
PREDIKSI BIOAVAILABILITAS DAN INTERAKSI SENYAWA METABOLIT SEKUNDER BUAH PLUM (*Prunus domestica*) TERHADAP HMG-CoA REDUKTASE SECARA *IN SILICO*

M. Artabah Muchlisin, Wardah Firdausiyah, Engrid Juni Astuti, Agustin Rafikayanti

Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, University of Muhammadiyah Malang, Jl. Bendungan Sutami No. 188, 65145, Malang, Indonesia

Email: artabahmuchlisin@umm.ac.id

Received: 12 April 2022; Revised: 20 April 2022; Accepted: 28 April 2022 ; Available online: 30 April 2022

ABSTRACT

*Hyperlipidemia is a condition in which one or more lipid profiles in the blood have increased. Plum fruit (*Prunus domestica*) was empirically used to treat hyperlipidemia by reducing the production of cholesterol in the blood. This study has the purpose to predict the bioavailability and interaction of the secondary metabolites of *P. domestica* fruit against HMG-CoA reductase using *in silico* method. This study uses the SwissADME webserver with the Boiled-Egg method to predict bioavailability and PyRx0.8 to predict the interaction of compounds by molecular docking. From 108 secondary metabolites, 37 compounds were predicted to have good bioavailability. There were two compounds (cyanidin and tryptamine) that were predicted to have potential as anti hyperlipidemia similar to or better than antihyperlipidemic drugs of the statin class (simvastatin). Cyanidin and tryptamine have binding energy values (-5.12 kcal/mol and -4.95 kcal/mol) and estimated inhibition constant (117.15 μ M and 234.67 μ M) better than simvastatin (-4.96 kcal/mol and 231.44 μ M). Both compounds also have similar amino acid residues interaction (Lys735 for cyanidin and Glu559 for tryptamine) with simvastatin.*

Keywords: HMG-CoA reductase, hyperlipidemia, *in silico*, plum fruit, *Prunus domestica*

ABSTRAK

Hiperlipidemia adalah kondisi dimana terjadi kenaikan salah satu profil lipid dalam darah. Buah plum (*Prunus domestica*) secara empiris telah digunakan untuk mengobati hiperlipidemia dengan mengurangi produksi kolesterol dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan prediksi bioavailabilitas dan interaksi senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* terhadap enzim HMG-CoA reduktase menggunakan metode *in silico*. Penelitian ini menggunakan webserver SwissADME dengan metode Boiled-Egg untuk melakukan prediksi bioavailabilitas serta PyRx 0.8 untuk melakukan prediksi interaksi senyawa dengan *molecular docking*. Dari 108 senyawa metabolit sekunder yang ditemukan, terdapat 34 senyawa yang diprediksi memiliki bioavailabilitas yang baik. Terdapat dua senyawa (sianidin dan triptamin) yang diprediksi memiliki potensi sebagai antihiperlipidemia sama atau lebih baik dibandingkan dengan obat antihiperlipidemia golongan statin (simvastatin). Sianidin dan triptamin memiliki nilai energi ikatan (-5,12 kkal/mol and -4,95 kkal/mol) dan prediksi konstanta inhibisi (117,15 μ M and 234,67 μ M) lebih baik dibandingkan simvastatin (-4,96 kkal/mol and 231,44 μ M). Kedua senyawa juga memiliki interaksi residu asam amino (Lys735 untuk cyanidin and Glu559 untuk tryptamine) yang sama dengan simvastatin.

Kata kunci: Buah plum, hiperlipidemia, HMG-CoA reductase, *in silico*, *Prunus domestica*

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia adalah kondisi medis yang ditandaidengan gangguan pada sistem metabolisme lemak yang menyebabkan kenaikan salah satu kadar profil lipid dalam darah(Sagay et al., 2019).Secara umum hyperlipidemia dibagi menjadi dua yaitu primer (familial) yang disebabkan oleh keturunan dan sekunder yang disebabkan oleh kelainan pada metabolisme lipid plasma dan lipoprotein(Chait & Brunzell, 1990).

