lipinski and BBB permeability, to determine the potential of each compound as a neurotherapeutic agent.

**Results :** *Molecular docking* approach shows that tryptophan and linoleic acid have the highest binding affinities but were unable to cross the BBB. Beside that , carvacrol and palmitic acid demonstrated lower affinities yet shared similar binding residues with the c ontrol of *native ligand* rotigotine and exhibited favorable Physicochemical properties, including BBB permeability.

**Conclusion :** The active compounds *Nigella sativa* seeds demonstrate potential as modulators of dopamine D1 and D2 receptors through a *molecular docking* approach.

**Keywords :** *dopamine receptors, in silico, molecular docking, Nigella sativa, Parkinson's disease*



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Penelitian

*Parkinson disease* merupakan penyakit neurodegeneratif kedua paling banyak didunia. *Parkinson disease* merupakan penyakit yang paling sering terjadi setelah alzheimer disease, tercatat prevalensinya  $> 1\%$  populasi lansia( Zhao *et al.*,2015). Sekitar 0,5-1% terjadi pada usia 65-69 tahun dan terus mengalami peningkatan hingga 1-3 % pada orang dengan usia 80 tahun keatas. Pada tahun 2030 diperkirakan insiden *parkinson disease* akan meningkat lebih dari 30 % (Stoker *et al.*, 2018). Kasus parkinson juga banyak terjadi di Indonesia. Indonesia berada di peringkat ke 12 dunia dan peringkat 2 di asia dengan kasus kematian terbesar adalah 11.000 kematian pada tahun 2002. Sedangkan pada tahun 2010 penyakit *parkinson disease* di temukan sebanyak 876.665 orang (Zein *et al.*, 2023). Angka revalensi *parkinson disease* terjadi lebih rendah di derita wanita dari pada pria dengan perbandingan 1,4 : 1 serta terus mengalami penigkatan hingga mencapai angka 90% dan terjadi secara *sporadic*.

Berdasarkan patofisiologinya, penyakit parkinson sering dikaitkan dengan kerusakan atau kematian sel pada sel neuron dopaminergik di area substansia nigra pars kompacta (SNc) ( Zhao *et al.*,2015). Kematian neuron dopaminergik menyebabkan defisiensi dopamin pada striatum. Akibat hal tersebut secara klinis beberapa manifestasi yang dapat timbul umumnya terjadi gangguan motorik secara umum berupa resting tremor, bradikinesia, kekakuan dan abnormalitas postural hingga memiliki gejala non motorik tambahan (Zein *et al.*, 2023). Mekanisme

kompensasi dilakukan oleh otak dengan meningkatkan kontak sinaps kepada sel neuron yang tersisa, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah neurotransmitter dan sensitivitas sel reseptor dopamin, akibatnya timbul efek supersensitivitas terhadap reseptor dopamin tersebut (Burkhard *et al.*, 2001).

Pada dasarnya peningkatan kasus parkinson juga didasari oleh gagalnya deteksi diagnosis secara dini. Menurut Eduardo Tolosa (2021) memaparkan bahwa: "Diagnosis menjadi tantangan karena ciri-ciri klinis penyakit ini tumpang tindih dengan kondisi neurodegeneratif lainnya dan uji diagnostik atau biomarker masih belum memungkinkan diagnosis definitif sejak tahap paling awal" oleh karena itu, diagnosis dini secara klinis masih menjadi sebuah tantangan untuk terus dikembangkan. Hingga saat ini belum ditemukan terapi yang dapat menyembuhkan dan mencegah progresifitas penyakit parkinson. Levodopa sebenarnya menjadi *gold standart* dalam pengobatan parkinson, namun pengobatan levodopa jangka panjang sering dikaitkan dengan terjadinya fluktuasi respon motorik sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien. Levodopa sebagai pengobatan lini pertama juga memiliki efek samping seperti mual, pusing, sakit kepala, dan mengantuk. Pada lansia, efek samping ini akan terus memburuk disebabkan peningkatan sensitivitas terhadap sistem saraf pusat. Efek samping pada lansia biasanya berupa kebingungan, halusinasi, delusi, psikosis, dan agitasi (Gandhi & Saadabadi, 2023). Selain levodopa agonist dopamin juga menjadi pilihan tatalaksana pada penyakit parkinson terutama pada pasien dengan usia muda.

