

UJI POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN SERIBU (*Achillea millefolium*) TERHADAP RESEPTOR ANTAGONIST GLP-1 DAN ANTAGONIST CHOLECYSTOKININ SUBTYPE-A SEBAGAI EFEK OREXYGENIC: STUDI IN SILICO

Tia Dahliyatun Najaa, Yeni Amalia^{1*}, Rangga Pragasta²
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Anoreksia nervosa merupakan gangguan makan yang ditandai dengan pembatasan asupan energi yang tidak mencukupi kebutuhan tubuh, sehingga menyebabkan penurunan berat badan yang ekstrim. Hingga saat ini, terapi untuk anoreksia nervosa masih belum memberikan hasil yang optimal karena kompleksitas gangguan ini, yang melibatkan aspek biologis, psikologis, dan sosial. Daun Seribu mengandung senyawa aktif yang berpotensi memiliki efek orexygenic. Namun, hingga kini belum ada penelitian yang mengkaji interaksi senyawa daun seribu dengan protein GLP-1 dan CCK-A. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi afinitas senyawa aktif dari Daun Seribu terhadap protein GLP-1 dan CCK-A dalam efek orexygenic.

Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* melalui metode penambatan molekul untuk menganalisis nilai energi ikatan (ΔG) serta persentase kesamaan residu asam amino antara reseptor GLP-1 (kode: 3C59) dan CCK-A (kode: 7F8U) dengan senyawa kontrol Exedin (9-39) dan Lintitript, serta senyawa aktif dari Daun Seribu. Selain itu, prediksi sifat fisikokimia dan profil ADMET dari senyawa aktif dilakukan menggunakan platform pkCSM. Analisis dilakukan secara deskriptif terhadap kontrol, dengan validitas metode *docking* ditentukan berdasarkan kriteria $RMSD < 2\text{\AA}$.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif dari Daun Seribu dengan afinitas lebih kuat terhadap Exedin (9-39) (-4,8 kkal/mol, 100%) sebagai obat kontrol adalah azulene (ΔG -5,5 kkal/mol, 50%) dan Germacrene-D (ΔG -5,4 kkal/mol, 50%). Senyawa dengan afinitas lebih rendah terhadap Lintitript (-10,0 kkal/mol, 100%) sebagai obat kontrol adalah Humulene (ΔG -6,9 kkal/mol, 44%). Dari segi sifat fisikokimia dan farmakokinetik, senyawa Alpha-Terpinane, Ascaridole, dan Humulene memenuhi kriteria Lipinski, memiliki tingkat absorpsi usus yang baik, tidak menembus sawar darah otak, dan diekskresikan dengan baik.

Kesimpulan: Dari hasil penelitian, senyawa aktif Daun Seribu yang memiliki karakteristik farmakokinetik dan fisikokimia terbaik untuk dikonsumsi secara oral serta tidak bersifat toksik adalah Alpha-Terpinane.

Kata Kunci: *Orexygenic; Achillea millefolium; in silico; Antagonist GLP-1, Antagonist CCK-A*

*Korespondensi: yeniamalia@unisma.ac.id, Telp (+62) 1334482939, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

POTENTIAL TEST OF ACTIVE COMPOUNDS FROM THOUSAND LEAVES (*Achillea millefolium*) AGAINST GLP-1 ANTAGONIST RECEPTORS AND CHOLECYSTOKININ ANTAGONISTS SUBTYPE-A AS OREXYGENIC EFFECTS: IN SILICO STUDY

Tia Dahliyatun Najaa, Yeni Amalia^{1*}, Rangga Pragasta²
*Student of Medical Faculty Universitas Islam Malang, Indonesia**

ABSTRACT

Introduction: Anorexia nervosa is an eating disorder characterized by restriction of energy intake that is not in accordance with the body's needs, resulting in very low body weight. Current anorexia nervosa therapy has not provided a significant effect due to the complex nature of this disorder, which involves biological, psychological, and social factors. Yarrow has active compounds that are predicted to have potential as orexygenic effects. Research on the Yarrow compound through the GLP-1 and CCK-A proteins is not yet known. This study aims to determine the affinity of the Yarrow active compound to the GLP-1 and CCK-A proteins as orexygenic effects.

Method: In Silico research with molecular docking was conducted to see the value (ΔG) and percentage of similarities of amino acid residues of Glucagon like peptide-1 Receptor (code: 3C59) and Cholecystokinin Subtype-A Receptor (code: 7F8U) against the control Exedin (9-39) and Lintitript and the active compound of Yarrow. Physicochemical prediction and ADMET of active compounds using the pkCSM website. This study uses descriptive analysis of the control. A docking method is said to be valid if $RMSD < 2\text{\AA}$.

Result: The active compounds of the Yarrow that have a stronger affinity for Exedin (9-39) (- 4.8 kcal/mol, 100%) as a control drug are azulene (ΔG -5.5 kcal/mol, 50%) and Germacrene-D (-5.4 kcal/mol, 50%), while the compounds that have a less strong affinity for Lintitript (-10.0 kcal/mol, 100%) as a control drug are Humulene (ΔG -6.9 kcal/mol, 44%). Physicochemically and pharmacokinetically, Alpha-Terpinane, Ascaridole and Humulene meet Lipinski's criteria, are well absorbed in the intestines, don't penetrate the blood-brain barrier, are metabolized and excreted well.

Conclusion: The active compound of the yarrow which has the best pharmacokinetic and physicochemical characteristics in the intestinal lumen via the oral route and is non-toxic is Alpha-Terpinane.

Keywords: *Orexygenic; Achillea millefolium; in silico; Antagonist GLP-1, Antagonist CCK-A*

*Author Correspondence: yeniamalia@unisma.ac.id, Phone (+62) 1334482939, Faculty of Medicine, University of Islam Malang.

PENDAHULUAN

Anoreksia nervosa merupakan gangguan makan yang ditandai dengan pembatasan asupan energi yang tidak sesuai dengan kebutuhan tubuh, sehingga menyebabkan berat badan menjadi sangat rendah. Penderita gangguan ini biasanya memiliki ketakutan berlebih terhadap peningkatan berat badan dan pandangan yang keliru terhadap tubuhnya, serta kesulitan menyadari bahaya dari kondisi berat badan yang sangat rendah. Gejala spesifik anoreksia nervosa mencakup penurunan berat badan yang signifikan berdasarkan usia, jenis kelamin, jalur perkembangan, serta munculnya masalah kesehatan fisik akibat kurangnya asupan energi yang memadai¹. Tingkat prevalensi anoreksia nervosa seumur hidup mencapai 4% di kalangan wanita dan 0,3% di kalangan pria².

Terapi yang tepat pada Anoreksia Nervosa saat ini adalah memperbaiki status gizi pasien, karena dehidrasi, kekurangan nutrisi dan gangguan elektrolit dapat menimbulkan risiko serius terhadap kesehatan dan beberapa kasus kematian tersebut³. Terapi yang tepat pada Anoreksia Nervosa adalah terapi kognitif-perilaku dan terapi nutrisi yang meliputi dalam 3 aspek, yaitu asupan kalori, zat gizi makro dan zat gizi mikro⁴. Saat ini, terapi farmakologi dapat dilakukan terapi adjuvant dengan obat orexygenic pada Anoreksia Nervosa melibatkan penggunaan obat psikotropika, terutama antidepresan serotonergik seperti fluoxetine dan antipsikotik atipikal seperti olanzapine dan aripiprazole. Sayangnya penggunaan obat ini memiliki efek samping yang sangat signifikan yang memberikan efek samping seperti insomnia, mual, peningkatan kecemasan pada tahap awal, gangguan pencernaan, kenaikan berat badan yang signifikan, serta risiko sindrom metabolik seperti hiperglikemia dan hipertensi. Metode terapi alternatif dalam pengelolaan gangguan makan menunjukkan bahwa olanzapine efektif dalam membantu pemulihan berat badan dan BMI pada pasien Anoreksia Nervosa⁵.

