

POTENSI ANTILIPEMIKA SENYAWA AKTIF KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* Linn.) TERHADAP PROTEIN TARGET PPAR- α DAN LIPOPROTEIN LIPASE DENGAN STUDI *IN SILICO*

Fatwa Zulva Vastiani, Rosaria Dian Lestari, Dini Sri Damayanti*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL). Kandungan flavonoid dari kombucha daun sirsak dapat meningkatkan aktivitas PPAR- α dan Lipoprotein lipase yang memegang peranan penting dalam metabolisme lipid. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan mekanisme perbaikan profil lipid dari senyawa aktif kombucha daun sirsak melalui prediksi afinitas yang terjadi antara senyawa aktif flavonoid kombucha daun sirsak dengan protein target PPAR- α dan *Lipoprotein Lipase* dengan fenofibrat sebagai kontrol obat secara *in silico*, serta memprediksi fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas senyawa aktif kombucha daun sirsak.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan menambatkan senyawa aktif flavonoid kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap protein target PPAR- α dan Lipoprotein lipase (LPL) dengan menggunakan fenofibrat sebagai kontrol. Untuk memprediksi nilai fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif kombucha daun sirsak digunakan *pkCSM online tool*.

Hasil: Berdasarkan uji *molecular docking*, *epicatechin gallate* merupakan senyawa aktif dengan afinitas yang paling tinggi terhadap protein target PPAR- α . Adapun senyawa aktif yang memiliki afinitas terhadap lipoprotein lipase dari yang paling tinggi secara berurutan adalah *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, dan *homoorientin*. Analisa *pkCSM* menunjukkan senyawa *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* efektif dijadikan kandidat obat peroral yang berpotensi sebagai anti lipemika.

Kesimpulan: Senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid* dari kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) berpotensi sebagai agen anti lipemika.

Kata Kunci : Antilipemika, Kombucha, *Annona muricata* Linn. , *in silico*, *pkCSM*

*Korespondensi:

Dini Sri Damayanti

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65145

dinisridamayanti@unisma.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Dyslipidemia is a lipid metabolism disorder characterized by an increase in total cholesterol, Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, and a decrease in High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol. The flavonoid content of soursop leaves kombucha has the ability to increase the activity of PPAR- α and Lipoprotein lipase which plays an important role in lipid metabolism. This research aims to prove the mechanism of flavonoid of soursop leaves kombucha with target protein PPAR- α , and Lipoprotein Lipase through an *in silico* study, and also predicting the physicochemistry, pharmacokinetics, and toxicity of soursop leaves kombucha's active compounds.

Methods: This study used *in silico* method by binding the flavonoid active compound of Soursop Leaves kombucha's to PPAR- α and Lipoprotein lipase (LPL) using fenofibrate as a control. Then *pkCSM online tool* also used to predict the physicochemical, pharmacokinetic and toxicity values of soursop leaves kombucha active compounds.

Results: Based on the *molecular docking test*, *epicatechin gallate* is the active compound with the highest affinity for the target protein PPAR- α . The active compounds that have the highest affinity for lipoprotein lipase are respectively *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, and *homoorientin*. The *pkCSM* analysis showed that *homoorientin*, *epicatechin gallate*, and *cumoric acid* were effective candidates for oral drugs with potential as anti-lipemics.

Conclusion: Senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid* from soursop leaves kombucha (*Annona muricata* Linn) can be considered as a potential antilipemic agent.

Keyword: Antilipemic, Kombucha, *Annona muricata* Linn., *in silico*, *pkCSM*

PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam darah. Beberapa kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL)¹. Dislipidemia dapat terjadi saat seseorang mengonsumsi makanan berkolesterol tinggi dan mengandung asam lemak jenuh, serta adanya faktor genetik yang dapat memicu penurunan aktivitas reseptor dan enzim yang memegang peranan penting dalam metabolisme lipid termasuk *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* (PPAR- α) dan lipoprotein lipase².

PPAR- α berperan merubah trigliserida yang ada di dalam hepar menjadi glukosa dan badan keton melalui proses ketogenesis dan glukoneogenesis yang akan dijadikan sumber energi di jaringan perifer yang akan dibutuhkan pada kondisi puasa. Penurunan aktivitas PPAR- α akan menyebabkan peningkatan pembentukan LDL, penurunan HDL, dan penurunan dari trigliserida sehingga dapat menyebabkan kondisi dislipidemia². Adapun lipoprotein lipase adalah protein yang berfungsi mengangkut kilomikron menuju ke jaringan ekstra hepatic dan hepar³. Disamping itu lipoprotein juga berfungsi mengangkut LDL dari jaringan menuju ke hepar³. Penurunan fungsi dari PPAR- α dan lipoprotein lipase akan menyebabkan peningkatan TG di jaringan terutama pada jaringan adiposa. Kondisi ini akan memicu terjadinya peningkatan pembentukan dari *Free Fatty Acid* (FFA), yang selanjutnya akan diangkut ke hepar untuk dibentuk menjadi VLDL dan LDL³.

Salah satu terapi yang digunakan untuk mencegah terjadinya dislipidemia adalah fenofibrat yang termasuk golongan fibrat⁴. Mekanisme kerja fenofibrat yaitu dengan mengaktifkan PPAR- α yang berperan dalam pengaturan metabolisme lipid⁴. PPAR- α yang aktif akan menstimulasi berbagai enzim yang mengatur metabolisme dari asam lemak dan lipoprotein. Fenofibrat juga bekerja dengan cara meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase di hepar yang dimediasi oleh aktivasi PPAR- α . Melalui kedua mekanisme tersebut fenofibrat dapat menurunkan kadar LDL, meningkatkan HDL, serta menurunkan konsentrasi TG melalui peningkatan laju hidrolisisnya⁴. Fenofibrat memiliki efek samping berupa gangguan pada saluran pencernaan, pruritus, ruam kulit, urtikaria, vertigo, miotoksisitas, dan resiko khusus pada gangguan ginjal. Efek samping yang ditimbulkan dari konsumsi obat tersebut menjadi salah satu faktor pendukung digunakannya pengobatan tradisional sebagai alternatif untuk terapi di masyarakat⁵. Masyarakat sering mengonsumsi daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai penurun tekanan darah, penurun kadar gula darah⁶. Daun sirsak selain dikenal sebagai antioksidan juga memiliki manfaat lain sebagai anti

bakteri, antijamur, dan anti inflamasi⁷. Bentuk sediaan yang sering dikonsumsi masyarakat adalah bentuk infusa atau dekokta, bau yang khas dari hasil perebusan daun sirsak mejadi salah satu faktor yang mengganggu saat mengonsumsi dekokta atau infusa daun sisak⁸. Sehingga sebagai alternatifnya dapat dilakukan fermentasi dari infusa daun sirsak, yang akan menghasilkan suatu produk yaitu kombucha. Kombucha merupakan hasil proses fermentasi dari rebusan daun teh yang ditambahkan gula dan *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY)⁹. Saat ini kombucha juga sudah mulai banyak beredar di pasaran tidak terkecuali di Indonesia.

