

POTENSI SENYAWA AKTIF BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) TERHADAP PROTEIN GHSR-1a DAN PROGESTERONE RECEPTOR SEBAGAI EFEK APPETITE STIMULANT : STUDI IN SILICO

Ghina Nur Azizah¹, Ranga Pragasta SS², Yeni Amalia¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan : *Anorexia nervosa* merupakan salah satu gangguan makan yang dapat membahayakan pada masa remaja. Terapi *anorexia nervosa* saat ini belum mendapatkan hasil yang signifikan karena modulasi nafsu makan pada penderita sangat tergantung pada kondisi psikiatri sehingga diperlukan adanya suplementasi untuk meningkatkan nafsu makan. Biji klabet memiliki senyawa aktif yang diprediksi memiliki potensi sebagai *appetite stimulant*. Namun, penelitian senyawa biji klabet melalui protein GHSR-a dan *progesterone receptor* belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa aktif biji klabet terhadap protein GHSR-1a dan *progesterone receptor* sebagai *appetite stimulant*.

Metode : Penambatan molekuler dalam studi in silico digunakan untuk menentukan nilai ΔG dan % kemiripan residu asam amino GHSR-1a (Kode: 7NA8) dan reseptor Progesteron (Kode: 1E3K) dengan kontrol, ibutamoren dan metribolon, dan bahan aktif yang ditemukan dalam biji kucai. Dengan menggunakan situs web pkCSM, kami dapat mengantisipasi sifat fisikokimia dan ADMET bahan kimia aktif. Kontrol dianalisis secara deskriptif dalam penelitian ini.

Hasil dan Pembahasan : Vitexin (ΔG -9,1 kkal/mol; asam amino 58,3%), Quercitrin (ΔG -8,9 kkal/mol; asam amino 62,5%), dan Campesterol (ΔG -8,6 kkal/mol; asam amino 66,7%) memiliki afinitas paling tinggi melalui GHSR-1a. Sementara itu, caryophyllene (ΔG -7,8 kkal/mol; asam amino 68,4%), genistein (ΔG -6,7 kkal/mol; asam amino 78,9%), dan gentianine (ΔG -6,2 kkal/mol; asam amino 73,3%) memiliki afinitas paling tinggi melalui *progesterone receptor*. Hasil prediksi fisikokimia yang memenuhi aturan lipinski dan farmakokinetik luteolin dan caryophyllene memiliki nilai absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) paling baik dan tidak bersifat hepatotoksik.

Kesimpulan : Senyawa aktif yang memiliki karakteristik farmakokinetik dan fisikokimia paling baik serta memiliki potensi paling tinggi melalui GHSR-1a yaitu vitexin dan quercitrin. Sementara itu, caryophyllene dan genistein memiliki potensi paling tinggi melalui *progesterone receptor*.

Kata Kunci : *Appetite stimulant; Trigonella foenum-graecum; GHSR-1a; Progesterone receptor; In silico*

*Korespondensi: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

+62-341-57892 dr.yeniamalia@gmail.com

POTENTIAL ACTIVE COMPOUNDS OF FENUGREEK (*Trigonella foenum-graecum*) ON GHSR-1a PROTEIN AND PROGESTERONE RECEPTOR AS APPETITE STIMULANT EFFECT : IN SILICO STUDY

Ghina Nur Azizah¹, Ranga Pragasta SS², Yeni Amalia¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Background : *Anorexia nervosa* is an eating disorder that can be harmful in adolescence. Current *anorexia nervosa* therapy has not yet obtained significant results because appetite modulation in patients is highly dependent on psychiatric conditions so that supplementation is needed to increase appetite. Fenugreek seeds have active compounds that are predicted to have potential as *appetite stimulants*. However, research on the compound through GHSR-1a and *progesterone receptor* proteins is not yet known. This study aims to determine the affinity of active compounds of fenugreek seeds to GHSR-1a and *progesterone receptor* proteins as *appetite stimulant*.

Methods : Molecular tethering in in silico studies was used to determine the ΔG values and % similarity of amino acid residues of GHSR-1a (Code: 7NA8) and Progesterone receptor (Code: 1E3K) with controls, ibutamoren and metribolone, and active ingredients found in chive seeds. Using the pkCSM website, we were able to anticipate the physicochemical and ADMET properties of the active chemicals. Controls were analysed descriptively in this study.

Results : Vitexin (ΔG -9.1 kkal/mol; amino acids 58.3%), Quercitrin (ΔG -8.9 kkal/mol; amino acids 62.5%), and Campesterol (ΔG -8.6 kkal/mol; amino acids 66.7%) had the highest affinity through GHSR-1a. Meanwhile, caryophyllene (ΔG -7.8 kkal/mol; amino acids 68.4%), genistein (ΔG -6.7 kkal/mol; amino acids 78.9%), and gentianine (ΔG -6.2 kkal/mol; amino acids 73.3%) had the highest affinity through *progesterone receptor*. Physicochemical prediction results that fulfill Lipinski's rule and pharmacokinetics of luteolin and caryophyllene have the best absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) values and are not hepatotoxic.

Conclusion : The active compounds that have the best pharmacokinetic and physicochemical characteristics as well as the highest potency through GHSR-1a are vitexin and quercitrin. Meanwhile, caryophyllene and genistein have the highest potency through *progesterone receptor*.

Keywords : *Appetite stimulant; Trigonella foenum-graecum; GHSR-1a; Progesterone receptor; In silico*

*Korespondensi: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

+62-341-57892 dr.yeniamalia@gmail.com

PENDAHULUAN

Institute for Health Metrics and Evaluation melaporkan bahwa 41.605 orang di Jawa Timur menderita gangguan makan¹. Ada berbagai variabel, termasuk yang terkait dengan budaya, psikologi, dinamika keluarga, dan biologi, yang dapat berkontribusi pada perkembangan gangguan makan pada remaja². Konsekuensi dari semua bentuk gangguan makan sangat serius, termasuk namun tidak terbatas pada: gangguan kekebalan tubuh akibat kelaparan, masalah perut, penyakit jantung koroner, kerusakan hati, dan yang paling tragis, kematian.³

Anorexia nervosa terjadi karena adanya perubahan fungsi dan struktur otak, terdapat defisit neurotransmitter dopamine, serotonin, aktivasi diferensial sistem kortikolimbik, dan berkurangnya aktivitas di antara sirkuit frontostriatal. Selain itu juga dapat terjadi pada pasien yang memiliki gangguan kejiwaan komorbid seperti gangguan depresi mayor dan gangguan kecemasan umum⁴.

Kekurangan berat badan atau *Underweight* sangat terlihat dan telah lama dianggap sebagai ciri khas anoreksia nervosa⁵. Perubahan umum pada elektrolit, parameter hematologi, dan enzim yang memburuk terjadi seiring dengan tingkat kekurangan berat badan, hal ini mengindikasikan peningkatan risiko kesehatan secara signifikan⁶.