Terapi yang sudah diberikan belum memberikan efek yang cukup signifikan. Adanya terapi alternatif untuk mengatasi Anoreksia Nervosa perlu dicari beberapa penelitian yang menyebutkan adanya golongan herbal, salah satunya untuk meningkatkan nafsu makan, yaitu Daun seribu (*A. Millefolium*). Komponen utama *Achillea*

millefolium adalah flavonoid yang dapat memblokir reseptor serotonin, meningkatkan kadar ghrelin, dan memengaruhi nafsu makan⁶. Efeknya berasal dari metabolit sekunder seperti flavonoid, terpenoid, dan sterol.

Mekanisme kerja senyawa aktif pada GLP-1 yaitu senyawa aktif dapat merangsang sekresi insulin dan menjaga homeostasis energi, sementara di otak, GLP-1 mengatur nafsu makan melalui jalur saraf tertentu. Antagonis GLP-1 meningkatkan nafsu makan dengan menghambat sinyal penekan rasa lapar⁷. Pada CCK-A, antagonis meningkatkan respon oreksigenik dengan menghambat sinyal kenyang, mempercepat pengosongan lambung, dan memicu rasa lapar lebih cepat setelah makan⁸. Prediksi mekanisme ini menggunakan model antagonis GLP-1 dan CCK-A seperti lantitript dan exendin-(9-39).

Metode *in silico* adalah pendekatan komputasi yang efisien dalam waktu dan biaya, digunakan untuk memprediksi mekanisme molekuler senyawa aktif dan efek farmakologisnya. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif seribu sebagai penghambat Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan Cholecystokinin subtype-A (CCK-A), dengan analisis afinitas melalui energi ikatan bebas (ΔG) dan kesamaan residu asam amino. Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan menggunakan pkCSM dan SwissADME, sementara Exendin-(9-39) dan Lantitript digunakan sebagai kontrol untuk GLP-1 dan CCK-A. Pendekatan ini membantu identifikasi awal potensi terapeutik daun seribu secara efisien.

METODE PENELITIAN

Desain dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode *In Silico* (komputasi) molecular docking dengan komputasi menambahkan senyawa aktif yang di temukan pada daun seribu (*Achillea millefolium*) terhadap GLP-1 (kode: 3C59), dan Cholecystokinin Subtype-A (kode: 7F8U).

Alat dan Bahan Uji *In Silico*

Penelitian ini menggunakan alat berupa laptop Lenovo dengan processor AMD Rayzen 3 7320U, 2401 Mhz, 4 Core, 8 Logical Processor, RAM 8,00 GB dan menggunakan aplikasi Pyrx/Autodock Vina (<https://vina.scripps.edu>). Senyawa aktif dari

daun seribu (*Achillea millefolium*) dipilih dan digunakan dalam analisis penambatan molekul. Struktur protein **Antagonis GLP-1** dan **Antagonis CCK-A** diperoleh dari situs web (<http://rcsb.org>). Sementara itu, senyawa aktif dari daun seribu dapat diakses melalui situs web pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Preparasi Protein dan Ligan

Protein Glucagon-Like Peptide-1 dan Cholecystokinin Subtype-A diunduh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) dalam format tiga dimensi (*pdb*). File tersebut kemudian divisualisasikan menggunakan PyMOL. Molekul yang tidak diperlukan dalam penelitian ini dihapus menggunakan PyMOL untuk memastikan proses *docking* tidak terganggu, lalu disimpan kembali dalam format *pdb*. Selanjutnya, atom hidrogen polar ditambahkan ke dalam protein menggunakan PyMOL, dan file tersebut disimpan dalam format *pdqt*. Penentuan ligan dalam penelitian ini dilakukan berdasarkan studi literatur dari tiga penelitian sebelumnya. Struktur ligan diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam format *sdf*, kemudian dikonversi menjadi format *pdqt* menggunakan PyRx (AutoDock Vina).

Validasi Molecular Docking

Pada penelitian ini, validasi dilakukan dengan metode *redocking* menggunakan *native ligand* dari protein target Glucagon-Like Peptide-1 dan Cholecystokinin yang telah dipreparasi. Proses ini dilakukan dengan bantuan LigRMSD Online Tool. Keberhasilan validasi ditentukan oleh nilai RMSD jika nilai RMSD yang dihasilkan tidak melebihi 2 Å dibandingkan dengan RMSD dari *native ligand* sebelum preparasi, maka hasil tersebut dinilai valid.

Pemilihan Senyawa Fitokimia Daun Seribu

Pemilihan senyawa aktif sebagai ligan untuk *docking* dilakukan melalui proses skrining menggunakan Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases serta PASS Online (<https://www.way2drug.com>). Dari hasil skrining pada Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, diperoleh 27 senyawa aktif. Selanjutnya, dilakukan skrining

lanjutan melalui PASS Online, yang menghasilkan 21 senyawa aktif.

Kriteria pemilihan senyawa aktif dalam PASS Online didasarkan pada P_a (Probability of Activity) dan potensi senyawa tersebut. Dalam penelitian ini, senyawa yang dipilih memiliki $P_a > 0.5$ dan berpotensi dalam homeostasis energi.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Seribu *Achillea millefolium* terhadap reseptor Antagonist Glukagon like peptide-1 dan Cholecystokinin Subtype-A

Pengaturan grid box dilakukan dengan menyesuaikan ukuran x (nx), y (ny), dan z (nz), serta posisi pusat x (Å), y (Å), dan z (Å). Ukuran grid box untuk protein Antagonist GLP-1 Receptor (kode: 3C59) adalah size x 2, size y 54, size z -5, dengan x center 18 Å, y center 14 Å, dan z center 10 Å. Sementara itu, untuk protein Antagonist CCK-A Receptor (kode: 7F8U), ukuran grid box yang diperoleh adalah size x 8, size y 20, size z 54, dengan x center 12 Å, y center 8 Å, dan z center 15 Å.

Teknik Analisis Data

Prediksi ADMET dan Sifat Fisikokimia

Prediksi fisikokimia dan ADMET dilakukan menggunakan situs web swisADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan PKCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml>). Proses prediksi fisikokimia dimulai dengan pencarian canonical SMILES dari senyawa aktif daun seribu, yang dapat ditemukan di situs web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Setelah memperoleh canonical SMILES, pencarian dilakukan di swisADME dan PKCSM, kemudian hasil analisis dievaluasi berdasarkan kriteria Lipinski dan prediksi farmakokinetik.

