

Inhibitor *HMG-CoA Reductase* dan *Cholesterol-7 Alpha-Hydroxylase* dari Senyawa Aktif Genus *Alphitonia* : Studi *In Silico*

Hafiz Ramadhan ^{a, 1*}, Didik Rio Pambudi ^{a, 2}, Jamiatul Annisa Yulida ^{a, 3}, Evy Dharmayati ^{a, 4}

^a Universitas Borneo Lestari, Jl. Kelapa Sawit 8 Bumi Berkas Kota Banjarbaru, Kode Pos 70714

¹ hafizramadhan14@gmail.com *; ² didik.stikesborles@gmail.com; ³ annisayulida21@gmail.com; ⁴ edharmayati@gmail.com

* hafizramadhan14@gmail.com

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Sejarah artikel : Diterima : 26-09-2025 Revisi : 18-12-2025 Disetujui : 19-12-2025 Kata kunci: <i>In Silico</i> Alphitonia Molecular docking Antikolesterol	Kolesterol merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan fraksi lipid dalam plasma karena aktivitas enzim <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase</i> dan <i>Cholesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)</i>. Alternatif pengobatan antikolesterol dengan memanfaatkan senyawa metabolit sekunder dari genus <i>Alphitonia</i>. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi dan interaksi dari senyawa genus <i>Alphitonia</i> sebagai kandidat inhibitor <i>HMG-CoA reductase</i> dan <i>cholesterol-7 alpha-hydroxylase</i> dibandingkan dengan <i>native ligand</i> dan obat antikolesterol sebagai perbandingan secara <i>in silico</i>. Metode yang digunakan yaitu metode eksperimental eksploratif dengan uji <i>in silico</i> 30 senyawa marker dari genus <i>Alphitonia</i> terhadap protein target IHW9 dan 3SN5 menggunakan aplikasi <i>molecular docking PLANTS</i>. Senyawa yang memiliki potensi sebagai antikolesterol karena memiliki skor <i>docking</i> lebih rendah dari <i>native ligand</i> dan obat perbandingan (simvastatin dan atorvastatin) terhadap protein target IHW9 yaitu senyawa <i>3-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin</i> dan <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>. Sedangkan terhadap protein target 3SN5 yaitu senyawa <i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i>, <i>Rutin</i>, <i>Kaempferol-3-rutinoside</i>, <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i> dan <i>Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside</i>. Senyawa <i>native ligand</i> dan senyawa potensial <i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i> dan <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i> memiliki residu asam amino yang hampir sama dengan <i>native ligand</i>. Kesimpulan dari penelitian ini kandidat terbaik yang memiliki potensi sebagai antikolesterol adalah senyawa <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>
Key word: <i>In Silico</i> Alphitonia Molecular docking Anticholesterol	ABSTRACT Cholesterol is a lipid metabolism disorder characterized by an increase in plasma lipid fractions due to the activity of the enzymes <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase</i> and <i>cholesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)</i>. An alternative treatment for high cholesterol involves utilizing secondary metabolite compounds from the genus <i>Alphitonia</i>. The aim of this study was to investigate the potential and interactions of compounds from the <i>Alphitonia</i> genus as candidate inhibitors of <i>HMG-CoA reductase</i> and <i>cholesterol-7 alpha-hydroxylase</i>, compared to native ligands and cholesterol-lowering drugs, using <i>in silico</i> methods. The method used was an exploratory experimental approach with <i>in silico</i> testing of 30 marker compounds from the <i>Alphitonia</i> genus against the target proteins IHW9 and 3SN5 using the <i>PLANTS</i> molecular docking application. Compounds that showed potential as anti-cholesterol agents because they had lower docking scores than the native ligands and reference drugs (simvastatin and atorvastatin) against the IHW9 target protein were <i>3-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin</i> and <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>. Against the 3SN5 target protein, the potential compounds were <i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i>, <i>Rutin</i>, <i>Kaempferol-3-rutinoside</i>, <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>, and <i>Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside</i>. The native ligand and potential compounds <i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i> and <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i> were found to share similar amino acid residues with the native ligand. Conclusion The most promising candidate with potential as an anti-cholesterol agent is <i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>. This is an open access article under the CC-BY-SA license



Pendahuluan

Kolesterol adalah gangguan metabolisme lipid yang terjadi akibat perubahan fraksi lipid dalam plasma (PERKENI, 2021). Ketidakseimbangan ini baik kenaikan maupun penurunan berpotensi memicu kondisi hiperlipidemia, yaitu peningkatan kadar lipid serum yang menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular (Wahjuni, 2015). Data Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa sebesar 21,2 % penduduk Indonesia usia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol total > 200 mg/dL, dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan (24,0 %) dibandingkan laki-laki (18,3 %) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Salah satu penyebab utama peningkatan kadar kolesterol dalam tubuh adalah aktivitas enzim *3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase* (HMG-CoA reduktase). Enzim ini mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi mevalonat, yang merupakan tahapan awal dan krusial dalam jalur biosintesis kolesterol. Oleh karena itu, penghambatan terhadap enzim ini dapat menurunkan sintesis kolesterol dalam tubuh (Aziz *et al.*, 2020). Selain itu, enzim *cholesterol-7 α -hydroxylase* (CYP7A1) turut berperan sebagai pengatur utama dalam konversi kolesterol menjadi asam empedu, yang menjadi salah satu jalur utama eliminasi kolesterol dari tubuh. Kedua enzim ini menjadi target penting dalam strategi pengobatan hiperlipidemia (Nagaoka, 2019).

Terapi penurunan kolesterol saat ini umumnya menggunakan obat sintetik dari golongan statin seperti simvastatin dan atorvastatin. Simvastatin bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA reduktase, sementara atorvastatin, yang memiliki waktu paruh yang lebih panjang, juga berperan dalam meningkatkan aktivitas CYP7A1 melalui penekanan ekspresi *farnesoid X receptor* (FXR), baik di hati maupun di usus (Fu *et al.*, 2014; Arfania *et al.*, 2023). Meskipun efektif, penggunaan statin dapat menimbulkan berbagai efek samping seperti nyeri otot (mialgia), gangguan fungsi hati, dan resistensi metabolik. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi yang lebih aman dan berbasis bahan alam (Arfania *et al.*, 2023).

Salah satu sumber bahan alam potensial berasal dari genus *Alphitonia*, yang diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder, seperti *betulin*, *betulinic acid*, *corosolic acid*, dan *stigmasterol*. Sejumlah spesies dalam genus ini, seperti *Alphitonia excelsa*, *A. macrocarpa*, *A. neocalidonica*, *A. patriei*, *A. whitei*, dan *A. philippinensis*, telah diteliti memiliki potensi

aktivitas antikolesterol. Beberapa senyawa dari genus *Alphitonia* yang telah diujikan secara *in vitro* maupun *in vivo* memiliki aktivitas antihiperlipidemia ataupun antikolesterol pada skala laboratorium antara lain: *betulinic acid*, *betulin*, *corosolic acid*, *α -linolenic acid*, dan *stigmasterol*. Namun, mekanisme molekuler senyawa tersebut terhadap enzim HMG-CoA reduktase dan CYP7A1 belum banyak dikaji, sehingga penelitian lebih lanjut masih diperlukan, terutama dengan pendekatan berbasis komputasi (Al Omar *et al.*, 2022; Savova *et al.*, 2022).