Salah satu komponen dari masalah gangguan makan pada remaja adalah penurunan nafsu makan. Jika tidak diobati, kurangnya rasa lapar dapat berdampak negatif pada kesehatan secara keseluruhan dan membuat penyakit menjadi lebih parah. Akibatnya, tubuh mungkin tidak mendapatkan nutrisi yang dibutuhkan untuk membangun sistem kekebalan tubuh⁷.

Penelitian menunjukkan bahwa *Growth Hormone Receptor-1a* dan *progesterone receptor* memiliki peran penting dalam meregulasi nafsu makan. GHSR-1a adalah target terapi yang menjanjikan untuk berbagai kondisi berbasis metabolik, terkait usia, dan sistem saraf pusat⁸. *Progesterone* mengatur berbagai fungsi dalam tubuh yang tidak hanya terkait dengan reproduksi atau ovulasi. Telah diketahui bahwa pada masa kehamilan, proses regulasi yang paling penting adalah peningkatan nafsu makan dan asupan makanan⁹.

Peneliti menggunakan tanaman biji klabet yang diduga berpotensi meningkatkan nafsu makan. Biji klabet mengandung alkaloid trigonellin, kolin, trimetilamina, neuron dan betaine. Alkaloid trimetilamina, neurin, dan betaine menangani peningkatan nafsu makan dengan bekerja pada sistem saraf¹⁰.

In silico menjadi penelitian tahap awal atau eksplorasi dalam pencarian obat baru (*drug discovery*). Metode *In silico* memiliki keuntungan yaitu lebih murah, tidak menggunakan bahan kimia, dan waktu yang dibutuhkan lebih singkat. Hal ini memungkinkan untuk memperkirakan toksisitas senyawa menggunakan pendekatan *in silico*, yang dapat mengurangi penggunaan hewan dalam eksperimen¹¹.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan metode komputasi (*in silico*). Penelitian *in silico* dilakukan berbasis teknologi informasi (*molecular docking*) melalui penambatan senyawa aktif yang terdapat dalam biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap protein target, yaitu GHSR-1a dan *Progesterone receptor*. Diperkuat oleh data profil fisikokimia, prediksi farmakokinetik, serta prediksi toksisitas. Penelitian ini dilakukan dari November-Desember 2024 di Universitas Islam Malang.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan “Laptop dengan spesifikasi prosesor 12th Gen Intel(R) Core(TM) i3-1215U 1.20 GHz, 16GB RAM, sistem operasi Windows 11 Pro x 64, Software PyRx, Software Biovia Discovery Studio Visualizer, Web Dr. Duke’s Phytochemical and Ethnobotanical Databases yang dapat diakses melalui web (<https://phytochem.nal.usda.gov/>), Web PubChem diakses melalui (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web Protein Data Bank diakses melalui (<https://www.rcsb.org/>), Web pkCSM online tool diakses melalui (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsmprediction/>), Struktur 3D dan SMILES senyawa aktif biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) yang diunduh melalui web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Struktur 3D protein target GHSR-1a (kode: 7NA8) dan *Progesterone receptor* (kode: 1E3K) yang sudah berikatan dengan native ligan diunduh dari web Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).”

Penentuan Senyawa Aktif

Senyawa aktif pada biji klabet didapatkan melalui studi literatur dari jurnal dan web “Dr. Duke’s Phytochemical and Ethnobotanical Databases”. Tulis nama latin tanaman *Trigonella foenum-graecum* pada kolom “enter terms” dan pilih sebagai *plant* dengan ikon “P”. Kemudian filter dan pilih “seed” dan “exclude ubiquitous chemicals” pada “part filter”. Senyawa aktif biji klabet pada website terdapat 95 senyawa,

selanjutnya unduh dengan format excel atau pdf. Senyawa aktif yang akan diuji dicari SMILES dan struktur 3D diunduh dalam format sdf pada web PubChem.

Skrining Senyawa Aktif berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas

Kami melihat penilaian toksisitas, profil fisikokimia, dan profil farmakokinetik zat aktif untuk memilih mana yang akan diuji. Dengan memasukkan SMILES dari setiap bahan kimia yang diambil dari PubChem ke dalam area alat online pkCSM, prediksi ini dilakukan. “*provide a SMILES String*”. Lalu pilih “ADMET” pada bagian “*Prediction Type*”. Hasil prediksi profil fisikokimia mempunyai parameter berdasarkan kriteria Lipinski, sedangkan prediksi farmakokinetik dan toksisitas menggunakan indikator ADMET.

Penentuan Protein Target

Protein target yang digunakan adalah GHSR-1a dengan kode 7NA8 yang telah berikatan dengan *native* ligan ibutamoren dan *Progesterone receptor* dengan kode 1E3K yang telah berikatan dengan *native* ligan *metribolone*. Situs Protein Data Bank digunakan untuk mendapatkan protein target reseptor GHSR-1a dan Progesteron dalam format pdb, masing-masing dengan kode 7NA8 dan 1E3K.

Preparasi Protein Target dan Native Ligand

Protein target yang telah diunduh dalam bentuk 3D dengan format pdb kemudian dilakukan preparasi menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer. Preparasi protein target dilakukan untuk memisahkan *native* ligan yang menempel pada protein target. Sedangkan untuk mendapatkan *native* ligan, dilakukan pemisahan protein target dan ligan yang tidak digunakan. Selanjutnya, dilakukan penghapusan molekul air dan penambahan atom hidrogen polar. Protein target dan *native* ligan yang telah dipreparasi disimpan dalam format pdb.

Preparasi Ligan Uji

Bahan kimia yang aktif, seperti ligan uji, yang diimpor ke alat Biovia Discovery Studio Visualiser dari PubChem dalam format 3D sdf dan kemudian dikonversi ke format pdb.

Docking Protein Target-Ligan Uji

Proses *docking* pada penelitian ini dilakukan menggunakan *software* PyRx dengan format protein target dan ligan uji dalam bentuk pdb. File protein target yang sudah dipreparasi dimasukkan pada aplikasi PyRx, klik kanan pada file protein target dan pilih “*AutoDock*” kemudian pilih “*Make Macromolecule*”. Masukkan ligan uji atau senyawa yang digunakan dengan memilih

“*new label*”, klik kanan pada file ligan uji kemudian pilih “*Minimize All*” dan “*Convert All to Autodock Ligan (pdbqt)*”. Selanjutnya, pilih “*vina wizard*” dan pilih “*start*”.

Protein target dan ligan uji dipilih dengan menekan tombol “*ctrl*”, kemudian pilih “*forward*” di bagian kanan bawah. Pilih “*maximize*” untuk mengatur dimensi ordinat x, y, z atau diatur sesuai yang diinginkan dan pilih “*forward*”, setelah itu tunggu hingga proses selesai dan dilakukan pencarian ikatan afinitas. Hasil yang memiliki nilai afinitas paling rendah serta RMSD *lower bound* dan *upper bound* yang bernilai nol diunduh dalam format pdb.