Prevalensi terjadinya hiperlipidemia semakin meningkat sesuai pertambahan usia, pada kelompok usia 25-34 tahun (9,3%) dan meningkat pada kelompok usia 55-64 tahun(Aurora et al., 2012). Pada tahun 2008,WHO (*World Health Organization*) menghimpundata yang menunjukkan bahwa faktor risiko bagi wanita Indonesia terhadap hiperlipidemia sebesar 37,2% sedangkan bagi pria sebesar 32,8%(Isnaniar et al., 2020).

Prinsip pengobatan dari hiperlipidemia adalah untuk menurunkan kadar lipid di dalam darah. Pengobatan kimia digunakan sebagai pilihan pertama untuk mengatasi hiperlipidemia. Obat sintesis golongan statin biasanya digunakan untuk pengobatan hiperlipidemia(Sagay et al., 2019). Mekanisme kerja golongan ini adalah penghambatan enzim HMG-CoA (*3-hidroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*) reduktase yang memiliki peranan dalam sintesis kolesterol dengan merubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Penghambatan secara kompetitif oleh obat golongan statin akan menyebabkan terjadinya perubahan konformasi dalam strukturnya, sehingga akan menurunkan aktivitasnya dan memengaruhi jumlah kolesterol di dalam tubuh(Hahn et al., 2020).

Secara empiris buah plum (*Prunus domestica*) telah digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk mengatasi hiperlipidemia. Dalam beberapa studi pra-klinis menunjukkan bahwa konsumsi ekstrak buah plum dapat menekan kadar kolesterol serta menurunkan oksidasi LDL dan trigliserida dalam plasma dan meningkatnya rasio HDL/T-kolesterol secara signifikan pada tikus. Studi ini menunjukkan bahwa konsumsi buah plum mungkin dapat mengurangi resiko obesitas akibat CVD yang dikarenakan adanya aktivitas antioksidan. Dalam studi lain menunjukkan bahwa buah plum mampu memperbaiki struktur serta fungsi kardiovaskular dan hati, serta mengurangi parameter metabolisme seperti penambahan berat badan, indeks adipositas visceral, dan massa lemak total tubuh yang disebabkan oleh diet tinggi lemak(Siddiqui, 2017).

Penelitian ini dilakukan karena masih kurangnya penelitian terkait buah plum sebagai antihiperlipidemia, sehingga akan dilakukan penelitian pendahuluan dengan menggunakan pengujian secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan perangkat keras berupa komputer atau yang memiliki fungsi serupa dengan bantuan beberapa perangkat lunak untuk melakukan docking molekuler. Melalui uji ini akan mampu memprediksi, memberi hipotesa, dan kemajuan dalam penemuan terapi atau pengobatan terbaru(Ma'arif et al., 2019).

METODE PENELITIAN

Alat

Pada penelitian ini digunakan perangkat keras berupa prosesor Intel Core i3-6006U 2,00 GHz dan sistem operasi Windows 10 Pro 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan adalah PyRx 0.8, Biovia Discovery Studio 2020, Avogadro 1.2.0, serta webserver Dr. Duke Phytochemical Database, PDB (*Protein Data Bank*), SwissADME, dan Proteins.Plus.

Bahan

Pada penelitian ini digunakan protein target HMG-CoA reduktase dengan kode 1HW9 (Istvan & Deisenhofer, 2001) dan 108 senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* yang didapatkan dari database Dr. Duke Phytochemical Database (U.S. Department of Agriculture Agricultural Research Service, 2016).

Prediksi Bioavailabilitas

Prediksi bioavailabilitas dilakukan dengan memasukkan kode SMILES senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* ke SwissADME dengan menggunakan metode Boiled-Egg (Daina & Zoete, 2016). Senyawa yang masuk dalam area Boiled-Egg yang akan dilanjutkan ke tahap selanjutnya.

Prediksi Interaksi

Sebelum dilakukan *molecular docking*, terlebih dahulu dilakukan preparasi protein dengan *Biovia Discovery Studio 2020* untuk memisahkan protein dan ligan. Kemudian dilakukan validasi metode dengan cara melakukan docking senyawa ligan dengan target protein. *Molecular docking* dilakukan pada *Grid Box* yang di tentukan pada koordinat $x = -10,5679$; $y = 11,8096$; dan $z = 68,1165$ dengan ukuran $60 \times 60 \times 60$ dan jarak $0,375 \text{ \AA}$.