Agonis dopamin sering digunakan untuk mengobati penyakit Parkinson karena obat ini menimbulkan efek yang sama seperti dopamin di otak, yaitu mengurangi gejala parkinson dengan menstimulasi reseptor dopamin. Secara klinis obat ini

mampu menstimulasi reseptor dopamin D1 dan D2 sehingga dapat meredakan gejala motorik pada penyakit parkinson. Pemberian agonis dopamin dapat menjadi terapi awal pada penderita penyakit parkinson sebelum pemberian levodopa (Tambasco *et al.*, 2022). Namun, penggunaan obat golongan dopamin agonist dibatasi oleh beberapa efek samping seperti gangguan kontrol impuls dan halusinasi (Weintraub *et al.*, 2021). Studi terbaru menyoroti perlunya modulator reseptor dopamin yang lebih aman dan lebih selektif untuk meminimalkan efek samping (Fox *et al.*, 2023). Senyawa alami, khususnya fitokimia, menghadirkan alternatif yang menjanjikan karena mekanisme multi-target dan sifat neuroprotektifnya (Jurado *et al.*, 2022). Obat multitarget dirancang untuk bekerja pada beberapa target biologis sekaligus, menawarkan solusi atas keterbatasan terapi kombinasi seperti kompleksitas regimen pengobatan, tantangan formulasi, dan interaksi farmakokinetik yang tidak diinginkan (Sánchez-Tejeda *et al.*, 2020). Senyawa multitarget dengan profil aktivitas terdefinisi memegang peran krusial dalam pengembangan obat modern (Feldmann & Bajorath, 2020). Oleh karena itu, obat herbal cukup menarik untuk diteliti karena efek neuroprotektifnya pada penyakit neurodegeneratif, yang dikaitkan dengan sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptotiknya (Mazzanti & Di Giacomo, 2022).

Indonesia diketahui kaya akan tanaman obat yang berkhasiat dan dapat dimanfaatkan sebagai tanaman herbal, salah satu contohnya yaitu bagian jinten hitam dengan nama latin *Nigella sativa*. Penggunaan tanaman tersebut dilakukan tanpa mengetahui senyawa aktif didalamnya tetapi dapat diketahui khasiatnya, oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi senyawa aktif yang ada pada jinten hitam (*Nigella sativa*). Nabi Muhammad Saw. telah secara khusus



menyebutkan dalam hadist bahwa jinten hitam atau yang lebih dikenal dengan sebutan habatussaudah memiliki kemampuan menyembuhkan semua penyakit kecuali kematian (Darmalaksana, 2023). Pada beberapa jurnal dan artikel didapatkan bahwa jinten hitam memiliki potensi sebagai antiparkinson karena mengandung beberapa golongan senyawa aktif yang termasuk metabolit primer dan sekunder. Senyawa aktif yang termasuk metabolit primer yaitu vitamin dan lemak, sedangkan senyawa aktif metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan glikosida. Senyawa aktif jinten hitam yang berpotensi sebagai anti parkinson ialah *thymoquinone*, karvacrol, p-cymene, carvon dan thymol (Lokanathan *et al.*, 2016).