Validasi Hail Docking

Proses validasi menggunakan *native* ligan dari protein target, protein tersebut dilakukan proses preparasi protein yang kemudian dilakukan pengulangan *docking (re-docking)*. *Re-docking* merupakan proses pelepasan molekul ligan dari model reseptor yang kemudian dilakukan penambatan kembali. Proses validasi tersebut bergantung pada nilai RMSD yang menunjukkan pergeseran penambatan sebelum dan setelah dilakukan *docking*, jika hasil yang diperoleh $< 2\text{\AA}$ maka hasil tersebut dapat dinyatakan valid¹². Dalam proses validasi ini juga dilakukan perbandingan overlay antara *native* ligan sebelum dan setelah *docking*.

Visualisasi Hasil Docking

Proses visualisasi dilakukan menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer. Masukkan file protein target yang sudah dipreparasi kemudian tambahkan file hasil penambatan dengan memilih “*insert from*”. Pilih “*Non Bound Interaction*”, pilih semua kotak pada opsi “*Favorable*” dan “*Intermolecular*” pada opsi “*Molecular Space*”, setelah itu tekan “*ok*”. Selanjutnya, pilih “*Show 2D Program*” untuk menampilkan interaksi kimia dan residu asam amino yang dihasilkan.

Analisa Profil Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas

Kuantifikasi donor dan akseptor ikatan hidrogen, berat molekul, dan nilai logP adalah beberapa indikator yang digunakan dalam pemeriksaan fisikokimia. Jika suatu bahan kimia memenuhi kriteria berikut dalam aturan penemuan obat: berat molekul kurang dari 500 Da atau g/mol, nilai logP kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, maka bahan kimia tersebut dianggap tertelan secara oral¹³. Prediksi farmakokinetik (ADMET) dievaluasi berdasarkan parameter absorpsi (*intestinal absorption dan Caco2 permeability*), distribusi (*Volume*

Distribution Steady State, BBB permeability), metabolisme (enzim sitokrom P450 4 atau CYP2D6/CYP3A4 *inhibitor*), ekskresi (*Total Clearance*) dan toksisitas (*hepatotoxicity*)¹⁴.

Analisa Hasil Docking

Ibutamoren dan metribolon digunakan sebagai obat kontrol positif. Hasil penambahan ligan senyawa aktif dari biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) ke protein target GHSR-1a (kode: 7NA8) dan reseptor progesteron (kode: 1E3K) dibandingkan dengan menggunakan parameter energi ikat bebas (ΔG) dan residu asam amino. Stabilitas docking juga dipengaruhi oleh energi pengikatan bebas. Kekuatan ikatan sebanding dengan nilai negatif dari energi bebas ikatan, yang menunjukkan bahwa ligan dan protein target sangat stabil satu sama lain¹⁵. Interaksi antara ligan uji dan ligan asli atau pembanding, yang melibatkan residu asam amino, dianggap memiliki aktivitas biologis potensial yang sama dengan ligan asli atau pembanding¹⁶.

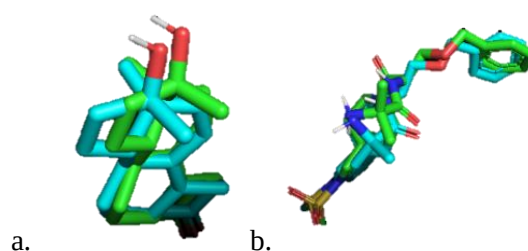
Hasil Validitas Metode *Molecular docking*

Gambar 1 menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,093Å, yang dicapai dengan meredocking protein dengan ligan alami Ibutamoren. Gambar 2 menunjukkan bahwa hasil redocking ligan alami Metribolon menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,211 Å. Protein 7NA8 dan 1E3K dapat dianggap asli jika hasil yang diperoleh memiliki nilai RMSD kurang dari 2Å.¹².

Tabel 1 Hasil Validasi

<i>Native Ligand</i>	Nilai RMSD
Ibutamoren	1,093Å
Metribolone	0,211 Å

Keterangan: Data hasil validasi metode menggunakan *software pymol native ligand* sebelum dan sesudah *docking*.



Gambar 1 validasi *native ligand*

Keterangan: a. Ibutamoren; b. Metribolone. Visualisasi *native ligand* sebelum *docking* (hijau) dan setelah *docking* (biru).

HASIL PENELITIAN

Tabel 2 Hasil *Docking* Senyawa Aktif Biji Klabet Terhadap Protein GHSR-1a

Senyawa aktif (Ligan)	Nilai energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan residu asam amino (%)
Ibutamoren (Native ligand)	-11.0	Van Der Waals: Leu-210, Leu-181, Ile-178, Pro-200, Ser-301, Gln-302, Leu-306, Leu-103, Phe-309, Asn-305, Phe-119, Ser-123, Phe-279, Glu-124, Phe-312, Ser-217, Met-213 Conventional Hydrogen Bond: Gln-120, Arg-102, Arg-283, Asp-99 Carbon Hydrogen Bond: Gln-120 Pi-Cation: Arg-283, Arg-102 Pi-Pi Stacked: Phe-286 Pi-Alkyl: Val-214	100%
Vitexin	-9.1	Van Der Waals: Phe-290, Arg-199, Pro-200 , Cys-198, Met-213 , Leu-210 , Val-214 , Leu-181 , Ile-178 , Arg-283 , Gln-120 , Phe-279 , Phe-309 Conventional Hydrogen Bond: Glu-197, Glu-124 , Asn-305 , Ser-308 Pi-Cation: Arg-102 Pi-Pi Stacked: Phe-286	58,3%
Quercitrin	-8.9	Van Der Waals: Gln-302 , Asn-305 , Leu-306 , Leu-103 , Phe-119 , Phe-309 , Asp-99 , Ser-123 , Phe-279 , Arg-283 , Phe-3112, Tyr-313, Leu-181 , Pro-200 , Val-182, Arg-199, Cys-198 Unfavorable Donor-Donor: Gln-120 Pi-Cation: Arg-102 Pi-Pi T-Shaped: Phe-286	62,5%
Campesterol	-8.6	Van Der Waals: Ser-217 , Glu-124 , Gln-120 , Pro-200 , Leu-181 , Ile-178 , Arg-102 , Leu-306 , Leu-103 , Asn-305 , Met-213 , Leu-210 , Ser-287, Val-214 Alkyl: Arg-283 Pi-Alkyl: Phe-309 , Phe-286	66.7%
Luteolin	-8.4	Van Der Waals: Leu-181 , Ile-178 , Phe-119 , Phe-309 , Phe-279 , Phe-286 , Val-214 , Ser-287, Leu-210 , Met-213 Conventional Hydrogen Bond: Gln-120 , Asp-99 , Asn-305 , Ser-308 Pi-Cation: Glu-124 Pi-Anion: Arg-283	58,3%
Genistein	-8.0	Van Der Waals: Phe-312 , Phe-309 , Gln-120 , Pro-200 , Glu-197, Arg-199, Phe-290, Gln-302 , Ser-301 , Arg-283 , Asn-305 , Phe-279 Conventional Hydrogen Bond: Ser-308 Pi-Cation : Arg-102 Pi-Pi Stacked: Phe-286	45,8%
Caryophyllene	-7.2	Van Der Waals: Asn-305 , Phe-309 , Asp-99 , Phe-279 , Gln-120 , Phe-312 , Thr-127, Glu-124 , Ser-123 , Arg-283 , Phe-286	41,7%