Tanaman yang banyak mengandung fenol sangat cocok untuk digunakan sebagai bahan dasar minuman kombucha¹⁰. Proses fermentasi menyebabkan terjadinya pembentukan etanol, asam organik, dan aktivasi dari senyawa fenol¹⁰. Jenis asam organik yang banyak ditemukan dalam minuman kombucha adalah asam asetat dan asam glukoronat¹¹. Adanya kandungan bakteri penghasil asam, etanol, dan senyawa aktif fenol sangat menguntungkan untuk mempertahankan fisiologis intestinal¹⁰. Beberapa penelitian membuktikan bahwa kombucha dapat mempertahankan integritas intestinal¹². Disintegritas intestinal dibuktikan berperan dalam proses penyakit akibat gangguan metabolisme seperti obesitas, hipertensi, diabetes, dan keganasan¹².

Daun sirsak terbukti memiliki kandungan senyawa fenol yang tinggi¹⁰. Selain itu pemanfaatan daun sirsak sebagai bahan baku minuman kombucha belum ada di pasaran. Berdasarkan fakta tersebut di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan potensi kombucha daun sirsak untuk mencegah dislipidemia. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* untuk memprediksi mekanisme kerja senyawa aktif kombucha dalam mengaktifasi PPAR- α dan lipoprotein lipase melalui metode *molecular docking*. Untuk mengetahui kelarutan, keamanan dan efektifitas dari senyawa aktif bila dikonsumsi secara oral maka dilakukan prediksi fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif kombucha daun sirsak dengan menggunakan metode analisis *pkCSM* secara *online*.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini adalah jenis penelitian kuasi eksperimental menggunakan metode komputasi *molecular docking (in silico)* melalui simulasi *blind docking* dengan tanpa mengetahui letak dari sisi aktif reseptornya. Penambatan senyawa aktif herbal Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang terdiri dari *luteolin*, *homoorientin*, *tangeretin*, *quercetin*, *daidzein*, *epichatechin gallate*, dan *emodin* terhadap protein target PPAR- α dan Lipoprotein lipase (LPL) dengan kontrol fenofibrat menggunakan *molecular docking*. Dalam hal ini untuk visualisasinya menggunakan software drug discovery. Kemudian dilanjutkan dengan uji *pkCSM*

online tool untuk memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif flavonoid kombucha daun sirsak.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang pada Juni 2021.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan alat berupa komputer dengan spesifikasi 4096MB RAM Intel(R) Pentium(R) CPU 5405U @ 2.30GHz (4 CPUs), ~2,3GHz

Sistem operasi Windows 10 Home Single Language 64-bit (10.0, Build 19041), koneksi internet, software berbasis web pada docking server (<http://www.dockingserver.com>), dan software <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs.m>.

Bahan yang diperlukan saat melakukan penambatan molekul yaitu struktur tiga dimensi molekul senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn.), struktur tiga dimensi protein target PPAR- α dan Lipoprotein lipase (LPL). Senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona*

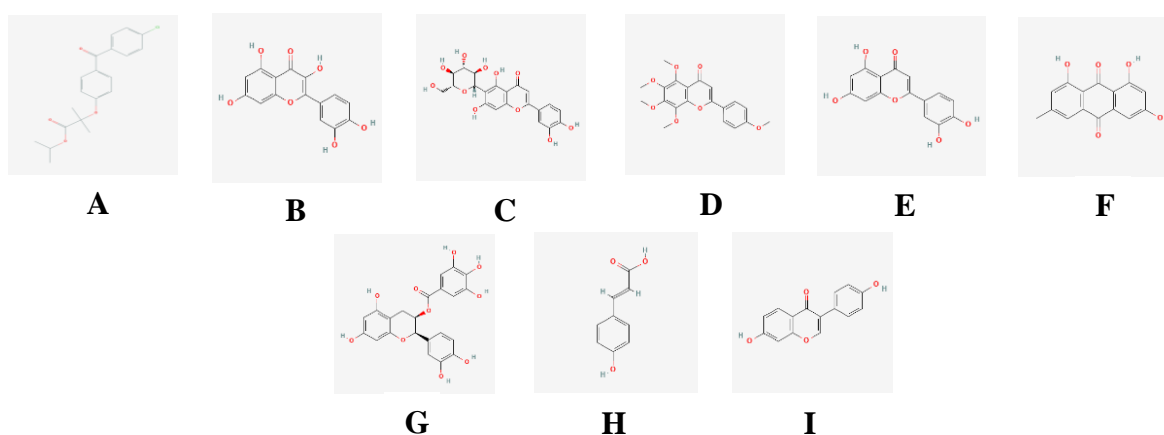
muricata Linn.) yang digunakan adalah *luteolin*, *homoorientin*, *tangeretin*, *quercetin*, *daidzein*, *epicatechin gallate*, *emodin*, dan *coumaric acid*.

Struktur 3D dari protein target PPAR- α dan lipoprotein lipase tersebut diunduh melalui website protein databank (<http://rcsb.org>) dan pubchem (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Teknik Analisa Data

Pengukuran fisikokimia dan toksisitas senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) didapat berdasarkan perbandingan nilai kelarutan, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, lipinski rule, serta toksisitas. Kemudian hasil data akan dianalisa secara deskriptif⁹.