HASIL DAN ANALISA DATA

Penentuan Senyawa Aktif melalui PASS Online

Dalam penelitian ini, dipilih senyawa aktif dengan $P_a > 0.5$. Potensi senyawa aktif ditentukan berdasarkan indikator homeostasis energi, karena senyawa ini memiliki efek yang mirip dengan rantai transpor elektron, yang sangat penting untuk produksi ATP di mitokondria. Penghambatan enzim tersebut dapat mengurangi produksi energi seluler (ATP), yang berdampak pada fungsi sel, termasuk sel otak yang berperan dalam pengaturan nafsu makan. Hasil pemilihan

senyawa aktif melalui skrining PAAS online dapat dilihat pada **Tabel 1.**

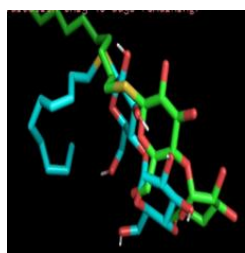
Tabel 1 Hasil PASS Online Senyawa Fitokimia Daun Seribu (*Achillea millefolium*) sebagai Efek Orexygenic

No	Nama	Klasifikasi	Smile	PA	Potensi
1.	Alpha-Terpinene	Flavonoid	<chem>CC1=CC=C(CC1)C(C)C</chem>	0,920	Homeostasis energi
2.	Cis-Dehydromatricaria-ester	Terpenoid	<chem>CC#CC#CC#C/C=C/C(=O)OC</chem>	0,761	Homeostasis energi
3.	Ascaridole	Terpenoid	<chem>CC(C)C12CCC(C=C1)(OO2)C</chem>	0,850	Homeostasis energi
4.	Alpha-Terpineol	Terpenoid	<chem>CC1=CCC(CC1)C(C)C(O)</chem>	0,775	Homeostasis energi
5.	1,8-Cineole	Terpenoid	<chem>CC1(C2CCC(O1)(CC2)C)C</chem>	0,735	Homeostasis energi
6.	Linoleic-Acid	Fatty acid	<chem>CCCCC/C=C/C/C=C\CCCCCCCC(=O)O</chem>	0,870	Homeostasis energi
7.	Ascorbid-Acid	Fatty acid	<chem>C([C@@H])([C@@H])C(C(=O)C(=O)O1)O)O</chem>	0,974	Homeostasis energi
8.	Cuminaldehyde	Terpenoid	<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C=O</chem>	0,984	Homeostasis energi
9.	Alpha-Phellandrene	Terpenoid	<chem>CC1=CCC(C=C1)C(C)C</chem>	0,869	Homeostasis energi
10.	Camphor	Terpenoid	<chem>CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C</chem>	0,762	Homeostasis energi
11.	Azulene	Monoterpenoid	<chem>C1=CC=C2C=CC=C2C=C1</chem>	0,889	Homeostasis energi
12.	Allo-Ocimene	Terpenoid	<chem>C/C=C(C)/C=C/C=C(C)C</chem>	0,958	Homeostasis energi
13.	Germacrene-D	Terpenoid	<chem>C/C1=C/CCC(=C)/C=C/[C@@H](C1)C(C)C</chem>	0,714	Homeostasis energi
14.	Alpha-Thujone	Terpenoid	<chem>C[C@@H]1[C@H]2C[C@]2(CC1=O)C(C)C</chem>	0,868	Homeostasis energi
15.	Beta-Thujone	Terpenoid	<chem>C[C@H]1[C@H]2C[C@]2(CC1=O)C(C)C</chem>	0,868	Homeostasis energi
16.	Alpha-Humulene	Terpenoid	<chem>C/C1=C\CC(/C=C/C/C(=C/CC1)/C)(C)C</chem>	0,733	Homeostasis energi
17.	Alpha-Pinene	Terpenoid	<chem>CC1=CCC2CC1C2(C)C</chem>	0,772	Homeostasis energi
18.	Humulene	Terpenoid	<chem>C/C1=C\CC(/C=C/C/C(=C/CC1)/C)(C)C</chem>	0,733	Homeostasis energi
19.	Succinic-Acid	Fatty acid	<chem>C(CC(=O)O)C(=O)O</chem>	0,886	Homeostasis energi
20.	Limonene	Terpenoid	<chem>CC1=CCC(CC1)C(=C)C</chem>	0,707	Homeostasis energi
21.	P-Cymene	Terpenoid	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem>	0,928	Homeostasis energi

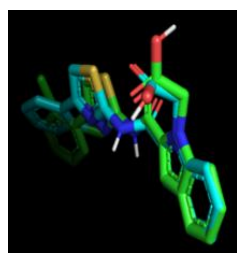
Keterangan: Hasil PASS Online menggunakan $Pa > 0.5$ dan memiliki potensi sebagai Homeostasis energi yang berperan untuk penghambatan enzim menyebabkan penurunan (ATP), yang dapat berdampak pada fungsi sel, termasuk sel otak yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan.

Validitas Metode Molecular Docking

Hasil validasi *molecular docking* dengan melakukan *redocking* native ligand pada protein Glucagon-Like Peptide 1 receptor dan native ligand yang telah dipreparasi menunjukkan nilai RMSD sebesar 0,00Å. Sedangkan untuk *redocking* native ligand dengan protein Cholecystokinin Subtype-A receptor, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,56 Å. Nilai RMSD yang diperoleh tidak melebihi 2Å, yang menunjukkan hasil yang memadai. Jarak penyimpangan posisi ikatan native ligand dengan protein setelah *redocking*, dibandingkan dengan posisi ikatan native ligand yang sebenarnya, ditentukan melalui nilai RMSD. Validasi native ligand Exedin (9-39) dan **gambar B**: Validasi native ligand Lintitript



Gambar A



Gambar B

Hasil Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Seribu (*Achillea millefolium*) terhadap Glucagon Like Pptide-1

Nilai hasil penambatan antara kontrol Exedin (9-39) dan Glucagon Like Peptide-1

39) dan Lintitript dapat dilihat pada gambar yang menunjukkan hasil validasi masing-masing. ⁹. Nilai RMSD paling baik yaitu kurang dari 2 Å, RMSD yang dapat diterima (acceptable) antara 2 Å dan 3 Å, dan nilai RMSD yang buruk ≥ 3 Å ¹⁰. Suatu metode docking dikatakan valid jika $\text{RMSD} < 2$ Å¹¹. Berdasarkan hasil validasi yang diperoleh pada **Gambar A** dan **Gambar B**, yang masing-masing menunjukkan nilai 0,00 Å dan 1,56 Å, dapat disimpulkan bahwa nilai RMSD yang diperoleh berada pada tingkat terbaik. Hal ini menunjukkan bahwa *docking* yang dilakukan valid. Visualisasi interaksi *redocking* native ligand dengan protein serta native ligand yang telah dipreparasi dapat dilihat pada **gambar A**: pada **Tabel 3** menunjukkan nilai ΔG sebesar -4,8 kkal/mol, dengan total 4 residu asam amino yang terlibat, yaitu ikatan hidrogen pada TYR101, HIS99, ASN82, dan ikatan hidrofobik pada PHE80. Selanjutnya, dilakukan perbandingan hasil *docking* antara ligan, yaitu senyawa aktif dari daun seribu (*Achillea millefolium*), dengan Glucagon Like Peptide-1. Berdasarkan indikator energi bebas (ΔG) dan persentase residu asam amino, senyawa aktif daun seribu yang menunjukkan afinitas terhadap GLP-1 adalah Succinic-acid, Ascorbic-acid, dan 1,8-Cineole. Hasil penambatan molekul senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*) pada reseptor Glucagon Like Peptide 1 dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Penambatan Senyawa Fitokimia Terhadap Protein Glucagon Like-Peptide 1