Beta Caryophyllene	-7.2	Van Der Waals: Asp-99, Phe-312, Phe-309 , Ser-308, Asn-305 , Phe286, Arg-283, Ser-123, Gln-120 Pi-Alkyl: Phe-279	33,3%
Gentianine	-6.3	Van der waals: ser-308, Phe-286, Arg-283, Asn-305 Conventional hydrogen bond: Arg-102 Alkyl: Phe-279, Phe-312 Pi-alkyl: Phe-309, Leu-103	33,3%
Coumarin	-6.1	Van Der Waals: Asp-99, Phe-309 , Ser-308, Asn-305, Phe-286, Glu-124, Ser-123 Conventional Hydrogen Bond: Arg-283 Pi-Pi T-Shaped: Phe-312, Phe-279	37,5%
Linoleic Acid	-5.9	Van Der Waals: Ser-123, Glu-124, Gln-120, Phe-279, Asp-99, Asn-305, Phe-286, Leu-103, Leu-306 Conventional Hydrogen Bond: Arg-102, Gln-302 Alkyl: Phe-309, Phe-312 Pi-Alkyl: Arg-283	58,3%
Oleamide	-5.9	Van Der Waals: Leu-306, Leu-103, Arg-102, Ser-123, Ile-178, Asn-305, Ser-308, Asp-99 Conventional Hydrogen Bond: Glu-124, Gln-120 Alkyl: Arg-283 Pi-Alkyl: Phe-309, Ohe-286, Phe-279, Phe-312	54,2%
Neryl Acetate	-5.8	Van Der Waals: Gln-302, Asn-305, Phe-309 , Ser-308, Arg-283 Conventional Hydrogen Bond: Arg-102 Carbon Hydrogen Bond: Ser-301 Pi-Sigma: Phe-286 Pi-Alkyl: Phe-279	33,3%
Oleic Acid	-5.5	Van Der Waals: Arg-102, Leu-103, Asn-305, Phe-309, Asp-99 , Ser-308, Val-182, Ile-178, Ser-123, Glu-124 Conventional Hydrogen Bond: Arg-283, Gln-120 Alkyl: Phe-279, Phe-286 Pi-Alkyl: Phe-312	54,2%
Beta-Pinene	-5.5	Van Der Waals: Asn-305, Leu-103, Arg-283, Phe-312, Asp-99, Phe-309 , Ser-308 Pi-Alkyl: Phe-279	29,2%
Hexadecane	-4.9	Van Der Waals: Leu-306, Arg-102, Asn-305, Asp-99 , Ser-308, Phe-312 Alkyl: Leu-103, Phe-309, Phe-286 Pi-Alkyl: Arg-283, Phe-279	41,7%
Nicotinamide	-4.9	Van der waals: Arg-102, Phe-279, Phe-312 Conventional hydrogen bond: Asp-99, Asn-305, ser-308 Alkyl: Phe-309 Pi-alkyl: Leu-103	29,2%
Trigonelline	-4.9	Van Der Waals: Phe-309, Asp-99, Phe-312, Glu-124, Phe-286 Conventional Hydrogen Bond: Ser-123, Arg-283 Pi-Alkyl: Phe-279	33,3%
Nicotinic-Acid	-4.8	Van der waals: Asp-99, Arg-283, Asn-305 Conventional hydrogen bond: ser-308 Pi-alkyl: Phe-312, Phe-279	20,8%
2,5-Dimethylpyrazine	-4.5	Van der waals: Leu-103 , ser-308 Conventional hydrogen bond: Asn-305, Asp-99 Pi-pi T-shaped: Phe-309 Pi-alkyl: Phe-279, Phe-312	25%
2-Methyl-Pyrazine	-3.9	Van der waals: ser-308 Conventional hydrogen bond: Asp-99, Asn-305 Pi-pi T-shaped: Phe-309 Pi-alkyl: Phe-312, Phe-279	20,8%
Betaine	-3.6	Van Der Waals: Ser-217, Met-213, Val-214, Leu-210, Pro-200, Ile-178, Phe-286, Leu-181 Attractive Charge: Glu-124 Conventional Hydrogen: Arg-283	41,7%
Neurine	-2.8	Van Der Waals: Ser-308, Phe-309, Phe-279, Phe-312, Arg-283 Attractive Charge: Asp-99 Carbon Hydrogen Bond: Asn-305	25%
Trimethylamine	-2.1	Van Der Waals: Phe-279, Phe-119, Gln-120, Glu-124, Arg-283, Ser-123	25%

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap protein 7NA8. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (Ibutamoren).

Tabel 3 Hasil Docking Senyawa Aktif Biji Klabet Terhadap Protein Progesterone receptor

"Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
------------------------	--------------------------------------	-------------------	---