Menurut Jahromy (2014) *Nigella sativa* menunjukkan efek yang baik terhadap kekauan otot”. Sedangkan dalam penelitian lain oleh Baluchnejadmojarad (2014) ”senyawa aktif karvakrol yang diberikan secara *intaperitoneal* mampu mendukung peran antioksidan dan mengurangi efek rotasi pada tikus model parkinson”. Eksperimen *in vivo* menunjukkan ekstrak *Nigella sativa* meningkatkan fungsi motorik pada tikus yang diinduksi PD dengan meningkatkan neuron dopaminergik (Ismail *et al.*, 2023). Selain itu, studi *docking* molekuler menunjukkan TQ mengikat reseptor dopamin, meskipun mekanisme pastinya masih belum dieksplorasi (Ullah *et al.*, 2022). Temuan ini menyoroti potensi jintan hitam sebagai agonis dopamin alami, yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut melalui pendekatan komputasional.

Studi *insilico*, termasuk *docking* molekuler, dinamika, dan pemodelan hubungan struktur-aktivitas kuantitatif (QSAR), merevolusi penemuan obat dengan memprediksi interaksi ligan-reseptor dengan akurasi tinggi (Sliwoski *et al.*, 2021).

Metode ini mengurangi waktu dan biaya dibandingkan dengan penyaringan tradisional, sehingga memungkinkan penyaringan virtual ribuan senyawa (Meng *et al.*, 2022). *Docking* molekuler mengevaluasi afinitas pengikatan antara ligan (misalnya, TQ) dan protein target (reseptor D1/D2), sementara simulasi dinamika menilai stabilitas kompleks (De Vivo *et al.*, 2020). Aplikasinya dalam mempelajari senyawa *Nigella sativa* dapat menjelaskan mekanisme modulasi dopaminergiknya, sehingga mempercepat pengembangan obat berbasis fitokimia (Banerjee *et al.*, 2021).

Meskipun ada bukti yang menjanjikan tentang efek neuroprotektif *Nigella sativa*, studi terbatas mengeksplorasi interaksi senyawa aktifnya dengan reseptor dopamin D1/D2 (Rauf *et al.*, 2022). Penelitian sebelumnya terutama berfokus pada efek antioksidan *in vivo*, sehingga menyisakan celah dalam mekanisme tingkat molekuler (Perveen *et al.*, 2021). Selain itu, studi *insilico* yang ada tentang PD sebagian besar meneliti ligan sintesis, mengabaikan potensi fitokimia (Kumar *et al.*, 2023). Studi ini bertujuan untuk menjembatani celah ini dengan menggunakan *docking* dan dinamika molekuler untuk memprediksi kemanjuran pengikatan senyawa *Nigella sativa* (TQ, timol) pada reseptor D1/D2. Temuan ini dapat memberikan dasar untuk mengembangkan agonis dopamin alami dengan efek samping yang lebih sedikit, sejalan dengan meningkatnya permintaan untuk terapi PD berbasis tanaman (Trist *et al.*, 2023).

## 1.2 Rumusan Masalah.

### 1.2.1 Rumusan Masalah Utama

Apakah senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dapat menimbulkan efek antiparkinsonism?

### 1.2.3 Rumusan Masalah Tambahan

1. Bagaimana aktivitas *molecular docking* senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dalam mengaktifkan reseptor dopamin D1 sebagai antiparkinson melalui studi *in silico*?
2. Bagaimana aktivitas *molecular docking* senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dalam mengaktifkan reseptor dopamin D2 sebagai antiparkinson melalui studi *in silico*?
3. Bagaimana prediksi fisikokimia dan ADMET senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) sebagai antiparkinson ?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Utama Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini yakni untuk Membuktikan secara molekuler efek dari senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dalam mengaktivasi reseptor dopamin D1 dan reseptor dopamin D2 sebagai antiparkinson.