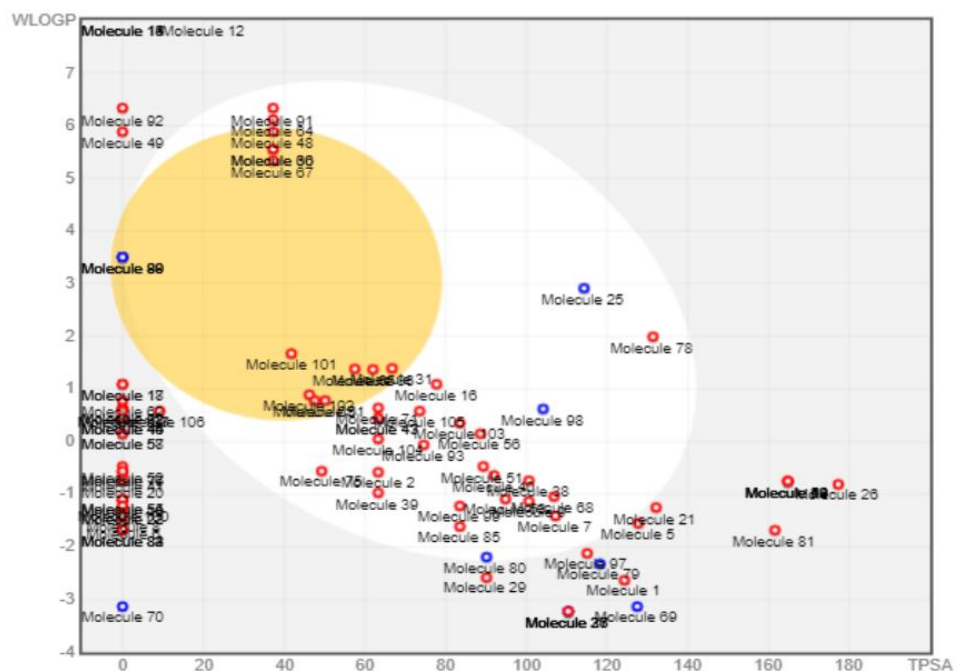
Senyawa metabolit sekunder yang lolos *Boiled-Egg* dilakukan preparasi dengan menggunakan Avogadro dengan menggunakan metode MMF94s. Selanjutnya senyawa uji di *docking* bersama enzim HMG-CoA reduktase dengan menggunakan PyRx 0.8. Parameter yang digunakan Lamarckian Genetic Algorithm dengan jumlah *running* 100, jumlah evaluasi maksimal 2.500.000, ukuran posisi 150, dan maksimum generasi 27.000. Interaksi yang terjadi antara senyawa metabolit sekunder dengan enzim HMG-CoA reduktase dianalisis dengan menggunakan *webserver Proteins.Plus*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi Bioavailabilitas

Tabel 1. Daftar senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* yang memiliki bioavailabilitas oral yang baik dengan menggunakan metode *Boiled-Egg*

No	Nama Senyawa	Kode Senyawa	No	Nama Senyawa	Kode Senyawa
1	Alanin	Molecule 2	18	Asam p-kumarat	Molecule 65
2	Asam askorbat	Molecule 7	19	Asam Palmitoleat	Molecule 67
3	Asam aspartat	Molecule 9	20	Asam Pantotenat	Molecule 68
4	Asam kafeat	Molecule 16	21	Fenilalanin	Molecule 71
5	Sianidin	Molecule 25	22	Prolin	Molecule 75
6	Lemak	Molecule 30	23	Quercetin	Molecule 78
7	Asam ferulat	Molecule 31	24	Rhamnose	Molecule 80
8	Asam glutamat	Molecule 38	25	Serin	Molecule 85
9	Glisin	Molecule 39	26	Serotonin	Molecule 86
10	Histidin	Molecule 40	27	Asam stearat	Molecule 91
11	Isoleusin	Molecule 43	28	Asam suksinat	Molecule 93
12	Asam linoleat	Molecule 48	29	Thiamin	Molecule 98
13	Lisin	Molecule 51	30	Threonin	Molecule 99
14	Asam malat	Molecule 53	31	Triptamin	Molecule 101
15	Metionin	Molecule 56	32	Tiramin	Molecule 102
16	Niasin	Molecule 61	33	Tirosin	Molecule 103
17	Asam oleat	Molecule 64	34	Valin	Molecule 104



Gambar 1. Hasil metode Boiled-Egg dari senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica*.