Metribolone (Native Ligand)	-10.5	Van Der Waals: Phe-905, Tyr-890, Leu-797, Met-801, Leu-887, Val-760, Phe-778, Leu-763, Leu-721, Gly-722, Leu-718, Asn-719, Trp-755, Met-756, Leu-715 Alkyl: Cys-891, Met-759 Conventional Hydrogen Bond: Gln-725, Arg-766	100%
Caryophyllene	-7.8	Van Der Waals: Phe-905, Tyr-890 , Phe-794, Leu-797, Met-801, Leu-887, Phe-778, Met-756, Met-759, Gly-722 , Met-909, Asn-719, Leu-715, Cys-891 Alkyl: Leu-718	68,4%
Beta Caryophyllene	-7.7	Van Der Waals: Leu-715, Met-801, Tyr-890, Leu-797 , Phe-794, Phe-778, Leu-718, Met-759, Leu-721 , Met-909, Trp-755 Alkyl: Met-756, Cys-891, Leu-887	63,2%
Genistein	-6.7	Van Der Waals: Phe-905, Thr-894, Asn-719, Gly-722, Leu-721, Val-760, Leu-887, Met-801 , Met-909, Tyr-890 Conventional Hydrogen Bond: Gln-725 Carbon Hydrogen Bond: Leu-718 Unfavorable Donor-Donor: Arg-766 Pi-Sigma: Met-759 Pi-Sulfur: Met-756 Pi-Pi T-Shaped: Phe-778 Pi-Alkyl: Leu-763	78,9%
Coumarin	-6.3	Van Der Waals: Leu-721, Gln-725, Arg-766, Leu-763, Val-760, Met-801, Leu-887, Leu-797 Pi-Sulfur: Met-759 Pi-Pi T-Shaped: Phe-778 Pi-Alkyl: Leu-718	57,9%
Gentianine	-6.2	Van Der Waals: Gly-722, Leu-721, Leu-715 , Phe-794, Tyr-890, Leu-797, Cys-891 Conventional Hydrogen Bond: Leu-718 Alkyl: Leu-763, Val-760, Phe-778, Met-801 Pi-Alkyl: Leu-887, Met-759, Met-756	73,7%
Oleic Acid	-6.1	Van Der Waals: Arg-766, Gln-725, Leu-763, Gly-722, Phe-905, Val-760 , Phe-794, Met-756, Trp-755 , Met-909 Conventional Hydrogen Bond: Asn-719, Cys-891 Alkyl: Met-759, Phe-778, Leu-721, Leu-797 Pi-Alkyl: Met-801, Leu-887, Leu-718, Leu-715, Tyr-890	100%
Neryl Acetate	-6.1	Van Der Waals: Leu-887, Tyr-890, Leu-715, Asn-719, Gly-722 , Met-909, Trp-755, Val-760, Arg-766, Gln-725, Met-801 , Phe-794, Leu-797, Leu-887 Pi-Alkyl: Met-759, Phe-778, Leu-763 Alkyl: Leu-718	84,2%
Oleamide	-6.0	Van Der Waals: Leu-721, Tyr-890, Leu-763, Val-760 , Phe-794, Met-756, Gly-722, Asn-719 , Met-909, Trp-755 Conventional Hydrogen Bond: Arg-766, Gln-725, Met-759 Alkyl: Phe-778, Leu-718, Leu-887 Pi-Alkyl: Leu-797, Leu-715, Met-801, Cys-891	94,8%
Beta-Pinene	-5.9	Van Der Waals: Phe-778, Leu-797 , Phe-794, Tyr-890, Cys-891, Leu-887, Met-756, Leu-715 Alkyl: Met-801, Leu-718	47,4%
Hexadecane	-5.6	Van Der Waals: Phe-794, Leu-797, Leu-887, Met-801, Asn-719 , Met-909, Met-756, Trp-755, Val-760, Leu-721, Gln-725, Arg-766 Alkyl: Leu-718, Leu-715, Leu-763 Pi-Alkyl: Tyr-89, Cys-891, Phe-778, Met-759	84,2%
Linoleic Acid	-5.6	Van Der Waals: Leu-721, Gln-725, Gly-722, Asn-719, Arg-766, Trp-755 Alkyl: Val-760, Leu-763, Met-756, Phe-778, Met-759, Met-801, Leu-887 Pi-Alkyl: Phe-794, Leu-715, Met-909, Cys-891, Leu-797, Leu-718, Tyr-890	94,5%
Nicotinic-Acid	-5.5	Van Der Waals: Leu-887, Leu-718, Leu-721 Conventional Hydrogen Bond: Gln-725, Arg-766 Alkyl: Phe-778, Met-801, Leu-763 Pi-Alkyl: Met-759, Val 760	47,4%
Nicotinamide	-5.1	Van Der Waals: Val-760, Leu-763, Arg-766, Leu-721, Asn-719, Gly-722 Conventional Hydrogen Bond: Leu-718, Met-759, Gln-725 Alkyl: Leu-718 Pi-Alkyl: Phe-778	57,9%
Trigonelline	-4.5	Van Der Waals: Leu-887, Val-760, Leu-721, Leu-718 Conventional Hydrogen Bond: Gln-725, Phe-778, Arg-766 Alkyl: Met-759 Pi-Alkyl: Leu-763, Met-801	52,7%
2,5-Dimethylpyrazine	-4.4	Van Der Waals: Leu-718, Leu-721, Gln-725, Arg-766, Val-760 Conventional Hydrogen Bond: Met-759 Pi-Pi T-Shaped: Phe-778 Alkyl: Met-756, Leu-887, Met-801	57,9%

2-Methyl-Pyrazine	-4.1	Pi-Alkyl: Leu-763	52,7%
		Van Der Waals: Gly-722, Leu-721, Gln-725, Arg-766	
		Carbon Hydrogen Bond: Met-759	
		Pi-Sulfur: Met-801	
		Pi-Pi T-Shaped: Phe-778	
Betaine	-3.3	Alkyl: Leu-718, Leu-763	44,4%
		Pi-Alkyl: Val-760	
		Van Der Waals: Met-756, Cys-891, Tyr-890, Leu-797, Phe-794, Leu-715, Met-909, Gly-722	
		Conventional Hydrogen Bond: Leu-718, Asn-719	
		Van Der Waals: Phe-794, Tyr-890, Cys-891, Met-756, Met-909, Leu-718, Leu-797, Leu-715	
Neurine	-2.9	Carbon Hydrogen Bond: Asn-719	36,8%
		Van Der Waals: Val-760, Met-759, Leu-763, Phe-778, Arg-766, Leu-721, Leu-718	
		Carbon Hydrogen Bond: Gln-725	
		Vann Der Waals: Leu-763, Arg-766, Phe-788, Arg-724, Glu-723, Asn-719, Tyr-890, Phe-905, Met-909, Trp-755, Phe-794	
		Unfavorable Bump: Gln-725, Gly-722, Met-801, Leu-797	
Trimethylamine	-2.2	Conventional Hydrogen Bond: Met-759, Cys-891	36,8%
		Carbon Hydrogen Bond: Leu-715	
		Pi-Sulfur: Met-756	
		Pi-Alkyl: Leu-887, Leu-718, Leu-721	
		Van Der Waals: Phe-778, Arg-766, Leu-763, Phe-794, Leu-797, Tyr-890, Leu-887, Val-760, Met-756, Thr-894, Phe-905, Met-909, Asn-719	
Vitexin	24.4	Unfavorable Bump: Gly-722, Met-759	89,5%
		Conventional Hydrogen Bond: Gln-725, Leu-721	
		Pi-Sulfur: Met-801	
		Alkyl: Leu-718	
		Pi-Alkyl: Leu-721, Met-759	
Quercitrin	46.3	Van Der Waals: Cys-891, Phe-794, Leu-887, Met-801, Gln-725, Arg-724, Leu-726, Glu-723, Asn-719, Leu-715, Met-756	94,8%
		Unfavorable Bump: Leu-797, Phe-778, Gly-722, Met-759	
		Unconventional Hydrogen Bond: Leu-721	
		Alkyl: Tyr-890, Leu-718, Trp-755	
		Pi-Alkyl: Met-909	
Campesterol	62.9	Van Der Waals: Tyr-890, Leu-797, Leu-887, Met-756, Trp-755, Val-760, Leu-758, Gln-725, Arg-766, Leu-763, Phe-778, Leu-721, Leu-718, Met-909, Phe-905, Leu-715, Thr-894	78,9%
		Unfavorable Bump: Met-759, Asn-719	
		Pi-Sulfur: Met-759	
		Pi-Alkyl: Cys-891	
Luteolin	80.8		94,8%

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap protein 1E3K. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (Metribolone)