Penelitian secara *in silico* yang telah dilakukan Nithyakalyani *et al.* (2022) menunjukkan hasil evaluasi antihiperlipidemia dari senyawa yang terkandung dalam *Schleichera oleosa* yaitu *lupeol*, *betulin*, dan *betulinic acid* yang juga terkandung dalam beberapa spesies *Alphitonia*. Pada pengujian terhadap HMG-CoA reduktase (1HW8) menunjukkan senyawa-senyawa tersebut memiliki skor *docking* yang lebih besar (-3,407; -2,924; dan -3,361) dibanding atorvastatin dengan skor *docking* -10,409; serta belum ada yang melaporkan potensi senyawa-senyawa tersebut sebagai inhibitor CYP7A1. Al-yassery & Abdulsada (2025) juga mengujikan potensi antikolesterol *in silico* dari *stigmasterol* yang terkandung dalam *Chrysanthemum hortorum* terhadap reseptor *cholesterol-bound human Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1) dengan memperoleh skor *docking* yang menjanjikan yaitu -9.2442 kcal/mol. NPC1L1 adalah protein transmembran penting yang berfungsi sebagai "pintu" utama untuk penyerapan kolesterol dari makanan di usus serta sekresi kolesterol ke dalam empedu di hati. Protein ini sangat penting untuk menjaga keseimbangan kolesterol dalam tubuh (homeostasis) dan merupakan target utama obat penurunan kolesterol seperti ezetimibe (Zhang *et al.*, 2022). Pada penelitian yang lain oleh Bhuvana *et al.* (2024) melaporkan hasil menjanjikan dari studi *in silico* *stigmasterol* terhadap CYP7A1 dengan energi ikatan yaitu -8.7 kcal/mol, akan tetapi potensinya pada jalur penghambatan enzim HMG-CoA reduktase belum diketahui.

Penelitian-penelitian di atas sangat mendasari untuk dilakukan eksplorasi jalur molekuler antikolesterol dari senyawa-senyawa yang berasal dari spesies *Alphitonia* secara *in silico*, karena dalam beberapa tahun terakhir, pemanfaatan teknologi *in silico* telah berkembang pesat sebagai metode awal dalam penemuan obat, khususnya dalam menganalisis interaksi senyawa terhadap target protein tertentu. Pendekatan ini digunakan untuk memprediksi potensi farmakologis suatu senyawa

melalui simulasi interaksi molekuler antara ligan (senyawa aktif) dan reseptor (protein target) (Bare *et al.*, 2019; Nurhikmah, 2021). Salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan adalah *molecular docking*, yang mampu memodelkan afinitas dan mode pengikatan antara senyawa dengan protein target. Semakin rendah nilai energi ikatan yang terbentuk, semakin besar kemungkinan stabilitas dan efektivitas aktivitas biologis dari senyawa tersebut (Kesuma *et al.*, 2018).

Untuk mendukung analisis tersebut, perangkat lunak PLANTS® (*Protein-Ligand ANT System*) dapat digunakan sebagai alat simulasi *docking* yang praktis, efisien, dan mudah digunakan dalam memprediksi interaksi molekul (Ramadhan *et al.*, 2024).

Berdasarkan permasalahan minimnya evaluasi aktivitas antikoolesterol secara *in silico* dari senyawa-senyawa aktif genus *Alphitonia* yang telah dilakukan sebelumnya, maka penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa dari genus *Alphitonia* sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reductase dan *cholesterol-7 alpha-hydroxylase* melalui pendekatan *molecular docking* secara *in silico*. Selain itu, penelitian ini juga membandingkan potensi senyawa tersebut dengan ligan alami dan obat sintetik (simvastatin dan atorvastatin) untuk menilai kekuatan dan spesifisitas interaksinya.

Metode

Pada penelitian ini metode yang digunakan yaitu metode eksperimental eksploratif dengan uji *in silico* senyawa *marker* dari genus *Alphitonia* terhadap protein terget antikoolesterol menggunakan aplikasi *molecular docking* berupa aplikasi PLANTS.

1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini berupa perangkat keras laptop LENOVO THINKPAD CORE i5-8350U dengan spesifikasi : Windows 11 Home 64-bit; 1.90GHz; Ram 16GB. Untuk preparasi *ref_ligan*, ligan, dan protein menggunakan : MarvinSketch v.5.2.5.1; YASARA v.10.1.8; untuk menjalankan *docking* menggunakan PLANTS® v1.1 dan untuk visualisasi hasil *molecular docking* menggunakan Discovery Studio Visualizer v.21.1.0.

Bahan yang digunakan yaitu struktur 2D dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam genus *Alphitonia* antara lain: *Rutin*, *Stigmasterol*, *Betulinic acid*, *Betulin*, *Corosolic acid*, *Alphitonin*, *Lupeol*, β -*Sitosterol*, *trans-Coumaroyl alphitolic acid*, *cis-Coumaroyl alphitolic acid*, *Kaempferol-3-*

o-rutinoside, *Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnopyranoside*, *Isorhamnetin 3-o-rutinoside*, *2 α -Formyl- A(1)norlup-20(29)-en-28-oic acid*, *29-Hydroxyceanothenic acid*, *Adouetine X*, *Quercetin 3-O-alpha-L-arabinopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rhamnopyranoside*, *Quercetin 3-O- β -D-glucopyranoside*, *Alphitolic acid*, *Ceanothic acid*, α -*Linoleic acid*, *Isorhamnetin 3-O- β -D-glucopyranoside*, *Linoleic acid*, *Oleic acid*, *6'-Heptadecanoyl-3-O- β -D-glucopyranosylsitosterol*, *(+)-Gallocatechin*, *3-O-[β -D-Glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- α -L-rhamnopyranosyl-quercetin*, *Alphitol*, *Zizyphoside E* dan *2 β -Formyl- A(1)norlup-20(29)-en-28-oic acid*. Struktur obat simvastatin dan atorvastatin sebagai senyawa pembanding. Protein target HMG-CoA dan CYP7A1 yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/> dengan kode pdb 1HW9 (HMG-CoA) dan 3SN5 (CYP7A1).