Afinitas senyawa aktif herbal Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap protein target PPAR- α dan Lipoprotein lipase (LPL) di ukur berdasarkan perbandingan nilai energi bebas ikatan, interaksi permukaan dan jumlah kesamaan posisi ikatan residu asam amino yang diikat oleh senyawa aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.). Data yang dihasilkan akan di analisa secara deskriptif¹⁰



Gambar 1. Kontrol fenofibrat dan senyawa aktif flavonoid kombucha daun sirsak

Keterangan: (A) Fenofibrat, (B) *Luteolin*, (C) *Homoorientin*, (D) *Tangeretin*, (E) *Quercetin*, (F) *Emodin*, (G) *Epicatechin gallate*, (H) *Coumaric acid*, (I) *Daidzein*

HASIL dan Analisa Data

Hasil dan Analisa data Uji Molecular Docking Senyawa Aktif Produk kombucha daun sirsak dan fenofibrat dengan PPAR- α

Berdasarkan hasil uji *molecular docking* protein target PPAR- α terhadap kontrol obat fenofibrat menunjukkan afinitas yang tinggi, yang dibuktikan dengan hasil nilai energi ikatan bebas -6,78kcal/mol, nilai interaksi permukaan 773,763Å, dan residu asam amino yang terikat dengan PPAR- α yaitu PHE316, THR71, PRO78, PRO70, TYR319, GLN320, dan SER76 dengan total 7 residu asam

amino yang diprediksi merupakan sisi aktif dari PPAR- α .

Berdasarkan nilai energi ikatan bebasnya didapatkan senyawa aktif *homoorientin*, *quercetin*, *luteolin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* yang memiliki nilai energi ikatan bebas <-6 kcal/mol sehingga diprediksi memiliki afinitas yang tinggi terhadap PPAR- α . Dari kelima senyawa aktif tersebut hanya *epicatechin gallate* yang memenuhi ketiga parameter uji, sedangkan senyawa aktif *homoorientin*, *quercetin*, *luteolin*, dan *cumoric acid* tidak memenuhi salah satu parameter uji karena

tidak memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol.

Peneliti menduga *Epicatechin gallate* memiliki efek yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat dan memiliki aktivitas biologis yang tidak jauh berbeda dengan PPAR- α karena memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol. Adapun senyawa aktif *homoorientin*, *quercetin*, *luteolin*, dan *cumoric acid* memiliki aktivitas biologis yang berbeda dengan PPAR- α dan kontrol fenofibrat, karena memungkinkan terjadi penempelan dari senyawa aktif namun pada sisi aktif yang lain dari PPAR- α .

Hasil dan Analisa data Uji Molecular Docking Senyawa Aktif Kombucha Daun Sirsak dan Fenofibrat dengan Lipoprotein Lipase

Berdasarkan uji *molecular docking* protein target lipoprotein lipase terhadap kontrol obat fenofibrat menunjukkan afinitas yang tinggi, yang dibuktikan dengan hasil nilai energi ikatan bebas -7,06 kcal/mol, nilai interaksi permukaan 757,607 Å, dan residu asam amino yang terikat dengan lipoprotein lipase yaitu THR379, TYR394, ILE376, PHE378, PRO377, VAL340, GLU298, GLU396, dan PHE39 dengan total 9 residu asam amino yang diprediksi merupakan sisi aktif dari lipoprotein lipase.

Berdasarkan nilai energi ikatan bebasnya didapatkan senyawa aktif *quercetin*, *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, *luteolin*, dan *glucuronic acid* dengan nilai energi ikatan bebas < -6 kcal/mol sehingga diprediksi memiliki afinitas yang tinggi terhadap lipoprotein lipase. Dari keenam senyawa aktif tersebut didapatkan senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* yang memenuhi ketiga parameter uji, sedangkan *luteolin* dan *glucuronic acid* tidak memenuhi salah satu parameter uji karena tidak memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol.

Peneliti menduga *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* ketiga senyawa aktif tersebut memiliki efek yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat, dan memiliki aktivitas biologis yang tidak jauh berbeda dengan lipoprotein lipase. Adapun senyawa aktif *daidzein* dan *tangeretin* memungkinkan memiliki afinitas terhadap lipoprotein lipase karena memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol meskipun memiliki nilai energi ikatan bebas yang rendah.

Sedangkan senyawa aktif *luteolin* dan *glucuronic acid* tidak memiliki kesamaan residu asam amino terhadap kontrol sehingga kedua senyawa aktif tersebut diprediksi memiliki aktivitas biologis yang berbeda dengan lipoprotein lipase dan fenofibrat, karena memungkinkan terjadi penempelan dari senyawa aktif namun pada sisi aktif yang lain dari lipoprotein lipase.

Hasil dan Analisa Data Uji Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Aktif Flavonoid Kombucha Daun Sirsak

Penentuan sifat fisikokimia dinilai berdasarkan aturan lipinski yaitu meliputi nilai Log P > 5, berat molekul < 500D, nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) < 10, dan nilai *Hydrogen Bond Donor* (HBD) < 5. Selain aturan Lipinski nilai *Polar surface area* dan torsion juga menentukan sifat fisikokimia dari suatu senyawa aktif.

Berat molekul menentukan permeabilitas dari suatu senyawa aktif. Selain itu nilai akseptor dan donor hidrogen yang semakin tinggi menunjukkan permeabilitas senyawa aktif yang buruk, hal ini akan mempengaruhi proses absorpsi dan distribusi dari suatu senyawa aktif (Lipinski, *et al.*, 2001).

Berdasarkan hasil uji sifat fisikokimia yang tertera pada **Tabel 3** senyawa aktif *epicatechin gallate*, *homoorientin*, *cumoric acid*, dan *quercetin* masih dapat dikatakan memenuhi kriteria Lipinski karena penyimpangan dari hukum Lipinski masih kurang dari 2 penyimpangan, sedangkan *daidzein*, *emodin*, *luteolin*, *tangeretin*, *glucuronic acid*, dan *acetic acid* tidak memiliki penyimpangan dari hukum Lipinski (Lipinski, *et al.*, 2001). Berdasarkan uji sifat fisikokimia dari senyawa aktif kombucha daun sirsak menunjukkan sifat fisikokimia yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat, hal ini didukung dengan hasil bahwa fenofibrat tidak didapatkan penyimpangan hukum Lipinski, sama halnya dengan senyawa aktif kombucha daun sirsak.