Tabel 4 Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Biji Klabet

Nama senyawa	CID	Rumus Molekul	Berat Molekul	Log P	HBD	HBA	Lipinski rule
Gentianine	354616	C ₁₀ H ₉ NO ₂	175.18 g/mol	1.65	0	3	Memenuhi
Hexadecane	11006	C ₁₆ H ₃₄	226.44 g/mol	4.67	0	0	Memenuhi
Nicotinamide	936	C ₆ H ₆ N ₂ O	122.12 g/mol	0.70	1	2	Memenuhi
2-Methyl-Pyrazine	7976	C ₅ H ₆ N ₂	94.11 g/mol	1.17	0	2	Memenuhi
Genistein	5280961	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24 g/mol	1.91	3	5	Memenuhi
Trigonelline	5570	C ₇ H ₇ NO ₂	137.14 g/mol	-3.11	0	2	Memenuhi
Vitexin	5280441	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	432.38 g/mol	1.63	7	10	Memenuhi
Campesterol	173183	C ₂₈ H ₄₈ O	400.68 g/mol	4.97	1	1	Memenuhi
Linoleic Acid	5280450	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	280.45 g/mol	5.88	1	2	Tidak memenuhi
Nicotinic-Acid	938	C ₆ H ₅ NO ₂	123.11 g/mol	0.86	1	3	Memenuhi
Luteolin	5280445	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24 g/mol	1.86	4	6	Memenuhi
Coumarin	323	C ₉ H ₆ O ₂	146.14 g/mol	1.75	0	2	Memenuhi
Oleic Acid	445639	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282.46 g/mol	4.01	1	2	Memenuhi
Caryophyllene	5281515	C ₁₅ H ₂₄	204.35 g/mol	3.25	0	0	Memenuhi
Neryl Acetate	1549025	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	196.29 g/mol	2.83	0	2	Memenuhi
Beta-Pinene	14896	C ₁₀ H ₁₆	136.23 g/mol	2.59	0	0	Memenuhi
Beta Caryophyllene	20831623	C ₁₅ H ₂₄	204.35 g/mol	3.24	0	0	Memenuhi
2,5-Dimethylpyrazine	31252	C ₆ H ₈ N ₂	108.14 g/mol	1.57	0	2	Memenuhi
Quercitrin	5280459	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.38 g/mol	1.60	7	11	Tidak memenuhi
Trimethylamine	1146	C ₃ H ₉ N	59.11 g/mol	1.56	0	1	Memenuhi
Betaine	247	C ₅ H ₁₁ NO ₂	117.15 g/mol	-2.19	0	2	Memenuhi
Oleamide	5283387	C ₁₈ H ₃₅ NO	281.48 g/mol	4.10	1	1	Memenuhi
Neurine	10042	C ₅ H ₁₃ NO	103.16 g/mol	-8.01	1	2	Memenuhi

Keterangan: Data prediksi sifat fisikokimia senyawa biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*)

Tabel 5 Hasil Analisis ADMET Senyawa Aktif Biji Klabet

Nama senyawa	Absorbsi		Distribusi		Metabolisme				Ekskresi	Toksitas
	AI (%)	Per. CaCO ₂ (10-6 cm/s)	VDSS (Log L/Kg)	BBB (log BB)	CYP2 D6 substrat	CYP3 A4 substrat	CYP2 D6 inhibitor	CYP3 A4 Inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
Gentianine	98.525	1.739	-0.086	-0.202	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	0.762	Ya
Hexadecane	91.046	1.375	0.672	0.939	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.85	Tidak
Nicotinamide	92.547	1.159	-0.224	-0.37	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.608	Tidak
2-Methyl-Pyrazine	100	1.815	-0.256	-0.057	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.659	Tidak
Genistein	93.387	0.9	0.094	-0.71	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.151	Tidak
Trigonelline	96.44	1.124	-0.758	-0.234	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.378	Tidak
Vitexin	46.695	-0.956	1.071	-1.449	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.444	Tidak
Campesterol	94.757	1.205	0.29	0.771	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.572	Tidak
Linoleic Acid	92.329	1.57	-0.587	-0.142	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.936	Ya
Nicotinic-Acid	94.099	1.17	-1.015	-0.323	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.652	Tidak
Luteolin	81.13	0.096	1.153	1.153	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.495	Tidak
Coumarin	97.344	1.649	-0.143	-0.007	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.97	Tidak
Oleic Acid	91.823	1.563	-0.558	-0.168	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.884	Tidak
Caryophyllene	94.845	1.423	0.652	0.733	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.088	Tidak
Neryl Acetate	94.9	1.627	0.103	0.566	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.587	Tidak
Beta-Pinene	95.525	95.525	0.685	0.818	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.03	Tidak
Beta	94.845	1.423	0.652	0.733	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.088	Tidak
Caryophyllene 2,5-Dimethylpyrazine	100	1.8	-0.252	-0.049	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.62	Tidak
Quercitrin	52.709	0.048	0.048	-1.495	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.364	Tidak
Trimethylamine	100	1.371	0.321	0.061	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.769	Tidak
Betaine	100	1.44	-0.304	-0.214	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.326	Tidak
Oleamide	90.218	1.55	0.281	-0.389	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.959	Tidak
Neurine	100	1.346	0.267	-0.009	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.34	Tidak

Keterangan: Data prediksi ADMET senyawa biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*)

PEMBAHASAN

Ibutamoren Sebagai Kontrol terhadap *Growth Hormone Secretagogue Receptor-1a*

Ibutamoren mesylate (MK-677) merupakan suatu sekretagog hormon pertumbuhan (GH) nonpeptida yang aktif secara oral, merangsang pelepasan GH melalui reseptor pituitari dan hipotalamus yang berbeda dari reseptor hormon pelepas GH¹⁷. Ketersediaan hayati oral ibutamoren melebihi 60%, dan diketahui meningkatkan pelepasan GH. Konsentrasi GH, IGF-I, dan IGFBP-3 serum terbukti meningkat pada manusia setelah pengobatan oral harian MK-677 untuk orang tua yang sehat, individu yang kekurangan GH, dan anak-anak dengan kekurangan GH¹⁸. Hasil dari *molecular docking* didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) Ibutamoren terhadap protein GHSR-1a yaitu -11,0 kkal/mol. GHSR-1a memiliki binding site pada asam amino Leu-210, Leu-181, Ile-178, Pro-200, Ser-301, Gln-302, Leu-306, Leu-103, Phe-309, Asn-305, Phe-119, Ser-123, Phe-279, Glu-124, Phe-312, Ser-217, Met-213, Gln-120, Arg-102, Arg-283, Asp-99, Arg-283, Phe-286, dan Val-214. Gugus fenil ibutamoren berada di rongga II dan membentuk interaksi hidrofobik dengan residu hidrofobik di sekitarnya I178^{4,60}, L181^{4,63}, dan L210^{5,36} dari GHSR yang mirip dengan gugus oktanoil dari ghrelin. Beberapa ikatan hidrogen diamati di bagian bawah *binding*

pocket antara ibutamoren dan residu GHSR D99^{2,60}, Q120^{3,29}, dan R283^{6,55 19}.