Dari hasil prediksi bioavailabilitas obat senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* dengan menggunakan metode Boiled-Egg (*Brain Or Intestinal Estimated permeation*), didapatkan hanya 34 senyawa yang diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang baik (Tabel 1). Metode ini dapat melakukan prediksi secara akurat dengan menghitung lipofilitas dan kepolaran dari senyawa. Metode ini menggunakan model gambar (Gambar 1) untuk mengklasifikasikan absorpsi dari senyawa. Area putih telur pada gambar menunjukkan kemampuan senyawa untuk terabsorpsi pada saluran pencernaan sedangkan area kuning telur menunjukkan kemampuan suatu senyawa menembus sawar darah otak yang didasarkan pada WLogP dan TPSA yang mendeskripsikan lipofilitas dan polaritas dari suatu senyawa (Daina & Zoete, 2016).

Validasi Metode Molecular Docking

Molecular docking senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8 dan Autodock 4.2 sebagai protokol docking. Sebelum dilakukan docking, untuk memastikan apakah metode yang akan digunakan bisa dipakai atau tidak, maka perlu dilakukan validasi metode terlebih dahulu dengan cara melakukan docking ulang senyawa ligan asli yang ada pada PDB dengan target protein. Hasil validasi diterima jika nilai RMSD (*Root Mean Square Distances*) < 2Å (Ma'arif et al., 2019). Nilai ini menunjukkan kemampuan metode yang akan digunakan untuk mereplikasikan posisi ligan seperti semula. Dari hasil validasi didapatkan data bahwa terdapat 58 dari 100 *running* memiliki jarak kurang dari 2Å (Tabel 2), sehingga dapat dikatakan bahwa metode ini dapat dilanjutkan untuk melakukan docking senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica*.

Tabel 2. Klusterisasi RMSD hasil validasi metode molecular docking

No.	RMSD	Jumlah
1	≤1	0
2	1.00 – 1.99	58
3	2.00 – 2.99	23
4	3.00 – 3.99	10
5	4.00 – 4.99	8
6	5.00 – 6.00	1

Prediksi Afinitas dan Interaksi Senyawa Metabolit Sekunder *P. domestica*

Prediksi afinitas dari senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* dilakukan dengan melakukan docking senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* terhadap protein target, yaitu

enzim HMG-CoA reduktase. Dari *docking* yang dilakukan akan diperoleh hasil berupa dataafinitas yang menjadi parameter kestabilan konformasi dari interaksi antara senyawa dengan protein target. Ketika senyawa dan protein target yang saling berinteraksiberada pada kondisi energi yang paling rendah, molekul akan menjadi lebih stabil, sehingga semakin kecilnya energi ikatan antara senyawa dengan protein target maka akan semakin kuat interaksi yang terjadi di antara keduanya (Syahputra et al., 2014). Selain besaran energi ikatan, nilai prediksi konstanta inhibisi (pKi) juga ikut memengaruhi kekuatan interaksi yang terjadi, dimana semakin kecil nilai dari pKi maka akan semakin kuat interaksinya (Kim & Skolnick, 2012).

Berdasarkan data yang diperoleh, terlihat bahwa simvastatin yang merupakan obat antihiperlipidemia golongan statin sebagai pembanding, memiliki energi ikatan sebesar -4,96 kkal/Mol dan pKi sebesar 231,44 μ M (Tabel 3). Jika dibandingkan dengan obat pembanding tersebut, maka dari 34 senyawa metabolit sekunder hanya sianidin (-5,12 kkal/mol dan 234,67 μ M) yang memiliki energi ikatan dan pKi yang lebih rendah dari simvastatin, serta senyawa triptamin (-4,95 kkal/mol dan 117,15 μ M) yang memiliki energi ikatan dan pKi yang sama besar dengan simvastatin. Sehingga dapat dikatakan bahwa kedua senyawa diprediksi memiliki potensi sebagai antihiperlipidemia.