Berdasarkan hasil uji ADMET yang tertera pada **Tabel 4** didapatkan bahwa *daidzein*, *luteolin*, *quercetin*, *tangeretin* dan *asam asetat* mempunyai kemampuan untuk diabsorpsi dengan baik dalam intestinal dengan nilai > 60%. Adapun *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* memiliki nilai absorpsi intestinal yang rendah dengan nilai < 60%. Semua senyawa aktif kombucha daun sirsak tidak dapat menembus *Blood Brain Barriers* (BBB) yang dibuktikan dengan nilai distribusi BBB < -0,3. *Daidzein*, *luteolin*, *tangeretin*, *emodin*, *asam asetat*, dan *asam glukoronat* terdistribusi dengan bentuk bebas di dalam darah, sedangkan *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *quercetin*, dan *cumoric acid* terikat oleh protein. *Daidzein* dan *tangeretin*, dapat mengaktivasi enzim CYP450. Adapun senyawa aktif *luteolin*, *quercetin*, *emodin*, dan *asam asetat* bekerja pada inhibisi enzim CYP450 sehingga metabolismenya akan menurun dan senyawa aktif cenderung aktif terus. Semua senyawa aktif kombucha daun sirsak dapat di ekskresi melalui ginjal, hepar, dan empedu. *Homoorientin* dan *emodin* bersifat karsinogenik, sedangkan senyawa aktif yang lain tidak bersifat toksik.

Berdasarkan uji profil farmakokinetik dari fenofibrat, didapatkan nilai absorpsi intestinal yang tinggi dengan nilai > 80%, sesuai dengan uji sifat fisikokimia dari fenofibrat yang menunjukkan bahwa fenofibrat memiliki permeabilitas yang tinggi yang berpengaruh pada proses absorpsi dan distribusinya. Dibandingkan dengan senyawa aktif kombucha daun sirsak, beberapa senyawa aktif memiliki nilai absorpsi, distribusi, dan kelarutan yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat, yang

didukung juga dengan sifat fisikokimianya dengan permeabilitas yang tinggi.

Pada **Tabel 4** fenofibrat diprediksi memiliki aktivitas pada sitokrom P450 (CYP), diprediksi bekerja pada inhibisi dari CYP1A2 sama halnya seperti senyawa aktif *daizein*, *emodin*, *luteolin*, *quercetin*, dan *tangeretin* yang juga diprediksi bekerja pada sitokrom tersebut. Kemudian fenofibrate juga diprediksi bekerja pada aktivasi dari CYP3A4 sama seperti *daidzein* dan *tangeretin*. Selain itu fenofibrat juga bekerja pada inhibisi dari

CYP2C19 sama halnya seperti *daidzein*, *luteolin* dan *tangeretin*. Pada hasil uji *Ames Toxicity* fenofibrat diprediksi tidak memiliki sifat toksik. Sama seperti fenofibrat yang memiliki metabolisme pada aktivasi dan inhibisi dari sitokrom P450 (CYP), hal ini tidak jauh berbeda dengan beberapa senyawa aktif kombucha daun sirsak yang memiliki potensi untuk mengaktivasi dan menginhibisi sitokrom P450 (CYP). Selain itu senyawa aktif kombucha daun sirsak pada hasil uji *Ames Toxicity* tidak memiliki efek hepatotoksik sama seperti fenofibrat.

Tabel 1 Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Produk Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Fenofibrat Terhadap PPAR- α

Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Kesamaan residu asam amino dengan kontrol
Fenofibrat	-6,78	773,736	Ikatan halogen: PHE316 Polar : THR71 Hydrophobic : PRO78, PRO70, TYR319 Lain-lainnya : GLN320, SER76	-
<i>Homoorientin</i>	-7,32	735,169	Ikatan Hidrogen: ARG257 Polar : ARG153, ASN194, GLN158 Kation pi: TYR193, TYR188	0%
<i>Quercetin</i>	-6,75	583,403	Ikatan hydrogen: CYS222 Polar : TRP218, TYR188, ARG257 Hidrofobik : TYR193 Lain-lain : LYS221	0%
<i>Luteolin</i>	-6,45	536,387	Polar : GLU174 Kation pi: PHE150 Hydrophobic:ILE112 Lain-lainnya:ARG167,THR171, LYS108, SER168	0%
<i>Epicatechin gallate</i>	-6,42	787,939	Ikatan hidrogen : SER76 Polar : ASP262, TRP254, GLN320 Kation pi: TYR319, PHE65 Hydrophobic: PRO78 Lain-lainnya:ASN263, PRO70, PRO68, GLN252	71,4%
<i>Cumoric acid</i>	-6,41	578,903	Polar: LYS59, ASP62, ARG297 Kation-Pi : TRP72 Lain-lainnya: LYS61, LYS58 GLN252	0%
<i>Daidzein</i>	-5,48	599,952	Polar :ARG153, GLN158, ASP192, ARG257 Hidrofobik : TYR193, TYR188 Lain-lainnya: ASN194, SER151	0%
<i>Emodin</i>	-5,41	574,337	Ikatan Hidrogen: TYR193 Polar: GLN158, ASP192, ARG153, SER151 Hidrofobik : TRP218 Lain lainnya: ASN194, ARG257	0%
<i>Tangeretin</i>	-4,95	725,642	Polar : ARG153, SER152, ARG257 Hidrofobik : TYR188 Lain-lain : TYR193, GLN158, SER151	0%
<i>Glucoronic acid</i>	-4,63	300,902	Ikatan hydrogen: ARG297 Polar: SER57, LYS59	0%
<i>Acetic Acid</i>	-2,80	212,162	Ikatan hydrogen: LYS59 Polar: ARG297	0%

Keterangan: Data pada tabel di atas merupakan hasil dari penambatan 10 senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) terdapat 5 senyawa aktif yang memiliki nilai energi ikatan bebas diatas -6 kcal/mol yang dibandingkan dengan kontrol fenofibrat. Validasi dari sisi aktif PPAR- α berdasarkan residu asam amino dari penambatan PPAR- α dengan kontrol fenofibrat.