Senyawa aktif (Ligan)	Nilai energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan residu asam amino (10%)
Exedin (9-39)	-4,8	Hydrogen bond: TYR101, HIS99, ASN82 Hydrophobic: PHE80	100%
Azulene	-5,5	Hydrophobic: PHE80, TYR101 Van der waals: ASP122, TRP120	50%
Germacrene-D	-5,4	Hydrophobic: TYR101 Van der waals: ASP122, TRP120, PHE80	50%
Alpha-Humulene	-5,4	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: ASP122, TRP120	50%
Humulene	-5,4	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: ASP120, ASP122	50%
P-Cymene	-5,1	Hydrophobic: TYR101, PHE80, TRP120 Van der waals: ASP122	50%
Cuminaldehyde	-5,0	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: SER124, GLU125, ASP122, TRP120	50%
Beta-Thujone	-4,9	Hydrophobic: PHE80 Van der waals: ASP122, TRP120, TYR101	50%
Alpha-phellandrene	-4,9	Hydrophobic: TYR101 Van der waals: ASP122, TRP120, PHE80	50%
Linoleic acid	-4,9	Hydrophobic: TRP120, TYR101, PHE80 Van der waals: ASP122, ASN82, HIS99	100%
Allo-Ocimene	-4,9	Hydrophobic: TYR101, PHE80, TRP120 Van der waals: ASP122, ASN88	75%
Alpha-Terpinane	-4,9	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: ASP122, TRP120	50%
Alpha-Pinene	-4,8	Hydrophobic: TYR101, PHE80, TRP120 Van der waals: ASP122	50%
Limonene	-4,8	Hydrophobic: TRP120, PHE80, TYR101 Van der waals: ASP122	50%
Alpha-Thujone	-4,6	Hydrogen bond: TYR101 Hydrophobic: PHE80 Van der waals: ASP122, TRP120	50%
Alpha-Terpineol	-4,6	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: TRP120, ASP122	50%
Ascaridole	-4,5	Hydrophobic: TYR101	50%
Camphor	-4,4	Hydrogen bond: TYR101 Hydrophobic: PHE80 Van der waals: ASP122, TRP120	50%
Cis-Dehydromatricaria-ester	-4,4	Hydrogen bond: PHE80, ASN82 Hydrophobic: TYR101, TRP120 Van der waals: SER79, ASP122	75%
1,8-Cineole	-4,4	Hydrophobic: TYR101, PHE80 Van der waals: TRP120	50%
Ascorbic-acid	-3,4	Hydrogen bond: PHE80, SER79, ASN82 Van der waals: VAL81, TYR101	75%
Succinic-acid	-3,0	Van der waals: PHE80, TRP120, TYR101, ASP122	50%

Hasil Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Seribu (*Achillea millefolium*) terhadap Cholecystokinin Subtype-A

Hasil penambatan antara kontrol Lintitript dan Cholecystokinin Subtype-A pada Tabel 4 menunjukkan nilai ΔG sebesar -10,0 kkal/mol, dengan total 18 residu asam amino yang terlibat. Ikatan yang terbentuk meliputi ikatan

hidrogen pada ASN333, ikatan Van der Waals pada TRP326, ASN98, LEU356, GLU344, SER348, GLY122, THR118, dan ikatan hidrofobik pada PHE330, TYR176, ILE329, ALA332, LEU347, ALA343, ILE352, serta ikatan elektrostatik pada MET121, ARG336, dan ARG197. Sebanyak 18 senyawa aktif dari daun seribu digunakan dalam penambatan ini.

Berdasarkan nilai energi ikatan bebas dan residu asam amino, senyawa aktif yang menunjukkan afinitas terhadap

Cholecystokinin Subtype-A adalah Succinic-Acid.

Tabel 4 Penambahan Senyawa Fitokimia terhadap Protein Cholecystokinin subtype-A

Senyawa aktif (Ligan)	Nilai energi ikatan bebas (kcal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan residu asam amino (10%)
Lintitript	-10,0	Hydrogen bond: ASN333 Van der waals: TRP326, ASN98, LEU356, GLU344, SER348, GLY122, THR118 Hydrophobic: PHE330, TYR176, ILE329, ALA332, LEU347, ALA343, ILE352 Electrostatic: MET121, ARG336, ARG197	100%
Humulene	-6,9	Hydrophobic: PHE330, MET121 Van der waals: TRP326, ASN333, ILE329, LEU356, ASN98, PHE198, THR118, TYR176, GLY122	44%
Alpha-Humulene	-6,9	Hydrophobic: PHE330, MET121 Van der waals: TRP326, ASN333, ILE329, LEU356, ASN98, PHE198, THR118, TYR176, GLY122	50%
Germacrene-D	-6,6	Hydrophobic: TYR176 Van der waals: THR117, THR118, MET121, ASN98, ASN333, PHE198, ARG336	33%
Azulene	-6,6	Hydrophobic: ILE352, LEU347, ALA332 Electrostatics: ARG336 Van der waals: ASN333, ALA343, SER348, GLU344	39%
Ascaridole	-6,4	Hydrophobic: PHE330, TYR176, MET121, Van der waals: VAL125, GLY122, TRP326, ILE329, ASN333, THR118, HIS210, PHE198	44%
Linoleic-Acid	-6,2	Hydrogen bond: THR118, THR117 Van der waals: TRP326, VAL125, ILE329, PHE330, GLY122, ASN333, ARG336, SER180, ASN98, CYS94, CYS114, PHE107, CYS196 Hydrophobic: MET121, TYR176, PHE198, HIS210, ARG197	55%
P-Cyemene	-5,8	Hydrophobic: ILE352, ALA332, ALA343, LEU347 Electrostatics: ARG336 Van der waals: ASN333, ILE329, LEU356, GLU344, SER348	55%

Alpha-terpineol	-5,8	Hydrophobic: PHE330, MET121, VAL125, TYR176 Van der waals: GLY122, THR118, PHE198, HIS210, ASN333, ARG336	39%
Beta-Thujone	-5,7	Hydrophobic: TYR176, MET121 Van der waals: GLY122, THR118, PHE198, ARG336, ASN333, HIS210	22%
Cis-dehydromatricaria-ester	-5,7	Hydrogen bond: TYR176, ASN333 Van der waals: LEU213, PHE330, ILE329, MET121, PHE198, GLN206 Hydrophobic: HIS210, ARG336	28%
1,8-Cineole	-5,7	Hydrophobic: TYR176, PHE330, MET121, ILE329 Van der waals: THR118, TRP326, GLY122, VAL125, HIS210, LEU213, ASN333, TRP326	50%
Alpha-Thujone	-5,6	Hydrogen bond: ASN210 Hydrophobic: TYR176 Van der waals: HIS210, PHE330, TRP326, ILE329, MET121, GLY122, THR118, PHE198	33%
Alpha-phellandrene	-5,6	Hydrophobic: TYR176, MET121, VAL125, PHE330 Van der waals: THR118, GLY122, PHE198, ASN333	28%
Cuminaldehyde	-5,6	Hydrophobic: ALA332, ILE352 Electrostatic: ARG336 Vander waals: LEU356, ILE329, ASN333, ALA343, LEU347, GLU344, SER348	44%
Alpha-Pinene	-5,6	Hydrophobic: TYR176, PHE330, MET121, ILE329, HIS210 Van der waals: VAL125, GLY122, TRP326, ASN333, LEU213, THR118	44%
Limonene	-5,6	Hydrophobic: ILE352 Van der waals: ALA332, ASN333, ALA343, ARG336, LEU347, SER348, GLU344, ARG197	50%
Ascorbic-Acid	-3,4	Hydrogen bond: PHE198, GLN206, HIS210, ASN333 Van der waals: ARG197, LEU199, ARG336, TYR176	22%
Allo-Ocimene	-5,4	Hydrophobic: MET121, PHE330, TYR176, HIS210, PHE198 Van der waals: VAL125, GLY122, THR118, ASN333, GLN206, ARG336	33%
Camphor	-5,2	Hydrophobic: MET121, TYR176, PHE330 Van der waals: THR118, ILE329, ASN333, VAL125, TRP326, LEU213, GLY122	39%
Alpha-Terpinane	-5,0	Hydrophobic: ILE353, ALA343, LEU347, ARG336, ALA332 Van der waals: LEU356, ILE329, ASN333, GLU344, SER348	55%
Succinic-Acid	-4,5	Hydrogen bond: ARG336, ALA332 Van der waals: SER348, ARG197, GLU344, ALA343, ASN333, ILE352, LEU347	44%