### 1.3.2 Tujuan Tambahan Penelitian

Tujuan dari penelitian dengan judul uji senyawa antiparkinson dari jinten hitam (*Nigella sativa*) dengan studi *in silico* adalah sebagai berikut :

1. Menjelaskan aktivitas *molekular docking* senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dalam mengaktifkan *dopamine receptor* D1 sebagai antiparkinson.
2. Menjelaskan aktivitas *molekular docking* senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dalam mengaktifkan *dopamine receptor* D2 sebagai antiparkinson.
3. Menjelaskan prediksi fisikokimia dan ADMET senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) sebagai antiparkinson

#### 1.4 Manfaat

Manfaat dari adanya penelitian ini secara umum yakni dapat meningkatkan nilai penyembuhan parkinson dengan ekstraksi senyawa aktif *Nigella sativa* sebagai antiparkinson.

##### 1.4.1 Manfaat Teori

Manfaat teori yang diharapkan dari penelitian ini yaitu,

Memberikan gambaran aktifitas *molecular docking*, fisikokimia, ADMET senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) melalui studi *in silico* untuk mengaktifkan jalur *direct* dan *indirect* dopamin melalui stimulasi reseptor dopamin D1 (DRD1) & reseptor dopamin D2 (DRD2) sebagai antiparkinson.

##### 1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dalam penelitian ini yaitu,

1. Mengangkat kembali nilai dari jamu sebagai obat antiparkinson
2. Mengembangkan dan menginovasikan mengenai prediksi ekstraksi senyawa aktif *Nigella sativa* sebagai antiparkinson

3. Mengembangkan penemuan herbal sebagai obat antiparkinson.





## BAB VII

## PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil dan Analisa data penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) yaitu golongan terpen memiliki afinitas yang baik, namun tidak lebih baik dari kontrol rotigotine sehingga diprediksi kurang berpotensi sebagai antiparkinson melalui aktivasi protein *dopamine receptor D1*
2. Senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) yaitu golongan *fix oil* memiliki afinitas yang baik, namun tidak lebih baik dari kontrol rotigotine sehingga diprediksi kurang berpotensi sebagai antiparkinson melalui aktivasi protein *dopamine receptor D1*.
3. Senyawa aktif biji jinten hitam (*Nigella sativa*) mempunyai prediksi fisikokimia dan ADMET yang baik sebagai antiparkinson jika diberikan secara peroral

## 7.2 Saran

Saran peneliti dari penelitian ini antara lain:

1. Penelitian prediksi aktivitas senyawa aktif sebagai antiparkinson melalui aktivasi protein *Dopamine receptor* D1 & D2 dapat dilanjutkan menggunakan penelitian laboratorium secara *in vitro* dan *in vivo* dikarenakan penelitian *in silico* terbatas pada skrining dan prediksi suatu senyawa aktif tanpa dibuktikan pada hewan coba.
2. Penelitian ini perlu dilanjutkan menggunakan penelitian laboratorium secara *in vivo* untuk mengetahui efek sinergis atau antagonis senyawa aktif biji jinten hitam (*nigella sitva*) jika diberikan bersama dengan obat kontrol (rotigotin) agar memberikan respon yang sama sebagai antiparkinson.
3. Pada penelitian ini senyawa aktif tryptophan juga merupakan senyawa yang berpotensi sebagai antiparkinson, tetapi senyawa tersebut tidak dapat menembus BBB dan diprediksi memiliki efek neurotoksisitas, maka perlu dilakukan modifikasi struktur senyawa aktif tryptophan sehingga diharapkan setelah dilakukan modifikasi struktur senyawa tersebut dapat menembus BBB dan mengurangi efek toksisiknya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA, FARMAKOKINETIK DAN TOKSIKOLOGI PADA PERICARPIUM PALA (*Myristica fragrans*) SECARA ARTIFICIAL INTELLIGENCE. *Chemistry Progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Ahmad, I., Salman, M., & Islam, M. (2015). Neuroprotective effects of *Nigella sativa* extracts during germination on central nervous system. *Pharmacognosy Magazine*, 11(42), 182. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.157729>
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., Ali, M., Mohan, S., Hakeem, K. R., & Athar, M. T. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. In *Journal of Herbal Medicine* (Vol. 25). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100404>
- Akhmal Muslikh, F., Kurniawati, E., Ma, B., Zeptyan Zenmas, S., Salmasfattah, N., Akhwan Dhafin, A., Prasetyawan, F., & Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, I. (2023). ADMET Prediction of the Dominant Compound from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) using pkCSM: A Computational Approach. *International Journal of Contemporary Sciences (IJCS)*, 1(1), 33–38.
- Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). *Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat*. 1(1), 11–19.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513–W520. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
- Barh, D., Chaitankar, V., Yiannakopoulou, E. C., Salawu, E. O., Chowbina, S., Ghosh, P., & Azevedo, V. (2013). In Silico Models: From Simple Networks to Complex Diseases. *Animal Biotechnology: Models in Discovery and Translation*, 385–404. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00021-3>
- Benitez, A., Edens, H., Fishman, J., Moran, K., & Asgharnejad, M. (2014). Rotigotine transdermal system: Developing continuous dopaminergic delivery to treat Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1329(1), 45–66. <https://doi.org/10.1111/nyas.12508>