2. Tahapan-tahapan Penelitian

1) Preparasi Protein

Protein yang akan digunakan sebagai reseptor uji diunduh dari situs resmi protein data bank (www.rcsb.org) dalam format "pdb". Selanjutnya dipreparasi pada program YASARA dengan menggunakan proses "load" protein. Kemudian struktur protein dipisahkan dari protokol *docking* (ion, air, *ligand*) sehingga akan didapat file "protein.mol2" dan "ref_ligand.mol2" (Purnomo, 2013).

2) Preparasi *native ligand*, senyawa pembanding, dan senyawa uji

Aplikasi yang digunakan untuk preparasi *native ligand*, senyawa pembanding, dan senyawa uji yaitu MarvinSketch. *Ligand* dibuat dalam bentuk model 2D pada pH 7,4 disimpan dengan nama file "ligand2D.mrv" lalu dibuat "conformations" kemudian disimpan sebagai "ligand.mol2". Prosedur yang dilakukan dalam protokol *docking* untuk *native ligand*, senyawa pembanding dan senyawa uji (Ramadhan *et al.*, 2023).

3) Validasi Protein dan penetapan nilai RMSD

Validasi metode *docking* terhadap ligan asli dilakukan untuk mencari konformasi ligan asli. Struktur protein target dilakukan *docking* dengan protokol *docking* ("ref_ligand.mol2" dan "protein.mol2") yang sebelumnya telah dilakukan preparasi menggunakan aplikasi PLANTS untuk melihat skor *docking* dari protein target 1HW9 dan 3SN5. Setelah itu, lalu hitung nilai RMSD (*Root Mean Square Distance*) dari hasil *docking* menggunakan

program YASARA. Protokol validasi protein *docking* diterima jika RMSD kurang dari 2.0 angstrom (Ramadhan *et al.*, 2023).

- 4) Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)
Operasikan aplikasi PLANTS, Kemudian lakukan *docking* pada "load" file *native ligand*, senyawa uji dan senyawa pembanding dari protokol docking yang telah di preparasi sebelumnya, dengan menuliskan "input script" pada commandprompt PLANTS hingga didapatkan output skor *docking*. Hasil *docking* dari *output* dapat dilihat dalam format excel dengan nama file *bestranking.csv* di folder *result* protokol docking (Ramadhan *et al.*, 2025).
- 5) Visualisasi Penambatan Molekul
Tujuan dari visualisasi penambatan molekul adalah untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor. Prosesnya melalui pemilihan protein preparasi dengan format .pdb dan konformasi terbaik hasil *docking* ditampilkan secara 2D dan 3D dengan menggunakan program berbasis visualisasi yaitu *Discovery Studio Visualizer* (Martati *et al.*, 2019).
- 6) Analisis Data
Analisis hasil penambatan dilakukan dengan menggunakan *Discovery studio*, dengan menggunakan hasil *docking score* yang telah didapatkan. *Docking score* dapat diinterpretasikan dengan semakin kecil (semakin negatif) nilai energi ikatan yang dihasilkan, maka dikatakan senyawa tersebut memiliki afinitas ikatan yang semakin baik pada reseptor (Ramadhan *et al.*, 2025).

Hasil dan Pembahasan

Validasi metode docking dilakukan dengan menghitung nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) antara struktur ligand hasil docking dan struktur aslinya dalam protein kristal. Berdasarkan hasil validasi, diketahui bahwa RMSD untuk protein IHW9 sebesar 1,8747 Å yang terdapat pada konformasi ke 3 sedangkan untuk protein 3SN5 sebesar 1,1290 Å terdapat pada konformasi ke 1. Kedua protein tersebut berada di bawah ambang batas 2 Å, yang menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan akurat dan menandakan kedua protein tersebut memenuhi syarat sebagai protein target kolesterol karena ada kemiripan bentuk dan energi ikatan antara *ligand native* dan proteinnya (Purnomo, 2013). Nilai RMSD pada (tabel 1).

Panambatan molekul bertujuan untuk menemukan senyawa yang berpotensi menghambat

aktivitas protein, dilanjutkan oleh nilai energi ikatan (*binding affinity*) yang rendah. Pengujian senyawa dari genus *Alphitonia* menggunakan metode *molecular docking* dilakukan untuk mengetahui aktivitas antikoolesterol pada protein HMG CoA dengan kode PDB IHW9. Pengujian berlandaskan kesesuaian dari mekanisme protein itu sendiri yaitu HMG CoA yang berperan sangat penting dalam tahap awal pembentukan kolesterol.

Tabel 1. Penetapan Nilai RMSD *Native Ligand*

Protein (Reseptor)	Konformasi	Skor Docking	RMSD
IHW9 (HMG-CoA)	1	-71.3052	2.270
	2	-71.5612	3.0837
	3	-77.6793	1.8747
	4	-68.1121	4.1200
	5	-72.0046	3.2461
	6	-69.6791	2.0714
	7	-74.2701	2.1398
	8	-75.1653	1.8851
	9	-75.6509	1.8938
	10	-72.9763	2.1833
3SN5 (CYP7A1)	1	-86.2393	1.1290
	2	-94.2974	3.2619
	3	-90.5259	4.9844
	4	-94.3152	6.6688
	5	-94.5589	3.0672
	6	-88.4699	4.0602
	7	-88.5978	4.0914
	8	-87.8302	4.992
	9	-87.6585	4.0900
	10	-93.169	6.8115

Keterangan : Nilai yang terpilih dan memenuhi parameter RMSD <2Å

Enzim ini mengkatalisis reaksi konversi (*HMG-CoA reductase*) menjadi mevalonat yang merupakan langkah penting dalam sintesis kolesterol. Sehingga dengan menghambat enzim ini, maka secara efektif dapat menghambat produksi kolesterol didalam tubuh (Aziz *et al.*, 2020). Pada penelitian ini menunjukkan terdapat 2 senyawa uji dari genus *Alphitonia* yang memiliki hasil skor *docking* lebih rendah dari *native ligand* (-77.6793) dan obat pembanding (simvastatin; -68.5256 dan atorvastatin; -75.2261) terhadap protein (IHW9) HMG-CoA *reductase* yaitu senyawa *3-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin* (-78.1026) dan senyawa *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* (-91.5721) (Tabel 2). Hasil skor tersebut dapat diinterpretasikan bahwa dari ke 2 senyawa genus *Alphitonia* tersebut, memiliki energi ikatan (*binding affinity*) lebih kecil yang mampu menandingi *native ligand* dan obat pembanding dalam berikatan dengan protein target sehingga hasil tersebut dapat menjadi salah satu dasar

pengembangan sebagai agen antikolesterol yang poten. Semakin rendah nilai energi ikatan yang dihasilkan, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil (Rastini *et al.*, 2019).