Keterangan: Tabel hasil penambatan molekul senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*) terhadap Cholecystokinin subtype-A. Penelitian menggunakan pendekatan native ligan sebagai obat pembanding dengan melihat dua indikator yaitu dari energi ikatan bebas (ΔG) dan residu asam amino yang mendekati native ligan

Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Daun Seribu (*Achillea millefolium*) dengan SwissADME Online Tool

Prediksi sifat fisikokimia dilakukan pada 21 senyawa aktif. Hasil prediksi sifat fisikokimia dari 21 senyawa aktif tersebut dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Uji Sifat Fisikokimia Senyawa Daun Seribu (*Achillea millefolium*)

No	Senyawa	CID	MW (<500)	LogP (<5)	Acceptor (<10)	Donors (<5)	Lipinski Rules
1.	Alpha-Terpinene	7462	136.238	3.3089	0	0	Terpenuhi
2.	Cis-Dehydromatricaria-ester	5281309	306.405	3.807	2	0	Terpenuhi
3.	Ascaridole	10545	168.236	2.4517	2	0	Terpenuhi
4.	Alpha-Terpineol	17100	154.254	2.5037	1	1	Terpenuhi
5.	1,8-Cineole	2758	154.253	2.7441	1	0	Terpenuhi
6.	Linoleic-Acid	5280450	280.453	5.8845	1	1	Terpenuhi
7.	Ascorbic-Acid	9888239	176.124	-2.805	6	3	Terpenuhi
8.	Cuminaldehyde	326	148.205	2.6225	1	0	Terpenuhi
9.	Alpha-Phellandrene	7460	136.238	2.1648	0	0	Terpenuhi
10.	Camphor	2537	152.237	2.4017	1	0	Terpenuhi
11.	Azulene	9231	128.174	2.7914	0	0	Terpenuhi
12.	Allo-Ocimene	5368821	136.238	3.475	0	0	Terpenuhi
13.	Germacrene-D	91723653	204.357	4.8913	0	0	Terpenuhi
14.	Alpha-Thujone	261491	152.237	2.2576	1	0	Terpenuhi
15.	Beta-Thujone	91456	152.237	2.2576	1	0	Terpenuhi
16.	Alpha-Humulene	5281520	204.357	5.0354	0	0	Terpenuhi
17.	Alpha-Pinene	6654	136.238	2.9987	0	0	Terpenuhi
18.	Humulene	5281520	204.357	5.0354	0	0	Terpenuhi
19.	Succinic-Acid	1110	118.088	-0.0642	2	2	Terpenuhi
20.	Limonene	22311	136.238	3.3089	0	0	Terpenuhi
21.	P-Cymene	7463	134.222	3.11842	0	0	Terpenuhi

Keterangan: Data hasil prediksi sifat fisikokimia 21 senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*) dengan kontrol Exedin (9-39) dan Lintitript.

Berdasarkan hasil prediksi fisikokimia pada 21 senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*) yang tercantum dalam Tabel 5, semua senyawa aktif memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five. Senyawa aktif tersebut termasuk dalam golongan terpenoid.

Hasil Prediksi Farmakokinetik ADMET Senyawa Aktif Daun Seribu (*Achillea millefolium*) dengan PkcsM Online Tool

Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan untuk memperkirakan parameter ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) dengan menggunakan **pKCSM Online Tool**. Hasil prediksi farmakokinetik ADMET untuk 21 senyawa aktif terbaik dapat dilihat pada **Tabel 6**.

Tabel 6. Prediksi ADMET Senyawa Fitokimia Daun Seribu (*Achillea millefolium*)

Keterangan: Tabel hasil prediksi ADMET dari 21 senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*)

Nama Senyawa	Absorpsi pada usus	Distribusi		Metabolisme				Ekskresi	Toksistas	
		VD _{ss} (log L/Kg))	BBB (Log BB)	CYP2 D6 Substrat	CYP3 A4 Substrat	CYP2 D6 Inhibitor	CYP3 A4 Inhibitor		Hepatotoksik	AMES
Alpha-Terpinene	96.219	0.412	0.754	No	No	No	No	0.223	No	No
Cis-Dehydromatricaria-ester	98.937	0.303	0.539	No	No	No	No	1.549	Yes	No
Ascaridole	96.331	0.352	0.632	No	No	No	No	1.33	No	No
Alpha-Terpineol	94.183	0.207	0.305	No	No	No	No	1.219	No	No
1,8-Cineole	96.505	0.491	0.368	No	No	No	No	1.009	No	No
Linoleic-Acid	92.329	0.587	0.142	No	No	No	No	1.936	Yes	No
Ascorbic-Acid	32.003	0.326	0.0615	No	No	No	No	0.675	No	No
Cuminaldehyde	96.844	0.324	0.438	No	No	No	No	0.227	No	No
Alpha-Phellandrene	96.548	0.408	0.761	No	No	No	No	0.2	No	No
Camphor	95.965	0.331	0.612	No	No	No	No	0.109	No	No
Azulene	95.451	0.519	0.77	No	No	No	No	0.208	No	No
Allo-Ocimene	95.59	0.544	0.723	No	No	No	No	1.42	No	No
Germacrene-D	95.59	0.544	0.723	No	No	No	No	1.42	No	No
Alpha-Thujone	98.105	0.345	0.71	No	No	No	No	0.135	No	No
Beta-Thujone	98.105	0.345	0.71	No	No	No	No	0.135	No	No
Alpha-Humulene	94.682	0.505	0.663	No	No	No	No	1.282	No	No
Alpha-Pinene	96.041	0.667	0.791	No	No	No	No	0.043	No	No
Humulene	94.682	0.505	0.663	No	No	No	No	1.282	No	No
Succinic-Acid	71.748	1.013	0.163	No	No	No	No	0.722	No	No
Limonene	95.898	0.396	0.732	No	No	No	No	0.213	No	No
P-Cymene	93.544	0.697	0.478	No	No	No	No	0.239	No	No

dengan kontrol Lintitript dan Exedin (9-39). Parameter yang digunakan yaitu absorpsi intestinal, Permeabilitas Caco-2, Vdss, BBB, substrat CYP2D6, substrat CYP3A4, inhibitor CYP2D6, inhibitor CYP3A4, Total Clearance, dan hepatotoksik.