- 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(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S., & Soeatmadji, D. W. (2019). The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 72–79. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019.v11s6.33549>
- Darmalaksana, W. (2023). *Hukum Islam Agroteknologi: Studi Takhrij dan Syarah Hadi* (W. Darmalaksana, Ed.). Sentra Publikasi Indonesia. [https://www.google.co.id/books/edition/Hukum\\_Islam\\_Agroteknologi\\_Studi\\_Takhrij/tueoEAAAQBAJ?hl=id&gbpv=0&kptab=overview](https://www.google.co.id/books/edition/Hukum_Islam_Agroteknologi_Studi_Takhrij/tueoEAAAQBAJ?hl=id&gbpv=0&kptab=overview)
- Dwi, D. K., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 1(1), 76–85. <https://doi.org/10.53699/joimedlabs.v1i1.14>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 9–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
- Elshoff, J. P., Cawello, W., Andreas, J. O., Mathy, F. X., & Braun, M. (2015). An update on pharmacological, pharmacokinetic properties and drug-drug interactions of rotigotine transdermal system in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs*, 75(5), 487–501. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0377-y>
- Feldmann, C., & Bajorath, J. (2020). Compounds With Multitarget Activity: Structure-Based Analysis and Machine Learning. *Future Drug Discovery*, 2(3). <https://doi.org/10.4155/fdd-2020-0014>
- Gandhi, K. R., & Saadabadi, A. (2023). *Levodopa (L-Dopa)*. StatPearls Publishing.
- Georg C. Terstappen, A. R. (2021). In silico research in drug discovery. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 22(1), 23–26.
- Giorgini, M., Taroncher, M., Ruiz, M. J., Rodríguez-Carrasco, Y., & Tolosa, J. (2023). In Vitro and Predictive Computational Toxicology Methods for the

Neurotoxic Pesticide Amitraz and Its Metabolites. *Brain Sciences*, 13(2).  
<https://doi.org/10.3390/brainsci13020252>

Gunawan, G., Dalhar, M., & Kurniawan, S. N. (2017). PARKINSON AND STEM CELL THERAPY. *MNJ (Malang Neurology Journal)*, 3(1), 39–46.  
<https://doi.org/10.21776/ub.mnj.2017.003.01.7>

Hannan, M. A., Rahman, M. A., Sohag, A. A. M., Uddin, M. J., Dash, R., Sikder, M. H., Rahman, M. S., Timalisina, B., Munni, Y. A., Sarker, P. P., Alam, M., Mohibbullah, M., Haque, M. N., Jahan, I., Hossain, M. T., Afrin, T., Rahman, M. M., Tahjib-Ul-arif, M., Mitra, S., ... Kim, B. (2021). Black cumin (*Nigella sativa* L.): A comprehensive review on phytochemistry, health benefits, molecular pharmacology, and safety. *Nutrients*, 13(6).  
<https://doi.org/10.3390/nu13061784>