Tabel 2 Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Produk Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Fenofibrat Terhadap Lipoprotein Lipase

Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Kesamaan residu asam amino dengan kontrol
Fenofibrat	-7,06	757,607	Ikatan halogen: THR379 Polar : TYR394 Hydrophobic : ILE376, PHE378, PRO377, VAL340 Lain-lainnya : GLU298, GLU396, PHE391	-
Quercetin	-7,74	588,744	Polar : GLU75, LYS430 Hidrofobik : PRO72 Lain-lain : CYS445, LEU79, LYS69, SER70	0%
Homoorientin	-7,55	619,737	Polar : GLU295 Kation-Pi : TYR389 Hydrophobic: PRO381, PHE391 Lain-lain: LYS299, LEU380	11,11%
Epicatechin gallate	-7,23	677,444	Polar : THR379 Kation-Pi : PHE391 Hydrophobic: PHE378, PRO377 Lain-lainnya: GLU298, ILE376	66,67%
Cumoric acid	-7,20	647,705	Ikatan hidrogen : LYS331 Polar: ARG333, GLU396, TYR 394 Hydrophobic :PRO241 Lain-lainnya: ASN235, ILE376	33,33%
Luteolin	-6,90	548,64	Ikatan hidrogen :SER446 Hydrophobic: LEU103, PRO72 Lain-lain: CYS445, GLN429, LEU71	0%
Glucuronic acid	-6,67	381,367	Ikatan hydrogen: ARG432 Polar: LYS346 Kation pi: HIS348 Lain-lain: LYS430, THR388	0%
Daidzein	-5,95	567,98	Hidrofobik : ILE376, ILE393, PHE378, TYR394 Lain-lainnya: PRO381, THR379	22,22%
Emodin	-5,84	558,436	Polar: TYR191, ARG219, GLU353, GLU355 Hidrofobik : PRO217 Lain lainnya: SER216, THR356	0%
Tangeretin	-5,61	753,289	Polar : THR379 Hidrofobik : PHE378, PHE391, TYR394, LEU380, ILE376, PRO337 Lain-lain ILE393, LYS299	66,67%
Acetic acid	-4,96	234,444	Ikatan hydrogen: LYS441 Polar: ARG432 Lain-lain: ILE443	0%

Keterangan: Data pada tabel di atas merupakan hasil dari penambahan 10 senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* L.) terdapat 5 senyawa aktif yang memiliki nilai energi ikatan bebas diatas -6 kcal/mol yang dibandingkan dengan kontrol fenofibrat. Validasi dari sisi aktif lipoprotein lipase berdasarkan residu asam amino yang terbentuk dari hasil penambahan lipoprotein lipase dengan kontrol fenofibrat.

Tabel 3 Hasil Uji Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Senyawa	Parameter Fisikokimia						Penyimpangan Hukum Lipinski
	BM	LogP	HBA	HBD	PSA	Torsion	
Fenofibrat	360,837	-4,68	4	0	152,261	6	0
Daidzein	254,241	+2,8712	4	2	107,725	1	0
Emodin	270,24	+1,88722	5	3	113,283	0	0
Epicatechin gallate	442,376	+2,5276	10	7	179,948	3	2
Cumoric acid	326,301	+1,0369	7	5	131,380	5	1
Homoorientin	448,38	-0,2027	11	8	178,788	3	2
Luteolin	286,239	+2,2824	6	4	117,313	1	0
Quercetin	302,238	+1,988	7	5	122,108	1	1
Tangeretin	372,373	+3,503	7	0	155,529	6	0
Glucuronic acid	194,139	-3,1291	6	5	72,804	1	0
Acetic acid	60,052	0,0099	1	1	24,060	0	0

Keterangan: Prediksi sifat fisikokimia menggunakan *pkCSM online tool*. Parameter uji fisikokimia meliputi, Berat Molekul (BM), Log P, Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), Polar Surface Area (PSA), dan Torsion.

Tabel 4 Hasil Uji Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Nama senyawa	Kelarutan (mol/ml)	Absorpsi intestinal (%)	Distribusi		CYP2 D6 substrate	CY P1A 2 inhibitor	Metabolisme				Ekskresi Total Clearance (ml/min/kg)	Toksisitas	
			BBB	Unbound			CYP3 A4 substrate	CYP3 A4 inhibitor	CYP2 C19 inhibitor	CYP2 C9 inhibitor		Hepatotoksik	Karsinogenik
Fenofibrat	-6,188	96,462	-0,148	-2,071	-	Ya	Ya	-	Ya	-	-0,332	-	-
Daidzein	-4,046	91,165	-0,153	-1,925	-	Ya	Ya	-	Ya	Ya	0,171	-	-
Emodin	-3,271	71,316	-0,861	-2,304	-	Ya	-	-	-	-	0,352	-	Ya
Epicatechin gallate	-3,206	50,393	-1,833	-3,969	-	-	-	-	-	-	-0,039	-	-
Cumoric acid	-2,349	14,543	-1,084	-4,065	-	-	-	-	-	-	0,336	-	-
Homoorientin	-2,989	39,901	-2,034	-4,824	-	-	-	-	-	-	0,641	-	Ya
Luteolin	-3,198	80,066	-1,257	-2,46	-	Ya	-	Ya	Ya	Ya	0,55	-	-
Quercetin	-3,097	76,081	-1,363	-3,313	-	Ya	-	-	-	-	0,457	-	-
Tangeretin	-4,782	98,278	-1,032	-2,981	-	Ya	Ya	-	Ya	-	0,811	-	-
Acetic acid	0,885	95,7	-0,329	0,749	Ya	-	-	-	-	-	0,595	-	-
Glucuronic acid	-2,258	0	-1,14	0,615	-	-	-	-	-	-	0,662	-	-

Keterangan: uji farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif kombucha daun sirsak menggunakan *pkCSM online tool*.

PEMBAHASAN

Afinitas Senyawa Aktif Flavonoid Kombucha Daun Sirsak terhadap Aktivasi PPAR- α

Berdasarkan hasil uji *molecular docking* senyawa aktif kombucha daun sirsak terhadap protein target PPAR- α yang dibandingkan dengan fenofibrat, didapatkan 5 senyawa aktif yang memiliki nilai energi ikatan bebas < -6 kcal/mol mendekati kontrol adalah *homoorientin*, *quercetin*, *luteolin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid*. Dari kelima senyawa aktif tersebut terdapat satu senyawa aktif yang memenuhi ketiga parameter uji, yaitu *epicatechin gallate*. Senyawa aktif tersebut diatas termasuk senyawa aktif flavonoid yang merupakan kelompok senyawa polifenol yang berperan sebagai antioksidan pereduksi LDL, selain itu flavonoid juga berperan untuk mereduksi trigliserida dan meningkatkan HDL¹³.