PEMBAHASAN

Afinitas senyawa aktif terhadap protein target ditentukan oleh dua indikator, yaitu energi bebas (ΔG) dan persentase kesamaan residu asam amino. Energi ikatan bebas (ΔG) adalah parameter yang mengukur stabilitas konformasi antara ligan dan reseptor. Dalam proses ini, ligan dan reseptor berinteraksi untuk mencapai energi terendah, yang menyebabkan molekul berada dalam keadaan stabil. Semakin rendah nilai ΔG , semakin stabil konformasi yang terbentuk antara ligan dan reseptor, dan semakin tinggi afinitasnya. Selain itu, semakin besar persentase kesamaan ikatan antara senyawa aktif dan residu asam amino pada protein target dibandingkan dengan kontrol, semakin stabil ikatan tersebut¹². Ligan uji yang memiliki residu asam amino yang mirip dengan native ligan (kontrol) menunjukkan bahwa ligan tersebut memiliki kesamaan aktivitas dengan kontrol.¹³

Penambatan Senyawa Fitokimia *Achillea millefolium* terhadap *Glucagon Like Peptide-1*

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa aktif dari daun seribu (*Achillea millefolium*) menunjukkan afinitas terhadap protein GLP-1, yang termasuk dalam golongan terpenoid. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa Terpenoid seperti citronellol, geraniol, dan linalool adalah salah satu aktivitas biologis yang meningkatkan fosforilasi faktor-kappa B nuklir (NF- κ B), fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K), dan Akt. Selain itu, neurotransmisi NPY dan POMC dapat diatur melalui sinyal PI3K–Akt–NF- κ B. Oleh karena itu, kami berhipotesis bahwa dalam peneliti minyak esensial yang memiliki komponen aktif serupa mungkin, setidaknya sebagian, memodulasi aktivitas neuron NPY/AgRP atau CART/POMC melalui jalur pensinyalan AMPK/ACC atau PI3K–Akt–NF- κ B untuk mengatur nafsu makan¹⁴. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan pendekatan molecular docking untuk mengevaluasi interaksi senyawa aktif dari *Achillea millefolium* terhadap reseptor GLP-1 (kode: 3C59). Mekanisme kerja pada GLP-1 berperan dalam merangsang sekresi insulin dan menjaga homeostasis energi. Di otak, GLP-1 melalui

berbagai jalur saraf untuk mengatur nafsu makan. Antagonis GLP-1 meningkatkan nafsu makan dengan menghambat mekanisme penekanan rasa lapar⁷.

Hasil Utama pada Obat kontrol yaitu Exedin (9-39) menunjukkan energi ikatan bebas (ΔG) -4,8 kkal/mol dengan residu asam amino utama yaitu Ikatan hydrogen (TYR101, HIS99, ASN82), Ikatan hidrofobik (PHE80) dan persentase kemiripan residu 100. Senyawa aktif terbaik dari daun seribu yaitu Azulene (ΔG -5,5 kkal/mol) dengan residu: PHE80, TYR101, TRP120, ASP122, Germacrene-D (ΔG -5,4 kkal/mol) dengan residu: TYR101, ASP122, TRP120 dan Alpha-Humulene (ΔG -5,4 kkal/mol) dengan residu: TYR101, PHE80, ASP122. Semakin rendah ΔG , semakin stabil interaksi molekul dengan protein target. Molekul seperti Azulene memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan kontrol (Exedin 9-39).

Exendin-(9,39) adalah antagonis kompetitif reseptor GLP-1 (GLP-1R) yang digunakan sebagai efek sekresi GLP-1 endogen terhadap homeostasis glukosa. Meski secara langsung tidak memengaruhi metabolisme glukosa, exendin-(9,39) memengaruhi pengosongan lambung dan kapasitas melalui mekanisme saraf vagus, sehingga memodifikasi toleransi glukosa. Hal ini terjadi terlepas dari perannya dalam menghambat efek GLP-1 pada sekresi insulin dan glukagon¹⁵.

Azulena adalah senyawa aktif golongan terpenoid yang memiliki hidrokarbon aromatik. Turunan azulena, termasuk guaiazulena atau chamazulena, terdapat di alam sebagai komponen dari banyak tanaman dan jamur, seperti *Matricaria chamomilla* dan *Achillea millefolium*¹⁶. Azulene sering ditemukan dalam minyak esensial dari berbagai tumbuhan, dan azulene ini memiliki berbagai manfaat biologis, termasuk sifat anti-inflamasi, antioksidan, dan efek potensial terhadap regulasi nafsu makan. Azulene memiliki efek pada reseptor gastrointestinal yang dapat meningkatkan pelepasan hormon usus seperti GLP-1 dan Peptide YY. Hormon ini berperan dalam menekan nafsu makan dan memperpanjang rasa kenyang¹⁷. Bukti bahwa azulene bertindak sebagai antagonis GLP-1

masih terbatas. Mekanisme utama azulene cenderung mendukung regulasi nafsu makan melalui modulasi hormon gastrointestinal. Jika efek utamanya adalah meningkatkan GLP-1, maka tidak mendukung peningkatan nafsu makan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah azulene dapat bertindak sebagai antagonis GLP-1 secara langsung.

Gemacrene-D adalah seskuiterpena yang ditemukan pada berbagai spesies tanaman, termasuk anggota famili *Burseraceae*. Gemacrene-D memiliki senyawa yang menarik perhatian karena aktivitas biologisnya, khususnya dalam mekanisme pertahanan tanaman. Gemacrene-D memiliki potensi aplikasi farmakologis, termasuk sifat antimikroba dan antikanker, sehingga sangat berharga dalam industri makanan, farmasi, dan kosmetik¹⁸. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa efek berbagai komponen fitokimia, termasuk Gemacrene-D, pada jalur pengaturan nafsu makan yang melibatkan GLP-1 dan neuropeptida di hipotalamus serta menunjukkan bahwa senyawa ini dapat meningkatkan pelepasan hormon seperti GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) dan kolesistokinin (CCK), yang mempromosikan rasa kenyang dan mengurangi nafsu makan. Bahwa Gemacrene-D tidak sejalan dengan mekanisme antagonis GLP-1 jika tujuannya adalah untuk meningkatkan nafsu makan. Sebaliknya, senyawa ini bekerja untuk memperpanjang rasa kenyang dengan merangsang pelepasan GLP-1 dan CCK. Penelitian lebih lanjut diperlukan mengeksplorasi kemungkinan efek lain dari Gemacrene-D pada jalur regulasi nafsu makan.

Alpha-Humulene adalah salah satu senyawa seskuiterpen yang sering ditemukan dalam minyak esensial dari berbagai tanaman. Senyawa ini memiliki berbagai sifat bioaktif, termasuk aktivitas antiinflamasi, antikanker, dan efek antibakteri. Beberapa studi menunjukkan bahwa alpha-humulene dapat mempengaruhi reseptor rasa pahit di saluran pencernaan, yang mengatur pelepasan hormon yang memengaruhi nafsu makan, seperti GLP-1¹⁹. Aktivasi reseptor rasa pahit di lidah dan saluran pencernaan dapat memicu pelepasan hormon kolesistokinin (CCK) yang bertindak untuk mengurangi nafsu makan²⁰. Bahwa Alpha-Humulene tidak sejalan dengan mekanisme antagonis GLP-1 jika tujuannya

adalah untuk meningkatkan nafsu makan. Sebaliknya, senyawa ini bekerja untuk menekan nafsu makan melalui pelepasan GLP-1 dan CCK. Untuk meningkatkan nafsu makan, diperlukan senyawa yang dapat menghambat atau mengurangi aktivitas GLP-1.

Penambatan Senyawa Fitokimia *Achillea millefolium* terhadap *Cholecystokinin Subtype-A*

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa aktif dari daun seribu (*Achillea millefolium*) menunjukkan afinitas terhadap protein Cholecystokinin Subtype-A, yang termasuk dalam golongan terpenoid. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa Terpenoid seperti citronellol, geraniol, dan linalool adalah bahan-bahan yang mungkin berkontribusi terhadap aktivitas biologis yang meningkatkan fosforilasi faktor-kappa B nuklir (NF- κ B), fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K), dan Akt. Selain itu, neurotransmisi NPY dan POMC dapat diatur melalui sinyal PI3K–Akt–NF- κ B. Oleh karena itu, kami berhipotesis bahwa dalam peneliti minyak esensial yang memiliki komponen aktif serupa, setidaknya sebagian, memodulasi aktivitas neuron NPY/AgRP atau CART/POMC melalui jalur pensinyalan AMPK/ACC atau PI3K–Akt–NF- κ B untuk mengatur nafsu makan¹⁴. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan pendekatan molecular docking untuk mengevaluasi interaksi senyawa aktif dari *Achillea millefolium* terhadap reseptor CCK-A (kode: 7F8U). Mekanisme kerja pada Antagonis CCK-A dapat meningkatkan respons orexygenic yang menghambat sinyal kenyang, mempercepat pengosongan lambung, dan memicu rasa lapar lebih cepat setelah makan⁸.