Hardy, B., Douglas, N., Helma, C., Rautenberg, M., Jeliaskova, N., Jeliaskov, V., Nikolova, I., Benigni, R., Tcheremenskaia, O., Kramer, S., Girschick, T., Buchwald, F., Wicker, J., Karwath, A., Gütlein, M., Maunz, A., Sarimveis, H., Melagraki, G., Afantitis, A., ... Escher, S. (2010). Collaborative development of predictive toxicology applications. *Journal of Cheminformatics*, 2(7).  
<https://doi.org/10.1186/1758-2946-2-7>

Isaacson, S. H., Hauser, R. A., Pahwa, R., Gray, D., & Duvvuri, S. (2023). Dopamine agonists in Parkinson's disease: Impact of D1-like or D2-like dopamine receptor subtype selectivity and avenues for future treatment. In *Clinical Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 9). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100212>

Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>

Karunarathna, K. H. T., Senathilake, N. H. K. S., Mewan, K. M., Weerasena, O. V. D. S. J., & Perera, S. A. C. N. (2020). In Silico Structural Homology Modelling of EST073 Motif Coding Protein of Tea *Camellia Sinensis* (L). *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 18(1).  
<https://doi.org/10.1186/s43141-020-00038-6>

Keyser, J. DE, Backer, J. DE, Wilczak, N., Herroelen, L., Keyser, D., & De Backer, J.-P. (1995). Dopamin Agonists Used In The Treatment Of Parkinson's Disease And Their Selectivity For The D1, D2, AND D3 Dopamine Receptors In Human Striatum. In *Nrllro-Psychopharmacol. & Bid. Psychiat* (Vol. 19, Issue 7). [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(95\)00232-4](https://doi.org/10.1016/0278-5846(95)00232-4)

Kurnia Klara, I., Madyastuti Purwono, R., Achmadi, P., Sarjana, P., Kedokteran Hewan dan Biomedis, S., Pertanian Bogor, I., Farmasi Veteriner, S., Klinik,



- D., dan Patologi, R., Kedokteran Hewan dan Biomedis Institut Pertanian Bogor, S., Fisiologi, D., Anatomi, D., & Farmakologi, dan. (2023). *ACTA VETERINARIA INDONESIA Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.) pada Reseptor  $\alpha$ -Amilase Sebagai Antihiperglikemik*. <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
- Lagorce, D., Douguet, D., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2017). Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep46277>
- Leyden, E., & Tadi, P. (2025). *Carbidopa*.
- McIntosh-Smith, S., Price, J., Sessions, R. B., & Ibarra, A. A. (2015). High performance in silico virtual drug screening on many-core processors. *International Journal of High Performance Computing Applications*, 29(2), 119–134. <https://doi.org/10.1177/1094342014528252>
- Ni Made Rita Wiantini, & Ni Putu Linda Laksmiani. (2023). Studi Potensi Senyawa Hesperidin dan Naringin Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai Agen Antiphotaging secara In Silico. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 1(January), 268–282. <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v01.i01.p22>
- Nissa Auliya, S., Rina Bintari, Y., & Risandiansyah, R. (n.d.). *Studi In Silico Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif Gracilaria verrucosa Dalam Menghambat Peptide Deformylase Pada Bakteri Escherichia Coli dan Staphylococcus aureus*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Palladino, P., Rainetti, A., Lettieri, M., Pieraccini, G., Scarano, S., & Minunni, M. (2023). Quantitative Colorimetric Sensing of Carbidopa in Anti-Parkinson Drugs Based on Selective Reaction with Indole-3-Carbaldehyde. *Sensors*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/s23229142>
- 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(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (n.d.). *pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures*.
- Prasiska Wulandari, R., Gabriel, K., Aulia Nurdin, H., Hauna Pakhrul, D. F., Salmandhiya Harits, S., Prameswari, N., Puteri Agustina Pribadi, A., Diah Lia Aulifa Jurusan Farmasi, dan, Farmasi, F., & Padjadjaran Jalan Raya Bandung Sumedang, U. K. (2023). Indonesian Journal of Chemical Science In Silico



- Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. In *J. Chem. Sci* (Vol. 12, Issue 2). <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Qing, X., Lee, X. Y., de Raeymaeker, J., Tame, J. R., Zhang, K. Y., de Maeyer, M., & Voet, A. R. (2014). Pharmacophore modeling: Advances, Limitations, And current utility in drug discovery. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 7, 81–92. <https://doi.org/10.2147/JRLCR.S46843>
- Ramesh, S., & Arachchige, A. S. P. M. (2023). Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. In *AIMS Neuroscience* (Vol. 10, Issue 3, pp. 200–231). AIMS Press. <https://doi.org/10.3934/NEUROSCIENCE.2023017>
- Rao, V. S., & Srinivas, K. (2011). Modern drug discovery process: An in silico approach. *Journal of Bioinformatics and Sequence Analysis*, 2(5), 89–94. <http://www.academicjournals.org/JBSA>
- Salsabila Rosa, S., Mery Mirza, D., & Sulistyowati, E. (2023). Analisa Molecular Docking Rimpang Zingiber officinale var. amarum untuk Menghambat Inflamasi Jalur COX-2 dan 5-LOX pada Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*. <http://www.swissadme.ch/>
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2018). A Review on Possible Therapeutic Effect of Nigella sativa and Thymoquinone in Neurodegenerative Diseases. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 17(6), 412–420. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180702101455>
- Sánchez-Tejeda, J. F., Sánchez-Ruiz, J. F., Salazar, J. R., & Loza-Mejía, M. A. (2020). A Definition of “Multitargeticity”: Identifying Potential Multitarget and Selective Ligands Through a Vector Analysis. *Frontiers in Chemistry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00176>
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104851>
- Shofi, Muh. (2022). Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus. *Jurnal Pharma Bhakta*, 1(2), 1–14.
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., Juwianti, C., & Wisesa, I. N. T. (2017). Potensi Toksisitas Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) pada kulit dan mata secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 47. <https://doi.org/10.24843/JFU.2017.v06.i01.p09>

- Thomas B. Stoker, B. M. Bc. M. U., & Julia C. Greenland, M. MRes. (2018). *Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects*. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>
- Wulandari, R. P., Gabriel, K. N., Pakhrul, D. F. H., Harits, S. S., Prameswari, N., Pribadi, A. P. A., & Diah, L. A. (2023). In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 212–224.
- Xu, P., Huang, S., Krumm, B. E., Zhuang, Y., Mao, C., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, X. P., Liu, Y. F., He, X., Li, H., Yin, W., Jiang, Y., Zhang, Y., Roth, B. L., & Xu, H. E. (2023). Structural Genomics of The Human Dopamine Receptor System. *Cell Research*, 33(8), 604–616. <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00808-0>
- Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., Lim, T. M., & Tan, E. K. (2023). Role Of Dopamine In The Pathophysiology Of Parkinson's Disease. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>
- Zhu, H., Lemos, H., Bhatt, B., Islam, B. N., Singh, A., Gurav, A., Huang, L., Browning, D. D., Mellor, A., Fulzele, S., & Singh, N. (2017). Carbidopa, a drug in use for management of Parkinson disease inhibits T cell activation and autoimmunity. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183484>
- Zielińska, M., Dereń, K., Polak-Szczybyło, E., & Stępień, A. E. (2021). The role of bioactive compounds of nigella sativa in rheuma-toid arthritis therapy—current reports. *Nutrients*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103369>
- Zloh, M., & Kirton, S. B. (2018). The benefits of in silico modeling to identify possible small-molecule drugs and their off-target interactions. *Future Medicinal Chemistry*, 10(4), 423–432. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0151>