Pengujian menggunakan metode *molecular docking* dari senyawa genus *Alphitonia* juga dilakukan untuk mengetahui aktivitas antikolesterol pada protein CYP7A1 dengan kode PDB 3SN5. Pengujian berlandaskan kesesuaian dari mekanisme protein itu sendiri yaitu CYP7A1. Enzim ini berperan sebagai pembatas laju untuk degradasi kolesterol (sintesis asam empedu) sehingga harapan terapi dapat mempercepat laju degradasi kolesterol agar dapat menurunkan kadar kolesterol (Fu *et al.*, 2014). Pada penelitian ini hasil skor *docking* senyawa uji, *native ligand* dan obat pembanding (simvastatin dan atorvastatin) terhadap protein 3SN5 dapat dilihat pada Tabel 2 yaitu skor *docking native ligand* (-86.2393), skor *docking* obat pembanding (simvastatin) (-87.6774) dan skor *docking* obat pembanding (atorvastatin) (-101.59). Skor *docking* senyawa uji genus *Alphitonia* yang memiliki skor lebih rendah dari *native ligand* dan obat pembanding (simvastatin dan atorvastatin) yaitu senyawa *Isorhamnetin 3-O-rutinoside* (-106.775), *Rutin* (-105.689), *Kaempferol-3-rutinoside* (-103.508), *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* (-91.5721) dan *Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside* (-101.678). Hasil skor tersebut dapat diinterpretasikan bahwa dari ke 5 senyawa genus *Alphitonia* memiliki energi ikatan (*binding affinity*) yang mampu menandingi *native ligand* dan kedua obat pembanding dalam berikatan dengan protein target maka senyawa tersebut dapat mencegah pengikatan substrat dan menghambat pembentukan produk yang menjadi penyebab penyakit, sehingga hasil tersebut dapat menjadi salah satu dasar pengembangan sebagai agen antikolesterol yang poten dengan mekanisme reaksi penghambatan kerja dari enzim CYP7A1 sehingga efeknya dapat mempercepat laju degradasi kolesterol (Syamsudin, 2014). Berikut skor hasil *docking* senyawa-senyawa dari Genus *Alphitonia*, obat pembanding, dan *native ligand* terhadap reseptor IHW9 dan 3SN5 ditunjukkan pada (Tabel 2).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan secara *in vivo* menggunakan hewan tikus Wistar jantan yang diberi diet tinggi kolesterol, pemberian senyawa rutin menunjukkan efek perlindungan terhadap hepatotoksitas, yang ditunjukkan melalui penurunan secara signifikan

kadar trigliserida (TG), kolesterol total dan low density lipoprotein (LDL) dibanding kelompok kontrol yaitu tikus dengan diet tinggi kolesterol tanpa pemberian rutin (Al-Rejaie *et al.*, 2013; Ganeshpurkar & Saluja., 2017). Pada penelitian lain secara *in vitro* juga dilakukan terhadap senyawa rutin dan quercetin murni menggunakan sel HepG2. Senyawa rutin dan quercetin secara nyata menurunkan kadar kolesterol dalam sel HepG2 pada dosis 5 dan 10 μM. Penelitian tersebut terbukti kedua senyawa tersebut memiliki efek antikolesterol karena berhubungan dengan interaksi ekspresi HMG-CoA yang merupakan enzim kunci dalam sintesis kolesterol dan CYP7A1 adalah enzim kunci untuk mengubah kolesterol yang berlebihan menjadi asam empedu di hati. Pengatur lainnya adalah reseptor X hati α, yang mengatur pengkodean CYP7A1 (Liang *et al.*, 2021).

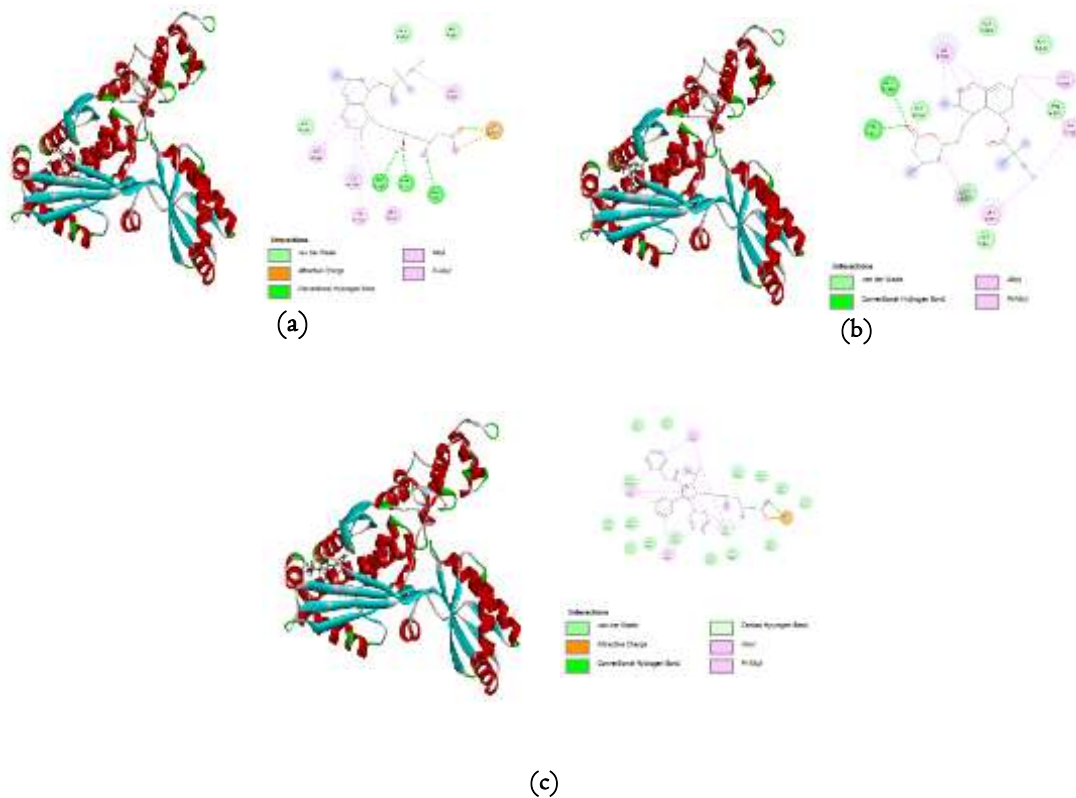
Pada penelitian lain juga menyebutkan golongan phytosterol merupakan suatu zat yang mempunyai fungsi yang berlawanan dengan kolesterol bila dikonsumsi oleh manusia. Phytosterol diketahui mempunyai fungsi menurunkan kadar kolesterol di dalam darah dan mencegah penyakit jantung, sehingga sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Khasiat ini telah dimanfaatkan dalam dunia medis, yakni ekstrak phytosterol telah diberikan kepada penderita hiperkolesterolemia (kadar kolesterol dalam plasma darah berlebihan) dalam usaha untuk mengurangi absorpsi kolesterol (Fitria & Saputra, 2016). Phytosterol digolongkan menjadi tiga kelompok utama yaitu: β sitosterol, stigmasterol dan campesterol. Salah satu phytosterol yaitu sitostanol sudah dibuktikan secara klinis dapat menurunkan kadar kolesterol plasma dan LDL-kolesterol sampai 10-14 persen. Food and Drug Administration (FDA) telah mengakui peran phytosterol untuk menurunkan kolesterol (Fauziati & Fitriani, 2019).