Hasil Utama Kontrol pada Kontrol obat Lintitript menunjukkan energi ikatan bebas ΔG adalah -10,0 kkal/mol (sangat stabil) dengan residu asam amino utama pada ikatan hydrogen (ASN333) ikatan hidrofobik (PHE330, TYR176, ILE329), ikatan van der Waals (ASN98, LEU356, GLY122) dan persentase kemiripan residu 100%. Senyawa aktif terbaik dari daun seribu yaitu Humulena (ΔG): -6,9 kkal/mol) dengan residu PHE330, ASN333, TYR176, Alfa-Humulene (ΔG : -6,9 kkal/mol) dengan residu PHE330, ASN333, TYR176, dan Azulene (ΔG : -6,6 kkal/mol) dengan residu: ILE352, LEU347, ASN333.

Semakin rendah ΔG , semakin stabil interaksi molekul dengan protein target. Meskipun nilai ΔG senyawa aktif lebih tinggi dibandingkan kontrol, senyawa seperti Humulene menunjukkan afinitas yang baik terhadap reseptor CCK-A, membuatnya potensial sebagai agen orexygenic.

Lintitript adalah senyawa non-peptida baru yang telah terbukti memiliki selektivitas 10 kali lipat lebih tinggi terhadap reseptor CCK-A in vitro daripada devazepide. Senyawa ini juga diklaim lebih poten daripada loxiglumide. Senyawa ini telah terbukti menghambat penghambatan pengosongan lambung yang diinduksi CCK pada tikus. Antagonis reseptor CCK-A merupakan agen terapeutik baru dalam pengobatan gastroparesis. Temuan ini menekankan pentingnya CCK sebagai faktor koordinasi dalam mengoptimalkan rasio nutrisi yang dikosongkan ke duodenum terhadap jumlah enzim dan empedu yang disekresikan ²¹.

Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Fitokimia Daun Seribu

Senyawa aktif dari daun seribu (*Achillea millefolium*) yang memenuhi kriteria Lipinski dapat dilihat pada **Tabel 5**, yaitu Alpha-Terpinene, Cis-Dehydromatricaria-ester, Ascaridole, Alpha-Terpineol, 1,8-Cineole, Linoleic-Acid, Ascorbid-Acid, Cuminaldehyde, Alpha-Phellandrene, Camphor, Azulene, Allo-Ocimene, Germacrene-D, Alpha-Thujone, Beta-Thujone, Alpha-Humulene, Alpha-Pinene, Humulene, Succinic-Acid, Limonene, P-Cymene. Karena senyawa tersebut memenuhi kriteria Lipinski, ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki sifat yang larut dalam air dan dapat dengan mudah diserap melalui saluran pencernaan.

Sebuah ligan yang melewati membran sel dalam tubuh harus memenuhi Lipinski's Rule, yaitu memiliki berat molekul maksimal 500 Da, nilai logP tidak lebih dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10²². Kriteria tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilainya merupakan kelipatan angka lima. Hukum Lipinski digunakan untuk menilai sifat fisikokimia ligan, yang berfungsi untuk menentukan apakah suatu ligan bersifat hidrofobik atau hidrofilik dalam proses difusi pasif melalui membran sel.

Prediksi ADMET Senyawa Fitokimia Daun Seribu

Prediksi farmakokinetik ADMET dilakukan untuk memperkirakan aspek keamanan, bioavailabilitas, serta potensi efek toksik atau karsinogenik pada senyawa aktif. Hasil prediksi farmakokinetik untuk senyawa aktif daun seribu dapat dilihat pada **Tabel 6**, yaitu Alpha-Terpinene, Cis-Dehydromatricaria-ester, Ascaridole, Alpha-Terpineol, 1,8-Cineole, Linoleic-Acid, Cuminaldehyde, Alpha-Phellandrene, Camphor, Azulene, Allo-Ocimene, Germacrene-D, Alpha-Thujone, Beta-Thujone, Alpha-Humulene, Alpha-Pinene, Humulene, Limonene, P-Cymene diserap dengan baik di usus, tidak melewati sawar darah-otak, dimetabolisme di hati, diekskresikan melalui ginjal, dan tidak bersifat hepatotoksik. Sementara itu, Succinic-Acid kurang diserap di usus, tidak melewati sawar darah-otak, tidak dimetabolisme di hati, diekskresikan melalui ginjal, dan tidak bersifat hepatotoksik. Ascorbic-Acid juga tidak diserap dengan baik di usus, tidak melewati sawar darah-otak, tidak dimetabolisme di hati, diekskresikan melalui ginjal, dan tidak bersifat hepatotoksik..

Senyawa aktif dianggap memiliki absorpsi yang baik di usus jika nilainya lebih dari 80%, sementara dianggap kurang baik jika nilainya di bawah 80%. Nilai Absorpsi Alpha-Terpinene, Cis-Dehydromatricaria-ester, Ascaridole, Alpha-Terpineol, 1,8-Cineole, Linoleic-Acid, Cuminaldehyde, Alpha-Phellandrene, Camphor, Azulene, Allo-Ocimene, Germacrene-D, Alpha-Thujone, Beta-Thujone, Alpha-Humulene, Alpha-Pinene, Humulene, Limonene, P-Cymene dengan nilai lebih dari 80% menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki absorpsi yang baik. Sebuah senyawa dianggap memiliki Caco2 yang tinggi jika nilai Papp > 8 x 10⁻⁶ cm/s, atau Papp > 0,90 pada situs web pkCSM. Nilai permeabilitas Caco2 digunakan untuk memprediksi penyerapan obat secara oral melalui uji in vitro²³.

Volume Distribusi (VD) adalah volume teoritis di mana dosis total obat didistribusikan secara merata untuk menghasilkan konsentrasi yang serupa dengan yang ada di plasma darah. Semakin tinggi nilai VD, semakin banyak obat yang tersebar dengan konsentrasi seragam, seperti yang ada di plasma darah. Nilai VD yang tinggi menunjukkan bahwa lebih banyak obat

terdistribusi dalam jaringan plasma, yang dapat dipengaruhi oleh kondisi seperti gagal ginjal atau dehidrasi. VDss dianggap rendah jika kurang dari 0,71 L/kg ($\log \text{VDss} < -0,15$) dan tinggi jika lebih dari 2,81 L/kg ($\log \text{VDss} > 0,45$). Berdasarkan hasil prediksi native ligan Lintitript **pada tabel 6**, senyawa aktif seperti 1,8-Cineole, Linoleic-Acid, Azulene, Allo-Ocimene, Germacrene-D, Alpha-Humulene, Alpha-Pinene, Humulene, Succinic-Acid, dan P-Cymene memiliki nilai VDss $> 0,45$, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut diprediksi dapat didistribusikan secara merata untuk menghasilkan konsentrasi yang serupa dengan yang ada pada jaringan²³.