Suatu senyawa aktif diprediksi mempunyai potensi yang sama dengan kontrol obat dalam mengaktifasi protein target dapat dibuktikan melalui uji *molecular docking* dengan hasil uji afinitas yang tinggi. Afinitas suatu senyawa aktif terhadap protein target dinilai berdasarkan nilai energi ikatan bebas, interaksi permukaan dan jumlah residu asam amino yang terikat¹⁴.

Energi ikatan bebas merupakan salah satu parameter untuk menggambarkan kestabilan ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin rendah atau semakin tinggi kenaikan negatif dari ΔG , maka ikatan dari enzim dengan ligan akan semakin kuat dan stabil. Nilai energi ikatan bebas < -7 kcal/mol

atau memiliki nilai dibawah kontrol menunjukkan afinitas yang baik dari senyawa aktif tersebut¹⁴. Nilai interaksi permukaan yang tinggi menunjukkan peluang yang tinggi suatu senyawa aktif untuk berinteraksi dengan protein target¹⁴.

Binding site protein merupakan area pengikatan antara protein dengan molekul – molekul dan ion – ion dari ligan yang akan mempengaruhi fungsi dari protein target. Interaksi yang terjadi antara ligan dengan residu asam amino makromolekul terbentuk melalui ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatis. Kesamaan residu asam amino yang terbentuk dibandingkan dengan kontrol menunjukkan kesamaan potensi senyawa aktif dengan kontrol¹⁴. Melalui penambatan antara PPAR- α dengan fenofibrat didapatkan 7 residu asam amino yang terikat dengan PPAR- α yaitu PHE316, THR71, PRO78, PRO70, TYR319, GLN320, dan SER76 yang diprediksi merupakan sisi aktif dari protein target PPAR- α .

Berdasarkan ketiga kriteria untuk menentukan afinitas ligan terhadap reseptor yang digunakan didapatkan *epicatechin gallate* yang mempunyai energi ikatan bebas yang < -6 kcal/mol, nilai interaksi permukaan yang tinggi, dan memiliki kesamaan posisi residu asam amino dengan fenofibrat dengan nilai 71,4%, sehingga dapat diprediksi bahwa *epicatechin gallate* memiliki potensi dan mekanisme anti lipidemik yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat dan aktivitas

biologis *epicatechin gallate* sebagai antilipemika juga tidak jauh berbeda dengan PPAR- α .

Sedangkan senyawa aktif *homoorientin*, *quercetin*, *luteolin*, dan *cumoric acid* meskipun memiliki nilai energi ikatan bebas dengan nilai < -6 kcal/mol dan nilai interaksi permukaan yang tinggi tetapi tidak memiliki kesamaan posisi ikatan residu asam amino dengan kontrol, sehingga peneliti menduga keempat senyawa aktif tersebut memiliki potensi ataupun mekanisme anti lipidemik yang berbeda dengan kontrol karena memungkinkan keempat senyawa aktif tersebut mengalami penempelan pada sisi aktif yang berbeda dari PPAR- α .

Adapun hasil uji *molecular docking* dari *asam asetat* dan *asam glukoronat* menunjukkan hasil energi ikatan bebas yang jauh berbeda dengan kontrol. Nilai energi ikatan bebas dari kedua senyawa asam tersebut masing-masing -4.63 kcal/mol dan -2.8 kcal/mol yang lebih besar dibandingkan kontrol. Nilai interaksi permukaan dari kedua asam tersebut jauh lebih rendah dibandingkan kontrol, serta tidak didapatkan ikatan yang sama dengan residu asam amino kontrol. Dengan demikian dapat diprediksi *asam asetat* dan *asam glukoronat* tidak bekerja untuk mengaktifkan PPAR- α .

Afinitas Senyawa Aktif Flavonoid Kombucha Daun Sirsak terhadap Aktivasi Lipoprotein Lipase

Melalui penambatan antara fenofibrat dan lipoprotein lipase didapatkan 9 residu asam amino yang terikat yaitu THR379, TYR394, ILE376, PHE378, PRO377, VAL340, GLU298, GLU396, dan PHE39 yang diprediksi sebagai sisi aktif dari lipoprotein lipase. Secara klinis fenofibrat meningkatkan kerja dari LPL melalui aktivasi dari PPAR- α .

Berdasarkan hasil penambatan senyawa aktif kombucha daun sirsak terhadap protein target lipoprotein lipase didapatkan 6 senyawa aktif yang memiliki energi ikatan bebas < -6 kcal/mol yang dibandingkan dengan fenofibrat. Keenam senyawa aktif tersebut yaitu *quercetin*, *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, *luteolin*, dan *glucuronic acid*, sehingga keenam senyawa aktif tersebut diprediksi memiliki ikatan yang stabil dengan lipoprotein lipase. Berdasarkan ketiga parameter uji *molecular docking* senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* merupakan senyawa aktif dengan afinitas terbaik terhadap protein target lipoprotein lipase dengan fenofibrat sebagai kontrol obatnya.

Senyawa aktif *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, dan *homoorientin* memiliki kemiripan posisi ikatan residu asam amino protein target dengan masing-masing nilai 66,67%, 22,22% dan 11,11% dibandingkan dengan kontrol, sehingga peneliti menduga ketiga senyawa aktif tersebut memiliki mekanisme anti lipidemik yang tidak jauh berbeda

dengan fenofibrat, serta memiliki aktivitas biologis yang tidak jauh berbeda dengan lipoprotein lipase. Adapun senyawa aktif *daidzein* dan *tangeretin* meskipun memiliki nilai energi ikatan bebas $< -5,95$ kcal/mol akan tetapi kedua senyawa aktif tersebut memiliki nilai interaksi permukaan yang tinggi dibandingkan nilai kontrol dan kedua senyawa aktif tersebut memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol dengan masing-masing nilai untuk *daidzein* sebesar 22,22% dan untuk *tangeretin* sebesar 66,67%. Sehingga kedua senyawa aktif tersebut memiliki mekanisme anti lipidemik yang tidak jauh berbeda dengan fenofibrat, serta memiliki aktivitas biologis yang tidak jauh berbeda dengan lipoprotein lipase.