Metribolone Sebagai Kontrol terhadap *Progesterone receptor*

Reseptor progesteron (PR) merupakan anggota dari superfamili reseptor yang terdiri dari reseptor steroid, reseptor vitamin D, tiroid, dan asam retinoat²⁰. Hormon progesteron merupakan modulator penting asupan makanan dan keseimbangan energi pada mamalia, di mana, seperti pada kebanyakan spesies, asupan makanan dan fungsi reproduksi saling terkait erat. Hormon progesteron berinteraksi dengan peptida gastrointestinal dan neurotransmitter untuk mencapai kontrol sentral terhadap nafsu makan dan pengeluaran energi, sementara juga memberikan tindakan perifer langsung pada adiposit²¹. Hasil dari *molecular docking* didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) Metribolone terhadap protein *Progesterone receptor* yaitu -10,5 kkal/mol. *Progesterone receptor* memiliki binding site pada asam amino Phe-905, Tyr-890, Leu-797, Met-801, Leu-887, Val-760, Phe-778, Leu-763, Leu-721, Gly-722, Leu-718, Asn-719, Trp-755, Met-756, Leu-715, Cys-891, Met-759, Gln-725, dan Arg-766.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap GHSR-1a

Sebanyak 23 senyawa aktif yang ditemukan dalam biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) telah diisolasi dan lima di antaranya, vitexin (ΔG -9,1 kkal/mol), quercitrin (ΔG -8,9 kkal/mol), campesterol (ΔG -8,6 kkal/mol), luteolin (ΔG -8,4 kkal/mol), dan genistein (ΔG -8,0 kkal/mol), memiliki nilai energi ikatan bebas yang mendekati kontrol ibutamoren. Sebagai hasilnya, kami mengantisipasi bahwa kelima senyawa aktif ini akan mengungguli senyawa uji lainnya dalam hal kapasitas pengikatan yang stabil. Afinitas ligan terhadap reseptor ditentukan oleh pengikatan residu asam amino dan besarnya energi ikatan bebas (ΔG)²³. Spontanitas reaksi kimia dapat digambarkan dengan parameter termodinamika ΔG . Konformasi yang lebih stabil ditunjukkan dengan nilai ΔG yang lebih rendah. Hubungan antara ligan dan reseptor akan lebih berkelanjutan dan kuat ketika nilai ΔG lebih kecil²². Stabilitas dan spontanitas interaksi antara ligan dan protein target dijelaskan oleh energi pengikatan bebas. Interaksi antara ligan uji dan ligan asli atau pembanding, yang melibatkan residu asam amino, dianggap memiliki aktivitas biologis potensial yang sama dengan ligan asli atau pembanding¹⁶.

Senyawa vitexin, quercitrin, dan campesterol adalah memiliki residu asam amino berturut-turut 58,3%, 62,5%, dan 66,7%. Senyawa aktif sama menjanjikannya dengan kontrol, karena total residu asam aminonya cukup identik dengan kontrol²⁵.

Vitexin (apigenin-8-C-glukosida), merupakan flavon C-glikosilasi dan, dengan demikian, sebagian besar tahan terhadap transformasi molekuler. Vitexin baru-baru ini mendapat perhatian lebih karena berbagai aktivitas farmakologisnya, yang meliputi antioksidan, anti kanker, anti diabetes, dan efek pelindung saraf²⁶. Bukti bahwa vitexin dapat bertindak sebagai *appetite stimulant* terhadap GHSR-1a masih terbatas. Dalam penelitian ditemukan bahwa vitexin secara signifikan mengurangi kandungan lemak, ukuran adiposit, serum dan kandungan trigliserida hati yang diinduksi oleh HFD pada tikus C57BL / 6J, dan menurunkan adipogenesis, C / EBP α dan ekspresi FAS dalam jaringan adiposa epididimis. Selain itu, adipogenesis, C / EBP α , dan ekspresi FAS juga dihambat oleh vitexin dalam adiposit 3T3-L1²⁷. Hal ini tidak mendukung peningkatan nafsu makan. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak penelitian untuk menentukan apakah vitexin dapat merangsang rasa lapar melalui GHSR-1a.

Quercetin, flavonoid antioksidan alami memberikan perlindungan sebagian besar melalui pemusnahan radikal bebas yang terbentuk selama

metabolisme sel. Karakteristik signifikan untuk aktivitas antioksidan quercetin meliputi dispersi dalam membran lipid bilayer, orientasi, dan afinitas. Mekanisme kerja quercetin telah dikaitkan dengan pengikatannya dengan atau gangguan pada enzim, reseptor, transporter, dan sistem transduksi sinyal karena quercetin (3,3', 4', 5,7-pentahidroksiflavon) adalah komponen polifenol yang memiliki aktivitas biologis yang luas terutama karena sifat antioksidannya²⁸. Selain itu, telah ditemukan bahwa quercetin dapat mengendalikan sinyal adiponektin dan reseptornya, quercetin dapat mengendalikan tingkat ekspresi ini dan mengembalikannya ke tingkat yang hampir normal, sehingga dapat membantu mencegah diabetes melitus gestasional. Hiperglikemia akibat ketidakaturan sintesis insulin, kerja insulin, atau keduanya, dan peningkatan komplikasi terkait kehamilan mendefinisikan diabetes melitus gestasional (GDM), suatu kondisi metabolik secara umum²⁸.

Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa insulin dapat meningkatkan sinyal yang diinduksi oleh leptin. Dalam hal ini, diketahui bahwa leptin-hormon yang dihasilkan oleh sel-sel lemak dalam kaitannya dengan cadangan lemak mereka-mungkin berfungsi di hipotalamus untuk mengatur kebiasaan makan dengan meningkatkan perasaan kenyang. Penelitian telah menunjukkan bahwa insulin dan leptin, jika dikonsumsi bersamaan, mungkin memiliki efek multiplikasi pada penurunan berat badan dan asupan makanan²⁹. Hal ini menandakan bahwa quercitrin cenderung tidak mendukung peningkatan nafsu makan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah quercitrin dapat bertindak sebagai *appetite stimulant* melalui GHSR-1a.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Progesterone receptor

Senyawa-senyawa berikut dari biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) ditemukan memiliki nilai energi ikatan bebas terendah atau terbaik pada hasil docking: caryophyllene ΔG -7.8 kkal/mol, beta caryophyllene ΔG -7.7 kkal/mol, genistein ΔG -6,7 kkal/mol, coumarin ΔG -6,3 kkal/mol, gentianine ΔG -6,2 kkal/mol, asam oleat ΔG -6,1 kkal/mol, neryl asetat ΔG -6,1 kkal/mol, dan oleamida ΔG -6,0 kkal/mol. Sebagai hasilnya, kami mengantisipasi bahwa kemampuan pengikatan senyawa aktif ini akan lebih stabil dibandingkan dengan senyawa uji lainnya.

Senyawa-senyawa ini memiliki potensi tinggi untuk berikatan dengan reseptor progesteron karena memiliki sejumlah besar residu asam

amino: beta caryophyllene, gentianine, asam oleat, neryl asetat, genistein, oleamide, masing-masing sebesar 63,2%, 78,9%, 57,9%, 100%, 84,2%, dan 94,8%. Masuk akal untuk mengasumsikan bahwa molekul sintetis yang meniru aktivitas biologis ligan alami akan berikatan dengan residu asam amino yang sama³¹.