Otak manusia dilindungi dari senyawa asing oleh sawar darah-otak. Kemampuan obat untuk menembus otak menjadi parameter penting yang harus diperhitungkan, baik untuk mengurangi efek samping dan toksisitas, maupun untuk meningkatkan efikasi obat yang farmakologinya beraksi di otak. Permeabilitas darah ke otak diukur secara *in vivo* menggunakan model hewan melalui logBB, yaitu rasio logaritmik konsentrasi obat antara plasma dan otak. Senyawa dengan logBB $> 0,3$ dianggap mudah melewati sawar darah-otak, sementara molekul dengan logBB < -1 sulit didistribusikan ke otak. Kemampuan obat untuk menembus sawar darah-otak (Blood-Brain Barrier / BBB) merupakan indikator penting yang perlu dipertimbangkan untuk mengurangi toksisitas, efek samping, dan untuk meningkatkan efikasi obat yang berfungsi di otak. Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik senyawa aktif pada **tabel 6**, senyawa Alpha-Terpinene, Cis-Dehydromatricaria-ester, Ascaridole, 1,8-Cineole, Alpha-Terpineol, Cuminaldehyde, Alpha-Phellandrene, Camphor, Azulene, Allo-Ocimene, Germacrene-D, Alpha-Thujone, Beta-Thujone, Alpha-Humulene, Alpha-Pinene, Humulene, Limonene, P-Cymene memiliki nilai logBB $> 0,3$, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut diprediksi dapat didistribusikan dengan efektif ke otak²⁴.

Dalam proses farmakokinetik, obat mengalami distribusi terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan metabolisme. Reaksi metabolik terjadi melalui oksidasi yang terutama berlangsung di hati. Enzim ini berfungsi untuk mengoksidasi senyawa asing, termasuk obat, dan membantu proses ekskresi senyawa tersebut. Penghambat enzim ini, seperti jus grapefruit, dapat mempengaruhi

metabolisme obat, sehingga penggunaannya dapat dikontraindikasikan terhadap enzim sitokrom P450²⁵. Oleh karena itu, penting untuk mengevaluasi kemampuan senyawa dalam menghambat sitokrom P450, yang dalam penelitian ini melibatkan isoform sitokrom CYP2D6 dan CYP3A4. Hasil prediksi metabolisme menunjukkan bahwa senyawa aktif dari *Achillea millefolium* tidak mengaktifkan atau menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4. Senyawa ekstrak yang menghambat beberapa sitokrom ini berpotensi menyebabkan interaksi obat, yang dapat mengurangi efektivitas obat. Dalam penelitian ini, proses metabolisme obat dinilai berdasarkan kemampuan inhibisi terhadap beberapa sitokrom, di antaranya CYP2D6 dan CYP3A4, yang berinteraksi dengan banyak obat. Inhibisi pada sitokrom ini dapat mengurangi aktivasi obat yang berinteraksi dengan mereka. Proses ini juga dapat menghambat katalisis sintesis kolesterol. CYP2D6 berperan dalam aktivasi obat-obat seperti antidepresan, antipsikotik, beta-blocker, dan antikonvulsan, sementara CYP3A4 mengaktifkan obat lipofilik dan menghambat senyawa bermuatan positif yang biasanya mengandung unsur nitrogen. Beberapa obat yang diaktivasi oleh CYP3A4 termasuk ergotamin, quinidine, vinblastine, dan colchicine²⁶.

Total clearance mengacu pada kecepatan obat yang dikeluarkan dari tubuh. Sedangkan, Organic Cation Transporter 2 (OCT2) adalah transporter yang ada di ginjal dan memiliki peran penting dalam disposisi serta clearance obat-obatan dan senyawa endogen. Substrat OCT2 juga berpotensi menyebabkan interaksi sampingan jika diberikan bersamaan dengan inhibitor OCT2²⁷. Penelitian ini menunjukkan bahwa dari 21 senyawa aktif, tidak ada yang mempengaruhi substrat OCT2. Berdasarkan Tabel 6, nilai total clearance senyawa *A. millefolium* berkisar antara 0,223 hingga 1,549. Dari nilai-nilai tersebut, dapat diprediksi kecepatan ekskresi senyawa. Semakin tinggi total clearance, semakin cepat obat diekskresikan dan tidak bertahan lama dalam tubuh²⁸.

Toksistas adalah sifat obat yang sulit untuk disaring karena sifatnya yang spesifik terhadap organ tertentu. Toksisitas obat sangat penting untuk diperhatikan, karena obat yang diinginkan sebaiknya memiliki indeks terapeutik tinggi tanpa menyebabkan efek

toksik. Toksisitas pada manusia biasanya terdeteksi secara bertahap selama uji klinis terhadap kandidat obat pada fase praklinis. Hepatotoksisitas adalah manifestasi utama dari toksisitas obat, yang dapat dipengaruhi oleh metabolisme obat itu sendiri. Oleh karena itu, skrining toksisitas dengan menggunakan hepatosit menjadi pendekatan yang penting dalam penemuan dan pengembangan obat²⁹.

Pengobatan penyakit degeneratif akan lebih efektif jika menggunakan obat dengan efek farmakologi yang beragam. Terapi herbal melibatkan senyawa aktif yang bekerja pada berbagai target, yang dikenal dengan sebutan multicomponent target. Interaksi antara kombinasi bahan aktif dapat terjadi secara multicomponent, yang dapat menunjukkan efek antagonis atau sinergis. Interaksi ini mempengaruhi peningkatan atau penurunan bioavailabilitas obat herbal pada target protein serta membantu mengurangi efek samping yang mungkin timbul. Senyawa aktif dari daun seribu (*Achillea millefolium*), seperti Camphor, Azulene, Allo-Ocimene, dan Germacrene-D, diprediksi memiliki bioavailabilitas yang baik jika diberikan secara oral. Namun, penelitian lebih lanjut secara in vivo diperlukan untuk mengevaluasi toksisitas dan kemampuan bioaktivitasnya.. Menurut (Khademi et al., 2019) komponen utama *Achillea millefolium* adalah flavonoid yang dapat memblokir reseptor serotonin, meningkatkan kadar ghrelin, dan memengaruhi nafsu makan.

KESIMPULAN

Berdasarkan Analisa data dan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif daun seribu (*Achillea millefolium*):

1. Senyawa aktif Azulene, Germacrene-D, Alpha-Humulene, Humulene, dan P-Cymene memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan dengan Exedin (9-39) sebagai kontrol obat, namun potensi penghambatan terhadap GLP-1 hampir sama mekanisme kerjanya yaitu alpha-thujone, camphor, cis-dehydromatricaria-ester, dan ascorbic-acid terhadap Exedin (9-39).
2. Senyawa aktif Humulene, Alpha-Humulene, Germacrene-D, Azulene, dan Ascaridole memiliki afinitas yang kurang kuat

dibandingkan dengan Lintitript sebagai kontrol obat namun potensi penghambatan terhadap CCK-A yang berpotensi hampir sama mekanisme kerja nya yaitu alpha-humulene, linoleic-acid, P-cymene, 1,8-cineole, limonene, alpha-terpinane terhaap Lintitript.

3. Senyawa aktif Alpha-Terpinane, Ascaridole dan Humulene berdasarkan sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dapat bekerja dengan baik pada lumen usus melalui rute oral dan tidak bersifat toksis.

SARAN

Peneliti menyarankan agar mekanisme senyawa aktif sebagai orexigenic melalui penghambatan GLP-1 dan CCK-A dapat diteruskan dengan penelitian laboratorium secara in vivo, karena penelitian in silico hanya terbatas pada skrining dan prediksi senyawa aktif tanpa pembuktian pada hewan percobaan. Dan bisa dilakukan penelitian menggunakan isolate senyawa aktif yang spesifik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Allah SWT, orangtua, segenap dosen pembimbing dan penguji, tim pohon penelitian, dan segenap pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.