Adapun senyawa aktif *quercetin*, *luteolin*, dan *glucuronic acid* meskipun memiliki afinitas yang tinggi namun tidak memiliki kesamaan residu asam amino terhadap kontrol, hal ini memungkinkan ketiga senyawa aktif tersebut memiliki efek dan aktivitas biologisnya berbeda dengan kontrol dan lipoprotein lipase. Karena memungkinkan terjadi penempelan dari senyawa aktif tetapi pada sisi aktif lipoprotein lipase yang lain.

Adapun hasil uji *molecular docking* dari *asam asetat* menunjukkan hasil energi ikatan bebas yang jauh berbeda dengan kontrol, sedangkan untuk *asam glukoronat* memiliki nilai energi ikatan bebas yang tinggi < -6 kcal/mol. Nilai interaksi permukaan dari kedua asam tersebut lebih rendah dibandingkan kontrol, serta tidak didapatkan ikatan yang sama dengan residu asam amino kontrol. Dengan demikian dapat diprediksi *asam asetat* dan *asam glukoronat* tidak bekerja untuk mengaktifkan lipoprotein lipase.

Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Aktif Kombucha Daun Sirsak

Berdasarkan prediksi sifat fisikokimia, ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi), dan toksisitas diketahui bahwa senyawa aktif yang terkandung dalam kombucha daun sirsak berpotensi sebagai terapi yang diberikan secara per oral. Senyawa aktif tersebut antara lain adalah *epicatechin gallate*, *homoorientin*, *quercetin*, *cumoric acid*, dan *daidzein*. *Epicatechin gallate* merupakan senyawa aktif utama yang mempunyai potensi untuk mengaktifkan PPAR- α dan lipoprotein lipase.

Dalam menentukan senyawa aktif untuk menjadi kandidat obat, tidak hanya dengan memprediksi afinitas dan ikatan antara ligan dengan protein target, namun penting untuk memperhatikan sifat fisikokimia, ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi), dan toksisitas dari senyawa aktif tersebut melalui uji *pkCSM online tool*¹⁵.

Hasil uji prediksi sifat fisikokimia ditentukan berdasarkan aturan lipinski yaitu nilai $\log P > 5$, berat molekul > 500 D, dan nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) > 10 , dan nilai *Polar surface area* Senyawa aktif yang memenuhi kriteria dari aturan lipinski diprediksi efektif diberikan secara per oral

Berat molekul menentukan permeabilitas dari suatu senyawa aktif. Selain itu nilai akseptor dan donor hidrogen yang semakin tinggi menunjukkan permeabilitas senyawa aktif yang buruk, hal ini akan mempengaruhi proses absorpsi dan distribusi dari suatu senyawa aktif¹⁶.

Nilai Log P < 5 sebagai acuan untuk memprediksi sifat dari senyawa aktif yang cenderung bersifat hidrofilik, hal ini menunjukkan senyawa tersebut lebih mudah larut dan memiliki permeabilitas yang tinggi²¹. Semakin tinggi nilai log p menentukan senyawa obat tersebut akan cenderung memiliki nilai toksisitas yang tinggi karena tertahan lebih lama pada lipid bilayer dan akan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektivitas ikatan terhadap protein target target menjadi lebih berkurang¹⁷.

Nilai Polar surface area digunakan untuk melihat kemampuan optimal suatu obat dalam menembus membran sel. Nilai PSA yang baik untuk suatu obat adalah < 140 Å, nilai PSA yang besar menyebabkan terjadinya ikatan hydrogen yang besar, sehingga afinitas ligan senyawa aktif akan semakin kecil dan ikatan yang terbentuk akan semakin stabil¹⁸.

Pada parameter nilai torsi ditentukan berdasarkan hasil nilai rotatable bond. Nilai torsi < 10 digunakan untuk memprediksi fleksibilitas dari suatu senyawa memiliki dan ruang rotasi ligan terhadap reseptor²¹. Semakin tinggi nilai torsi maka ligan yang digunakan semakin fleksibel, hal tersebut dapat menentukan grid box ruang rotasi ligan terhadap posisi reseptor untuk mencari tempat yang paling stabil pada reseptor sehingga bioavailabilitas sistemik suatu senyawa cenderung lebih rendah¹⁹.

Nilai kelarutan obat yang semakin tinggi maka menggambarkan semakin sulit obat tersebut terlarut dalam air sehingga berpengaruh terhadap kemampuan absorpsi dari obat tersebut¹⁵. Kemampuan suatu obat untuk larut dalam air erat kaitannya dengan kemampuan suatu obat diserap oleh epitel usus yang dapat diprediksi melalui nilai kelarutan¹⁶.

Nilai distribusi BBB < -1 menggambarkan bahwa kontrol tersebut tidak dapat menembus BBB sehingga efek samping dan toksisitas terhadap saraf semakin rendah¹⁴. Nilai distribusi unbound yang paling tinggi menunjukkan bahwa obat maupun senyawa aktif tersebut memiliki fraksi tidak terikat yang lebih rendah dibandingkan dengan yang terikat sehingga efektifitasnya semakin baik²⁰.

Nilai clearance menunjukkan pembersihan senyawa dalam plasma dikeluarkan melalui hepar, bilier dan ginjal²⁰. Nilai ekskresi yang tinggi menunjukkan kecepatan proses ekskresi senyawa tersebut oleh hepar, bilier, dan ginjal. Dalam memprediksi dan menghitung dosis suatu obat parameter ini dapat digunakan sebagai acuannya²⁰.

Berdasarkan prediksi fisikokimia senyawa aktif kombucha daun sirsak *homoorientin* dan *cumoric acid* mempunyai kelarutan yang lebih baik dibandingkan *tangeretin*, *daidzein*, *emodin*, *epicatechin gallate*, *luteolin*, dan *quercetin*, tetapi

seluruh senyawa aktif kombucha daun sirsak memiliki berat molekul < 500 Da serta nilai logP dari semua senyawa aktif kombucha daun sirsak masih < 5, hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif kombucha daun sirsak mudah larut dan memiliki permeabilitas yang tinggi. Sesuai dengan hasil uji sifat fisikokimia bahwa semua senyawa aktif kombucha daun sirsak memnuhi aturan Lipinski, hal ini sebagai indicator bahwa senyawa aktif kombucha daun sirsak efektif untuk dijadikan kandidat obat peroral.