Tabel 3. Hasil *molecular docking* simvastatin dan senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* terhadap *HMG-CoA reduktase*

No.	Ligan	Energi Ikatan(kkal/mol)	Prediksi Kontanta Inhibisi (pKi)
1	Simvastatin	-4,96	231,44 μ M
2	Alanin	-3,31	3,76 mM
3	Asam askorbat	-3,54	2,54 mM
4	Asam aspartat	-2,32	20,00 mM
5	Asam kafeat	-4,63	406,65 μ M
6	Sianidin	-5,12	177,15 μ M
7	Lemak	-3,86	1,47 mM
8	Asam ferulat	-4,29	720,74 μ M
9	Asam glutamat	-2,51	14,56 mM
10	Glisin	-3,09	5,40 mM
11	Histidin	-3,31	3,73 mM
12	Isoleusin	-3,29	3,85 mM
13	Asam linoleat	-3,99	1,19 mM
14	Lisin	-3,89	1,41 mM
15	Asam malat	-3,11	5,28 mM
16	Metionin	-2,83	8,36 mM
17	Niasin	-3,38	3,33 mM
18	Asam oleat	-4,17	881,83 μ M
19	Asam <i>p</i> -kumarat	-4,19	846,25 μ M
20	Asam Palmitoleat	-4,12	952,33 μ M
21	Asam Pantothenat	-3,66	2,08 mM
22	Fenilalanin	-3,82	1,58 mM
23	Prolin	-3,46	2,91 mM
24	Quercetin	-4,66	384,46 μ M
25	Rhamnose	-3,53	2,59 mM
26	Serin	-2,74	9,80 mM
27	Serotonin	-4,60	423,62 μ M
28	Asam stearat	-3,60	2,29 mM
29	Asam suksinat	-2,98	6,49 mM
30	Thiamin	-4,27	735,69 μ M
31	Threonin	-3,06	5,74 mM
32	Triptamin	-4,95	234,67 μ M
33	Tiramin	-4,45	545,90 μ M
34	Tirosin	-3,85	1,50 mM
35	Valin	-3,38	3,33 mM

Interaksi yang terjadi dilihat berdasarkan jenis ikatan dan residu asam amino yang terikat (Tabel 4). Pada penelitian yang residu utama pada simvastatin yang berperan dalam penghambatan sisi aktif

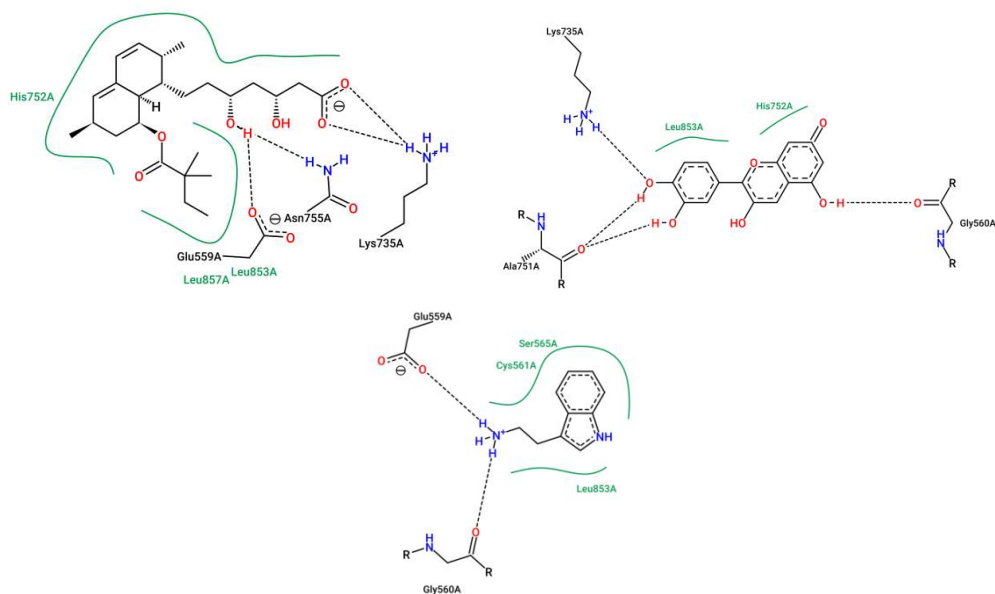
HMGCoA reduktase adalah Asn755, Glu559, dan Lys735(Istvan & Deisenhofer, 2001). Dari 34 senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica*, asam kafeat, asam ferulat, asam p-kumarat, dan asam pantothenat mengikatresidu asam amino yang sama dengansimvastatin (Tabel 5), namun kelimanya diprediksimeiliki energi ikatan dan nilai prediksikonstanta inhibisi (pKi) yang lebih tinggi dari simvastatin. Sedangkan sianidindan triptamin yang diprediksi memilikienergi ikatan dan pKi lebih rendah hanya mengikat satu satu residu asam aminoyang sama dengan simvastatin. Sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki mekanisme penghambatan yang sama dengan simvastatin.