Visualisasi interaksi penambatan molekul pada proses docking dilakukan menggunakan aplikasi Discovery Studio yang akan menghasilkan bentuk interaksi gambar 2D dan 3D interaksi protein dengan senyawa uji. Analisis dan visualisasi dilakukan terhadap senyawa uji, namun hanya beberapa senyawa yang menunjukkan skor docking terbaik yang sesuai dengan interaksi protein dan senyawanya. Berikut hasil visualisasi dari senyawa-senyawa potensial dari genus *Alphitonia* yang memiliki skor docking lebih rendah dibanding obat pembanding dan *native ligand* dengan IHW9.

Tabel 2. Skor *docking* senyawa- senyawa dari Genus *Alphitonia* dibandingkan dengan *native ligand* dan obat pembanding terhadap reseptor IHW9 dan 3SN5

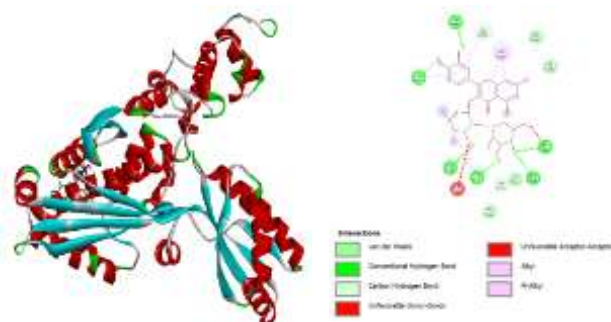
Senyawa	Skor docking KJ/mol	
	IHW9	3SN5
Native ligand	-77.6793	-86.2393
Simvastatin (Pembanding)	-68.5256	-87.6774
Atorvastatin (Pembanding)	-75.2261	-101.59
<i>Betulin</i>	-63.1004	-82.2937
<i>Corosolic acid</i>	-55.8246	-66.6453
<i>Betulinic acid</i>	-53.8481	-82.9677
<i>Stigmasterol</i>	-68.8103	-97.2966
<i>Ceanothic acid</i>	-51.5032	-73.4373
<i>Adouetine X</i>	-65.0849	-98.7726
<i>Isorhamnetin 3-O-β-D-glucopyranoside</i>	-66.6566	-86.9713
<i>Alphitonin</i>	-66.6566	-84.6293
<i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i>	-74.1283	-106.775
<i>β-Sitosterol</i>	-66.4841	-100.01
<i>Trans-Coumaroyl alphitolic acid</i>	-67.3298	-87.68
<i>Cis-Coumaroyl alphitolic acid</i>	-63.4471	-93.4273
<i>Linoleic acid</i>	-70.159	-93.677
<i>Quercetin 3-O-β-D-glucopyranoside</i>	-66.3811	-89.2576
<i>Quercetin 3-O-α-L-rhamnopyranoside</i>	-66.4169	-90.5806
<i>3-O-[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)]-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin</i>	-78.1026	-101.505
<i>Alphitolic acid</i>	-54.9642	-80.842
<i>Rutin</i>	-71.8495	-105.689
<i>2α-Formyl-A(1)norlup-20(29)-en-28-oic acid</i>	-55.0468	-78.6345
<i>Kaempferol- 3-rutinoside</i>	-66.7867	-103.508
<i>29-Hydroxyceanothenic acid</i>	-61.3203	-62.5511
<i>α-Linolenic acid</i>	-70.7556	-96.5959
<i>(+)-Gallocatechin</i>	-66.0988	-78.4661
<i>Lupeol</i>	-57.0022	-86.5453
<i>Oleic acid</i>	-69.9145	-93.3387
<i>6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol</i>	-91.5721	-137.703
<i>2β-Formyl-A(1)norlup-20(29)-en-28-oic acid</i>	-57.1496	-77.371
<i>Alphitol</i>	-50.574	-60.1085
<i>Zizyphoside E</i>	-72.9073	-84.7759
<i>Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside</i>	-75.7516	-101.678

Keterangan : Skor docking senyawa *native ligand* Skor docking senyawa obat pembanding Skor docking senyawa uji yang lebih rendah dari *native ligand* dan kedua obat pembanding



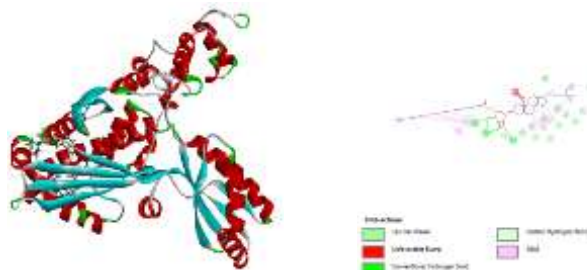
Gambar 1. Visualisasi interaksi senyawa Native (a) senyawa obat pembanding simvastatin (b) senyawa obat pembanding atorvastatin (c) dengan reseptor IHW9

Pada gambar 2 merupakan visualisasi 2D dan 3D senyawa golongan *Flavonoid*



Gambar 2. Visualisasi interaksi senyawa potensial golongan flavonoid yaitu *3-O-β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin* dengan reseptor IHW9

Pada gambar 3 merupakan visualisasi 2D dan 3D senyawa golongan *Phytosterol*



Gambar 3. Visualisasi interaksi senyawa potensial golongan phytosterol yaitu *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* dengan reseptor IHW9

Berdasarkan hasil visualisasi 3D menggunakan *discovery studio* dapat diketahui bahwa letak *ligand* yang terikat dengan protein berada pada isi permukaan atas protein A dari IHW9. Selanjutnya, visualisasi 2D yang terdiri dari interaksi senyawa-senyawa potensial dengan protein

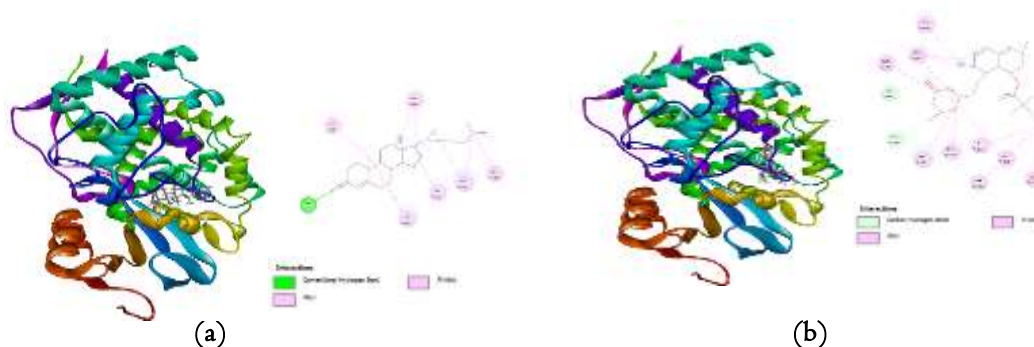
target dilakukan untuk mengetahui residu asam amino yang terlibat dalam setiap ikatannya. Kemudian dilakukan pengelompokan residu asam amino IHW9 yang terikat pada setiap senyawa potensial berdasarkan jenis interaksi ikatannya seperti pada tabel berikut.