Senyawa aktif *tangeretin*, *daidzein*, *emodin*, *epicatechin gallate*, *luteolin*, dan *quercetin*, memiliki nilai absorpsi intestinal dengan presentase > 60%, sesuai dengan hasil uji menggunakan parameter Lipinski bahwa senyawa aktif tersebut memiliki permeabilitas yang tinggi dan mudah larut sehingga berkaitan dengan proses absorpsi dan distribusinya yang juga tinggi. Adapun untuk *Homoorientin* dan *cumoric acid* memiliki nilai absorpsi intestinal yang lebih rendah tetapi permeabilitasnya tinggi dan mudah larut.

Berdasarkan hasil prediksi fisikokimia *cumoric acid*, *homoorientin*, dan *epicatechin gallate* memiliki efektifitas tinggi sebagai obat yang diberikan secara peroral. Berdasarkan uji toksisitas *Homoorientin* mendapatkan hasil AMES positif yang bermakna bahwa konstituen tersebut memiliki efek toksik. Efek toksik dari *homoorientin* dapat berpotensi sebagai agen karsinogenik, sedangkan untuk *cumoric acid* dan *epicatechin gallate* tidak di dapatkan efek toksik.

Konsumsi herbal kombucha daun sirsak akan lebih baik dibandingkan senyawa tunggal. Hal ini disebabkan adanya interaksi yang menguntungkan. Oleh sebab itu perlu dilanjutkan dengan penelitian secara *in vivo* pada hewan coba dengan induksi diet aterogenik untuk mengetahui efektivitas perbaikan profil lipid dan mengetahui keamanan dari senyawa aktif bila dikonsumsi secara terus menerus dan dalam waktu yang lama.

KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil studi *in silico* melalui molecular docking didapatkan senyawa aktif *epicatechin gallate* yang memiliki afinitas kuat terhadap PPAR- α , adapun senyawa aktif *epicatechin gallate*, *homoorientin*, dan *cumoric acid* memiliki afinitas kuat terhadap lipoprotein lipase, ketiga senyawa aktif tersebut diprediksi memiliki afinitas terhadap protein target PPAR- α dan lipoprotein lipase yang tidak jauh berbeda dengan kontrol fenofibrat.
2. Berdasarkan hasil penelitian melalui *pkCSM online tool* *epicatechin gallate*, *homoorientin*, dan *cumoric acid* memiliki permeabilitas yang tinggi dan mudah larut sehingga efektif dijadikan kandidat obat peroral. *Epicatechin gallate* dan *cumoric acid* tidak bersifat toksik, sedangkan *homoorientin* memiliki sifat karsinogenik.

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan studi *in silico* melalui pendekatan *specific docking*, dan dapat dilanjutkan dengan

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikatan Dokter Indonesia. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer Edisi Revisi Tahun 2017. Ikatan Dokter Indonesia.406–8. 2017
2. Mori Y, Hirano T, Nagashima M, Shiraiishi Y, Fukui T, Adachi M. *Decreased Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Gene Expression Is Associated With Dyslipidemia in a Rat Model of Chronic Renal Failure. Metabolism.*56(12):1714–8. 2007
3. Piranchi Y, Anoruo MD, Sharma S. *Biokimia Lipoprotein lipase.* StatPearls. 2021
4. Adelina R, Kurniatri A. *Mekanisme Katekin Sebagai Obat Antidislipidemia (Uji In Silico).*147–54. 2018
5. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia.* 2013.
6. Jayabalan R, Subathradevi P, Marimuthu S, Sathishkumar M, Swaminathan K. *Changes in Free-Radical Scavenging Ability of Kombucha Tea During Fermentation. Food Chem.* 109(1):227–34. 2008
7. Damayanti DS, Nurdiana, Chandra Kusuma HMS, Soeatmadji DW. *The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis.* Int J Appl Pharm.11(Special Issue 6):72–9. 2019
8. Suhardini PN, Zubaidah E. *Studi Aktivitas Antioksidan Kombucha Dari Berbagai Jenis Daun Selama Fermentasi.* J Pangan dan Agroindustri.4(1):221–9. 2016
9. Suhadi A, Rizarullah R, Feriyani F. *Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase.* Peneliti Kesehatan.6(2):55–65. 2019.
10. Arrasyid MAA, Damayanti DS, Lestari RD. *Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (Zingiber officinale Rosc .) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase , β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes.* East Java.147–58. 2018
11. Damayanti DS, Nurdiana, Chandra Kusuma HMS, Soeatmadji DW. *The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis.* Int J Appl Pharm.11(Special Issue 6):72–9. 2019
12. Price DA, Blagg J, Jones L, Greene N, Wager T. *Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes : a review.* 2009
13. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. *BDDCS, the Rule of 5 and drugability.* Adv Drug Deliv Rev.2016
14. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* 2001
15. Syahputra G, Ambarsari L, T S. *Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase.* Biofisika. 10(1):55–67. 2014
16. Veber DF, Johnson SR, Cheng H, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. *Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates.* 2002
17. Manto C, Moss S, Alisaraie L. *Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions : Revisiting Lipinski ' s Rule of Five.* Int J Pharm. 2018
18. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. *pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures.* J Med Chem. 58(9):4066–72.2015
19. Gavhane YN, Yadav AV. *Loss Of Orally Administered Drugs in GI Tract.* Saudi Pharma J. 20(4):331–44. 2012
20. *Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement.* Nutrients.5(9):3367–87. 2013
21. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. *Association of Fenofibrate Therapy With Long-Term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Type 2 Diabetes.* JAMA Cardiol.2(4):370–80. 2017

penelitian secara *in vivo* pada hewan coba dengan diet tinggi lemak untuk membuktikan hasil prediksi yang didapatkan dari penelitian *in silico* ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Civitas Akademik dan IOM Fakultas Kedokteran UNISMA.