Tabel 4. Interaksi ikatan hidrogen pada residu asam amino antara simvastatin dan senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica* terhadap HMG-CoA reduktase

No.	Ligan	Ikatan Hidrogen Pada Residu Asam Amino
1	Simvastatin	Asn755, Glu559, Lys735
2	Alanin	Ala751, Lys735
3	Asam askorbat	Asn755, Ser565, Glu559
4	Asam aspartat	Ala751, Lys735
5	Asam kafeat	Asn755, Glu559, Lys735
6	Sianidin	Ala751, Gly560, Lys735
7	Lemak	Lys735
8	Asam ferulat	Asn755, Glu559, Lys735
9	Asam glutamat	Lys735
10	Glisin	Ala751, Lys735
11	Histidin	Cys561, Glu559, Gly560
12	Isoleusin	Glu559
13	Asam linoleat	Lys735
14	Lisin	Glu559, Gly560
15	Asam malat	Ala751, Lys735
16	Metionin	Glu559, Gly560
17	Niasin	Lys735
18	Asam oleat	Lys735
19	Asam p-kumarat	Asn755, Glu559, Lys735
20	Asam Palmitoleat	Lys735
21	Asam Pantothenat	Asn755, Glu559, Lys735
22	Fenilalanin	Cys561, Glu559, Gly560
23	Prolin	Ala751, Lys735
24	Quercetin	Ala751, Cys561, Lys735
25	Rhamnose	Glu559, Ser565
26	Serin	Asn755, Glu559
27	Serotonin	Glu559, Gly560
28	Asam stearat	Lys735
29	Asam suksinat	Lys735
30	Thiamin	Ala751, Glu559
31	Threonin	Glu559, Gly560
32	Triptamin	Glu559, Gly560
33	Tiramin	Glu559, Gly560, Leu562
34	Tirosin	Glu559, Ser565
35	Valin	Glu559, Gly560, His752

Tabel 5. Interaksi residu asam amino yang mirip antara simvastatin dan senyawa metabolit sekunder buah *P. domestica*

No	Ligand	Residu Asam Amino		
		Glu559	Lys735	Asn755
1	Simvastatin	√	√	√
3	Asam kafeat	√	√	√
4	Asam ferulat	√	√	√
5	Asam p-kumarat,	√	√	√
6	Asam pantothenat	√	√	√
7.	Sianidin	-	√	-
8.	Triptamin	√	-	-



Gambar 2. Gambar interaksi 2D antara simvastatin (kiri atas), sianidin (kanan atas), dan triptamin (bawah) dengan residu asam amino pada HMG-CoA reduktase

Sianidin merupakan senyawa golongan antosianin yang bersifat antioksidan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sianidin dapat menurunkan kadar lipid dalam darah (Basuny et al., 2012; Du et al., 2015). Sedangkan triptamin adalah metabolit indolamin dari asam amino esensial triptopan. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa triptamin berperan dalam menurunkan kadar lipid dalam darah (Debata & Kumar, 2019; Nandini & Naik, 2019; Saidi et al., 2016). Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa mekanisme kerja dari sianidin dan triptopan diprediksi menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase.