Tabel 3. Pengelompokan residu asam amino IHW9 yang berikatan pada senyawa-senyawa uji

Senyawa	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
Native ligand	LEU A:562, HIS A:752, LEU A:853, CYS A:561, LEU A:857	Alkyl/Pi-Alkyl
	ALA A:751, ASN A:755, GLU A:559	Hydrogen
	LYS A:735	Attractive Charge
Simvastatin (Pembanding)	LEU A:853, ALA A:564, CYS A:561, LEU A:562, HIS A:752	Alkyl/Pi-Alkyl
	SER A:852, ARG A:568	Hydrogen
Atorvastatin (Pembanding)	CYS A:561, LEU A:853, LEU A:857	Alkyl/Pi-Alkyl
	ARG A:568	Hydrogen
	ALA A:856	Hydrogen Karbon
	ARG A:568	Attractive Charge
3-O-[β -D-Glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- α -L-rhamnopyranosyl-quercetin	LEU A:853	Alkyl/Pi-Alkyl
	CYS A:561, GLU A:559, ASN A:755, GLY A:860, ALA A:856, HIS A:752	Hydrogen
	LEU A:857, SER A:565	Hydrogen Karbon
	GLY A:560	Unfavorble
6'-Heptadecanoyl-3-O- β -D-glucopyranosylsitosterol	ALA A:859, CYS A:561, ALA A:856, LEU A:857, VAL A:731	Alkyl/Pi-Alkyl
	ASN A:755, ALA A:751, LYS A:735	Hydrogen
	ALA A:751	Hydrogen Karbon
	LEU A:853	Unfavorble

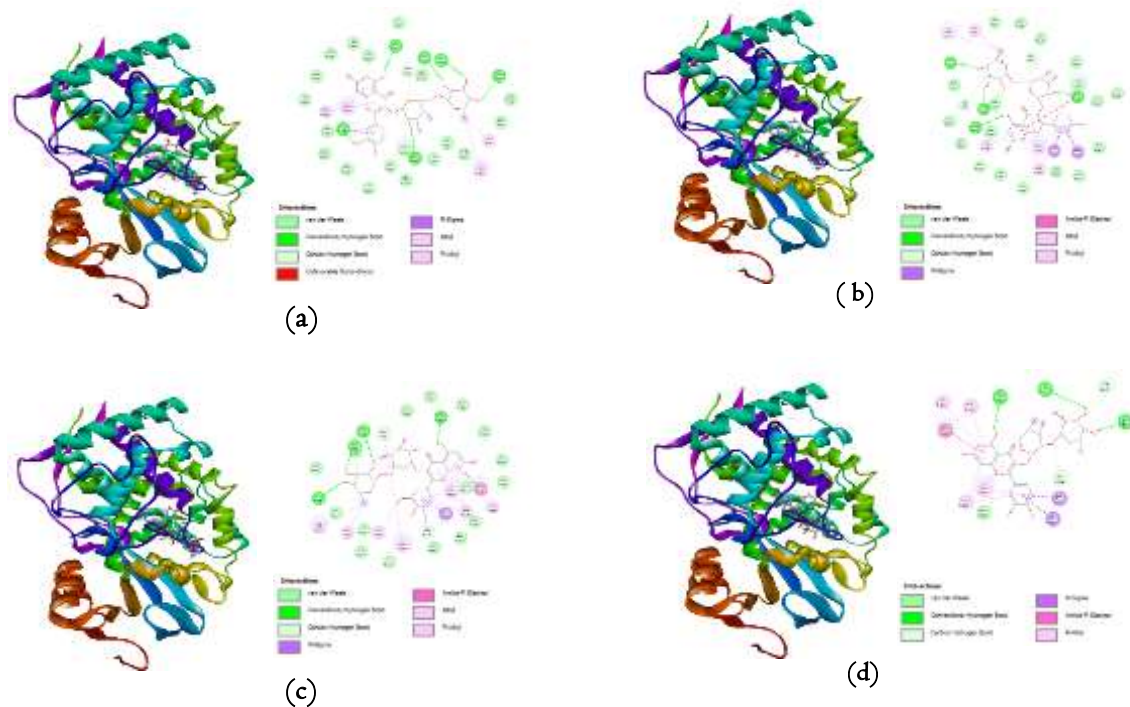
Analisis dan visualisasi dari penambahan pada reseptor 3SN5 juga dilakukan pada *native ligand*, senyawa pembanding, serta senyawa-senyawa potensial dari genus *Alphitonia* yang

memiliki skor *docking* lebih rendah dibanding kedua obat pembanding dan *native ligand*, seperti yang dapat dilihat pada gambar berikut.



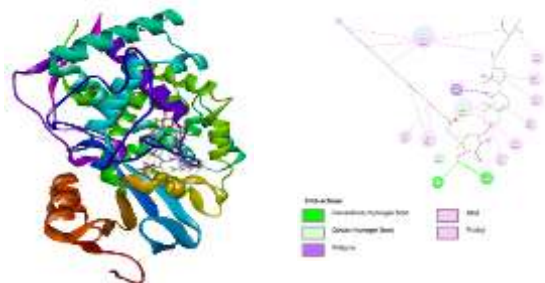
Gambar 4. Visualisasi interaksi senyawa Native (a) senyawa obat pembanding simvastatin (b) senyawa obat pembanding atorvastatin (c) dengan reseptor 3SN5

Pada gambar 5 merupakan visualisasi 2D dan 3D senyawa golongan *Flavonoid*.



Gambar 5. Visualisasi interaksi senyawa potensial golongan *Flavonoid* yaitu (a) *rutin*, (b) *kaempferol-3-rutinoside*, (c) *Isorhamnetin 3-O-rutinoside* dan (d) *Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside* dengan reseptor 3SN5

Pada gambar 6 merupakan visualisasi 2D dan 3D senyawa golongan *Phytosterol*.



Gambar 6. Visualisasi interaksi senyawa potensial golongan *phytosterol* yaitu *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* dengan reseptor 3SN5

Berdasarkan hasil visualisasi 3D menggunakan *discovery studio* dapat diketahui bahwa letak *ligand* yang terikat dengan protein berada pada isi permukaan atas protein A dari 3SN5. Selanjutnya, visualisasi 2D yang terdiri dari 5 senyawa potensial dengan protein target dilakukan untuk mengetahui residu asam amino yang terlibat dalam setiap ikatannya. Kemudian dilakukan pengelompokkan residu asam amino 3SN5 yang terikat pada setiap senyawa potensial berdasarkan jenis interaksi ikatannya (Tabel 4).

Pada penelitian ini ikatan terbanyak antara protein dengan senyawa potensial yaitu ikatan alkyl/pi-alkyl (hidrofobik) dan ikatan hydrogen. Ikatan hydrogen memiliki kekuatan sekitar 1-7 kkal/mol, yang berarti ikatan ini dapat memberikan energi untuk menggambarkan spontanitas dan stabilitas ikatan. (Agus *et al.*, 2018). Sementara itu, ikatan alkyl/pi-alkyl adalah salah satu kekuatan penting dalam proses penggabungan daerah non polar obat dengan daerah non polar reseptor biologis, sehingga membantu meningkatkan kontribusi elektrostatis terhadap afinitas pengikatan (Bermaldez *et al.*, 2018).

Tabel 4. Pengelompokan residu asam amino 3SN5 yang berikatan pada senyawa-senyawa uji

Senyawa	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
Native ligand	LYS A:98, HIS A:101, CYS A:444, PRO A:445, ALA A:285, LEU A:133	Alkyl/Pi-Alkyl
	TRP A:97	Hydrogen
Simvastatin (Pembanding)	CYS A:444, PRO A:445, LEU A:133, ALA A:285, PHE A:129, ILE A:125, VAL A:282, PHE A:102, LYS A:98	Alkyl/Pi-Alkyl
	SER A:286, GLY A:446	Hydrogen Karbon
Atorvastatin (Pembanding)	LEU A:133, PRO A:445, VAL A:282, ALA A:285, VAL A:281, LEU A:104	Alkyl/Pi-Alkyl
	LEU A:486, SER A:360, PRO A:436	Hydrogen
	CYS A:444	Pi-Sulfur
Isorhamnetin 3-O-rutinoside	HIS A:101, LYS A:98, LEU A:133, ALA A:285, CYS A:444, ALA A:450, ILE A:488	Alkyl/Pi-Alkyl
	ALA A:441, ILE A:443, ASN A:126, PRO A:436	Hydrogen
	SER A:286, PRO A:445	Hydrogen Karbon
	GLY A:446	Pi-Sigma
	ASN A:289	Amide-Pi Stacked
6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol	HIS A:101, LYS A:98, VAL A:281, ILE A:125, VAL A:282, LEU A:133, PRO A:445, CYS A:444, PHE A:437	Alkyl/Pi-Alkyl
	GLU A:453, SER A:286	Hydrogen
	GLY A:446, ALA A:285	Hydrogen Karbon
	PHE A:129	Pi-Sigma
Rutin	LYS A:98, HIS A:101, ALA A:450, CYS A:444	Alkyl/Pi-Alkyl
	ASN A:289, SER A:286, PRO A:436, ASN A:126, ILE A:443, ALA A:441	Hydrogen
	ILE A:443, PRO A:445	Hydrogen Karbon
Kaempferol- 3-rutinoside	ALA A:450, CYS A:444, ILE A:488, HIS A:101, LYS A:98	Alkyl/Pi-Alkyl
	PRO A:436, ASN A:126, ALA A:441, ASN A:289	Hydrogen
	ILE A:443, PRO A:445	Hydrogen Karbon
	SER A:286, GLY A:446	Pi-Sigma
Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside	ILE A:488, ALA A:293, ALA A:450, CYS A:444	Alkyl/Pi-Alkyl
	PRO A:436, ILE A:443, HIS A:101	Hydrogen
	PRO A:445, THR A:442	Hydrogen Karbon
	ASN A:289	Amide-Pi Stacked
	SER A:286, GLY A:446	Pi-Sigma

Pada hasil pengamatan terhadap residu asam amino pada protein IHW9 senyawa *native ligand* menunjukan bahwa jumlah residu asam amino yang memiliki kemiripan antara *native ligand*

dengan senyawa *3-O-[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)]-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin* dan *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* yaitu masing-masing sebanyak 6 residu asam amino

dari 9 residu asam amino yang terikat pada *native ligand*. Sedangkan obat pembanding (simvastatin) hanya memiliki 4 kemiripan residu asam amino dan obat pembanding (atorvastatin) hanya memiliki 3 kemiripan residu asam amino.

Pada hasil pengamatan terhadap residu asam amino pada protein CYP7A1 senyawa *native ligand* menunjukkan bahwa jumlah residu asam amino yang memiliki kemiripan antara *native ligand* dengan senyawa *Isorhamnetin 3-O-rutinoside* dan *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D*

glucopyranosylsitosterol masing-masing sebanyak 6 residu asam amino dari 7 residu asam amino yang terikat pada *native ligand*. Senyawa *Rutin* dan *Kaempferol- 3-rutinoside* masing-masing memiliki sebanyak 4 residu asam amino. Senyawa *Quercetin 3-O-α-L-arabinopyranosyl(1→2)-α-L-rhamnopyranoside* yaitu memiliki sebanyak 3 residu asam amino. Sedangkan obat pembanding (simvastatin) memiliki 5 kemiripan residu asam amino dan obat pembanding (atorvastatin) hanya memiliki 4 kemiripan residu asam amino.

Berdasarkan pengamatan, senyawa *native ligand*, senyawa pembanding simvastatin dan atorvastatin, dan senyawa potensial *Isorhamnetin 3-O-rutinoside*, *3-O-[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)]-α-L-rhamnopyranosyl-quercetin* dan *6'-Heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* diketahui memiliki residu asam amino yang hampir sama dengan *native ligand*. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa potensial tersebut memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan *native ligand* dan pembanding, sehingga bersifat kompetitif sebagai antikolesterol. Mekanisme kerja kompetitif ini ditunjukkan oleh senyawa yang memiliki struktur yang mirip dengan *native ligand*, sehingga mampu menempati situs aktif dari suatu protein dan membentuk kompleks penghambat protein. Jika senyawa potensial tersebut menempati situs aktif protein, maka senyawa tersebut dapat mencegah pengikatan substrat dan menghambat pembentukan produk yang menjadi penyebab penyakit (Syamsudin, 2014).