KESIMPULAN

Sianidin dan triptamin diprediksi memiliki potensi menghambat enzim HMG-CoA reduktase karena memiliki energy ikatan dan prediksi konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin dan memiliki interaksi yang mirip dengan simvastatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Aurora, R. G., Sinambela, A., & Noviyanti, C. H. (2012). Artikel Pengembangan Pendidikan Keprofesian Berkelanjutan (P2KB) Peran Konseling Berkelanjutan pada Penanganan Pasien Hiperkolesterolemia. *Journal of Indonesian Medical Association*, 62(5), 194–201.
- Basuny, A. M. M., Arafat, S. M., & El-marzooq, M. A. (2012). Antioxidant and Antihyperlipidemic activities of anthocyanins from eggplant peels. *Journal of Pharma Research and Reviews*, 2(3), 50–57.
- Chait, A., & Brunzell, J. D. (1990). Acquired Hyperlipidemia (Secondary Dyslipoproteinemias). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 19(2), 259–278.
- 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>
- Debata, J., & Kumar, H. K. S. (2019). Assessment of antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Acacia suma* ROXB ROOT. *Pharmacophore*, 10(2), 1–6.
- Du, C., Shi, Y., Ren, Y., Wu, H., Yao, F., Wei, J., Wu, M., Hou, Y., & Duan, H. (2015). Anthocyanins inhibit high-glucose-induced cholesterol accumulation and inflammation by activating LXR α pathway in HK-2 cells. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 5099–5113. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S90201>
- Hahn, H. J., Abagyan, R., Podust, L. M., Roy, S., Ali, I. K. M., & Debnath, A. (2020). HMG-CoA reductase inhibitors as drug leads against *Naegleria fowleri*. *ACS Chemical Neuroscience*,

- 11(19), 3089–3096. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00428>
- Isnaniar, Norlita, W., & Wiradinata, D. I. (2020). Pengaruh Terapi Bekam Terhadap Kadar Kolesterol Pasien Hiperkolesterolemia Di Thibbun Nabawi Centre RSIA Zainab Pekanbaru Tahun 2019. *Photon: Jurnal Sain Dan Kesehatan*, 10(2), 125–136. <https://doi.org/10.37859/jp.v10i2.1869>
- Istvan, E. S., & Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292(5519), 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1059344>.
- Kim, R., & Skolnick, J. (2012). Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *Journal of Computational Chemistry*, 29(8), 1317–1331. <https://doi.org/10.1002/jcc>
- Ma'arif, B., Mirza, D. M., Suryadinata, A., Muchlisin, M. A., & Agil, M. (2019). Metabolite Profiling of 96% Ethanol Extract from *Marsilea crenata* Presl. Leaves Using UPLC-QToF-MS/MS and Anti-Neuroinflammatory Prediction Activity with Molecular Docking Burhan. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 4(6), 261–270.
- Nandini, H. S., & Naik, P. R. (2019). Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effect of Vincamine, in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 843, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.034>
- Sagay, S. J. J., Simbala, H. E. I., & De Queljoe, E. (2019). Uji aktivitas antihyperlipidemia ekstrak etanol buah pinang yaki (*Areca vestiaria*) pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi pakan hiperlipidemia. *Pharmacon*, 8(2), 442–448. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29314>
- Saidi, M. R., Farzaei, M. H., Miraghaee, S., Babaei, A., Mohammadi, B., Bahrami, M. T., & Bahrami, G. (2016). Antihyperlipidemic Effect of Syrian Mesquite (*Prosopis farcta*) Root in High Cholesterol Diet-Fed Rabbits. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21(4), NP62–NP66. <https://doi.org/10.1177/2156587215627552>
- Siddiqui, R. A. (2017). Plums as Potential Dietary Agents to Prevent Obesity and Obesity-Related Disorders. *Journal of Obesity & Therapeutics*, 1(1).
- Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- U.S. Department of Agriculture Agricultural Research Service. (n.d.). *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. <https://doi.org/10.15482/USDA.ADC/1239279>