Simpulan dan Saran

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa dari genus *Alphitonia* memiliki potensi sebagai inhibitor HMG-CoA reductase (1HW9) dan CYP7A1 (3SN5). Senyawa *6'-heptadecanoyl-3-O-β-D-glucopyranosylsitosterol* menunjukkan afinitas terbaik, dengan skor docking lebih rendah dari *native ligand* serta obat pembanding simvastatin dan atorvastatin. Senyawa ini juga memiliki kemiripan interaksi residu asam

amino yang lebih tinggi dengan *native ligand* dibandingkan obat pembanding, baik terhadap HMG-CoA maupun CYP7A1. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat antikolesterol alami dan layak dikembangkan lebih lanjut melalui uji in vivo maupun in vitro.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Borneo Lestari atas dukungan finansial dalam Program Hibah Penelitian Internal Tahun 2025

Daftar Pustaka

- Agus, A. S. R., Purnaningtyas, S. R. D., Wahidin, S., Sari, D. R. T., Ischak, N. I., Gianti, L., & Cahyanto, H. N. (2023). *Kimia medisinal*. Padang: PT Global Eksekutif Teknologi.
- Al-Rejaie, S. S., Aleisa, A. M., Sayed-Ahmed, M. M., Al-Shabanah, O. A., Abuhashish, H. M., Ahmed, M. M., Al-Hosaini, K. A., & Hafez, M. M. (2013). Protective effect of rutin on the antioxidant genes expression in hypercholesterolemic male Westar rat. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 136.
- Al-yassery, H. K., & Abdulsada, A. H. (2025). In silico docking and target prediction of stigmaterol extracted from Chrysanthemum hortorum. *Pharmakeftiki*, 37(2S), 181-184.
- Al Omar, R., Micklewright, R., Masud, K., Naz, T., Vemulapad, S., & Jamie, J. (2022). The genus *Alphitonia* Reissek ex Endl. (Rhamnaceae): A review of its customary uses, phytochemistry and biological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 294, 115168.
- Arfania, M., Mangunsong, D. T., Hamjah, R., & Fariza, W. (2023). Efektivitas terapi obat golongan statin terhadap pasien dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(16), 550-554.
- Aziz, S., Adliani, N., & Sukrasno, S. (2020). Penambatan molekul senyawa turunan orizanol terhadap enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase. *Journal of Science and Applicative Technology*, 4(1), 43-48.
- Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi asam kafeat pada kopi sebagai simultan gen Peroxisome Proliferator-

- Activated Receptor Gamma (PPAR- γ): Studi *in silico*. *Saintek Lahan Kering*, 2(2), 52–53.
- Bernaldez, M. J. A., Billones, J. B., & Magpantay, A. (2018). *In silico* analysis of binding interactions between GSK983 and human DHODH through docking and molecular dynamics. *AIP Conference Proceedings*, 2045(1), 020073-1–020073-8.
- Bhuvana, M., Vijayarani, K., Ramesh, S., Gowri, A. M., & Sesh, P. S. L. (2024). In-silico exploration of molecular interactions between stigmaterol from the methanolic extract of *Macrotyloma uniflorum* and proteins associated with lipid metabolism. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 8(11), 700-705.
- Fauziati, H., & Fitriani. (2019). Peluang minyak mentah sawit sebagai bahan sediaan farmasi. *Jurnal Riset Teknologi Industri*, 13(2), 314-324.
- Fu, Z. D., Cui, J. Y., & Klaassen, C. D. (2014). Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice. *Journal of Lipid Research*, 55(12), 2576–2586.
- Ganeshpurkar, A. & Saluja, A.K. (2017). The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 149–164.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kesuma, D., Siswandono, Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji *in silico* aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa turunan N-(benzoi)-N'-feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(1), 1–11.
- Liang, N., Li, Y.-M., He, Z., Hao, W., Zhao, Y., Liu, J., Zhu, H., Kwek, E., Ma, K.-Y., He, W.-S. & Chen, Z.-Y., (2021). Rutin and quercetin decrease cholesterol in HepG2 cells but not plasma cholesterol in hamsters by oral administration. *Molecules*, 26(12), 3766.
- Martati, T., Mumpuni, E., Mulatsari, E., & Maryanto, K. (2019). Analisis selektivitas senyawa turunan diosmetin sebagai antioksidan baru dengan menggunakan metode molecular docking. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 10(4), 25–31.
- Nagaoka, S. (2019). Structure–function properties of hypolipidemic peptides. *Journal of Food Biochemistry*, 43(1), e12710.
- Nithyakalyani, K., Panneerselvam, P., Gandhimathi, R., Saravanakumar, A., Jeslin, D., & Padmaja, V. (2022). In-silico and in-vitro investigation of phytoconstituents present in schleicheria oleosa: An enzyme based anti-hyperlipidemic activity. *International Journal of Health Sciences*, 6(S3), 8687–8702.
- Nurhikmah. (2021). Hexadecanamide dan hypoxanthine sebagai senyawa antibiotik asal bakteri endosimbion cacing tanah sebagai alternatif antibiotik melalui uji *in silico*. *BJSME (Borneo Journal of Science and Medical Education)*, 1(3), 1–8.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2021). *Pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2021*. Jakarta: PERKENI.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia komputasi untuk farmasi dan ilmu terkait uji in silico senyawa antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Ramadhan, H., Forestryana, D., Jamaludin, W. B., Hadi, A. N., & Raudatunnisa. (2024). Daun *Alphitonia incana* (Roxb.) Teijsm. & Binn. ex Kurz sebagai anti-*Escherichia coli*: Studi *in silico* dan *in vitro*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 8(3), 139–151.
- Ramadhan, H., Forestryana, D., Sayakti, P. I., Riyad, M., & Restapaty, R. (2023). *In-silico* study of antioxidant-anticancer activity of phenolic and flavonoid compounds of Mangifera species using molecular docking PLANTS. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2023(Special Issue) 8–22.
- Ramadhan, H., Forestryana, D., & Hadi, A. N. (2025). Molecular docking anti-melanoma activity of compounds from the alphitonia genus using PLANTS. *AIP Conference Proceedings: AIP Publishing*, 3248, 020018.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., & Laksmini, N. P. L. (2019). Molecular docking aktivitas antikanker dari kuersetin terhadap kanker payudara secara *in silico*. *Journal of Chemistry*, 13(2), 180–184.
- Saputra, O.F., & Fitria, T.T. (2016). Khasiat Daun Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestrolemia. *Majority*, 5(2), 120.
- Savova, M. S., Todorova, M. N., Apostolov, A. G., Yahubyan, G. T., & Georgiev, M. I. (2022). Betulinic acid counteracts the lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans* by modulation of nhr-49 expression. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 156, 113862.
- Syamsudin. (2014). *Farmakologi molekuler: Mekanisme kerja obat pada tingkat molekul*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran.

- Wahjuni, S. (2015). *Dislipidemia menyebabkan stres oksidatif ditandai oleh meningkatnya malondialdehid*. Denpasar: Udayana University Press.
- Zhang, R., Liu, W., Zeng, J., Meng, J., Jiang, H., Wang, J., & Xing, D. (2022). Niemann-Pick C1-Like 1 inhibitors for reducing cholesterol absorption. *European journal of medicinal chemistry*, 230, 114111.