Hidrokarbon seskuiterpen (E)- β caryophyllene (BCP) adalah salah satu senyawa alami yang dalam beberapa tahun terakhir, efek modulasi dan farmakologis BCP telah ditunjukkan di berbagai organ seperti hati, ginjal dan otak. BCP telah dilaporkan memiliki efek terapeutik sebagai antioksidan, anti inflamasi dan antikanker. β caryophyllene telah diidentifikasi sebagai agonis selektif penuh dari reseptor cannabinoid CB2, salah satu anggota kunci dari sistem endocannabinoid (ECS). ECS adalah sistem endogen yang memberikan kontrol regulasi pada asupan makanan, metabolisme, dan penyimpanan kalori dan karena alasan ini ECS merupakan target farmakoterapi potensial untuk berbagai gangguan metabolisme seperti obesitas, dislipidemia, steatosis, diabetes, dan gangguan makan³². Bukti penelitian yang menunjukkan bahwa beta-caryophyllene bertindak sebagai *appetite stimulant* melalui *progesterone receptor* masih terbatas. Namun dalam penelitian Tarumi *et al* (2020) menunjukkan bahwa β -caryophyllene meningkatkan konsentrasi testosteron saliva pada wanita³³. Hal ini dapat mendukung peningkatan nafsu makan, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah beta caryophyllene dapat bertindak sebagai *appetite stimulant* melalui *progesterone receptor*.

Genistein umumnya diperoleh melalui metabolit sekunder tanaman dan tanaman polongan yang memenuhi berbagai peran, misalnya, penyaringan UV, pigmentasi tanaman, dan fiksasi nitrogen simbiotik. Beberapa efek biologis genistein telah dilaporkan dalam studi praklinis, seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antivirus, efek angiogenesis dan estrogen, serta aktivitas farmakologis pada diabetes dan metabolisme lipid³². Bukti penelitian yang menunjukkan bahwa genistein bertindak sebagai *appetite stimulant* melalui *progesterone receptor* masih terbatas. Dalam penelitian disebutkan bahwa genistein cukup mengurangi produksi progesteron pada sel trofoblas manusia. Karena blokade progesteron adalah mekanisme yang mungkin terlibat dalam inisiasi persalinan, kita dapat berspekulasi bahwa genistein dosis tinggi pada fase fetomaternal dapat memainkan peran negatif dalam pemeliharaan kehamilan.

Stimulasi produksi estrogen oleh genistein dalam sel trofoblas mungkin disebabkan oleh efek pemblokiran reseptor estrogen dari genistein tersebut. Sel trofoblas tampaknya mengimbangi pemblokiran reseptor estrogen dengan produksi estrogen yang lebih tinggi³⁴. Dalam penelitian lain menyebutkan bahwa genistein menginduksi ekspresi PR jangka panjang dan menghambat proliferasi sel dengan cara yang tidak bergantung pada ER³⁵. Hal ini menunjukkan bahwa genistein tidak mendukung peningkatan nafsu makan, oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah genistein dapat bertindak sebagai *appetite stimulant* melalui *progesterone receptor* secara langsung.

Prediksi Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Biji Klabet

Kesesuaian obat dari zat aktif yang diteliti ditentukan dengan menganalisis fitur fisikokimia mereka. Kuantifikasi donor dan akseptor ikatan hidrogen, berat molekul, dan nilai logP adalah beberapa indikator yang digunakan dalam pemeriksaan fisikokimia. Jika suatu bahan kimia memenuhi kriteria berikut dalam aturan penemuan obat: berat molekul kurang dari 500 Da atau g/mol, nilai logP kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, maka bahan kimia tersebut dianggap tertelan secara oral³⁶.

Membran sel mungkin lebih mudah ditembus oleh ligan dengan berat molekul kurang dari 500 Da. Dibutuhkan waktu yang lama bagi tubuh untuk menyerap bahan kimia dengan berat molekul tinggi karena efisiensi biologisnya menurun dengan meningkatnya berat molekul. Akan sulit bagi molekul dengan berat molekul lebih dari 500 dalton untuk melintasi membran usus dan kulit³⁷.

Sampai batas tertentu, nilai logP dalam pelarut polar dan non-polar bergantung pada polaritas ligan. Distribusi ligan dalam tubuh dan kemampuannya untuk melewati lipid bilayer membran sel dipengaruhi oleh nilai log P, yang kurang dari 5. Karena itu, ligan menjadi lebih beracun dan kurang sensitif untuk menempel pada molekul target. Secara umum, kelarutan dan hidrofobisitas ligan dalam air meningkat ketika nilai log P rendah. Membran bilayer lipid mencegah ligan dengan nilai Log P negatif menembusnya. Aktivitas biologis ligan dan obat berkorelasi dengan jumlah ikatan hidrogen pada donor dan akseptor³⁸.

Energi yang dibutuhkan untuk penyerapan sebanding dengan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, di mana kapasitas ikatan hidrogen

yang lebih besar menunjukkan energi penyerapan yang lebih tinggi³⁹.

Berdasarkan **tabel 4** Hanya dua dari dua puluh tiga senyawa aktif yang gagal memenuhi kriteria Lipinski, sedangkan dua puluh satu senyawa lainnya memenuhi kriteria tersebut. Menurut aturan Lipinski, bahan kimia aktif dengan kelarutan terbaik dalam uji docking molekuler meliputi genistein, vitexin, campesterol, luteolin, asam oleat, caryophyllene, neryl asetat, beta caryophyllene, dan oleamide.

Angka penyerapan lebih dari 80% menunjukkan penyerapan yang sangat baik pada suatu senyawa, sedangkan nilai penyerapan kurang dari 30% dianggap sebagai penyerapan yang buruk. Obat yang diberikan secara oral sebagian besar diserap di usus⁴⁰. Genistein, campesterol, luteolin, oleic acid, caryophyllene, neryl acetate, beta caryophyllene, dan oleamide memiliki nilai absorpsi pada usus yang baik.

Untuk memperkirakan seberapa baik obat yang diminum secara oral akan diserap, sel CaCO-2 dibiakkan dalam lingkungan yang terkontrol untuk meniru mukosa usus manusia. Penghalang biokimia dan fisik yang memungkinkan ion dan molekul kecil melewatinya terbentuk ketika sel-sel ini berkembang menjadi lapisan tunggal di atas sel epitel. Koefisien permeabilitas yang lebih besar dari 8x10 cm/dtk menunjukkan bahwa bahan kimia memiliki permeabilitas CaCO₂ yang kuat. Nilai prediksi yang lebih besar dari 0,90 akan dihasilkan oleh model pKCSM dalam kondisi permeabilitas CaCO-2 yang tinggi⁴¹. Senyawa aktif yang memiliki nilai $\text{CaCO}_2 > 0,90$ adalah campesterol, oleic acid, caryophyllene, neryl acetate, beta caryophyllene, dan oleamide.

Nilai VDss (log L/kg), Fraksi tak terikat, permeabilitas BBB (log BB), dan permeabilitas SSP (log PS) diperiksa dengan analisis distribusi. Volume distribusi teoretis obat pada konsentrasi yang sebanding dengan plasma darah ditentukan oleh seluruh dosis dan distribusinya yang seragam. Peningkatan VD menghasilkan distribusi obat yang lebih besar pada konsentrasi yang sebanding dengan yang terlihat dalam plasma darah. Gagal ginjal dan dehidrasi dapat memengaruhi distribusi obat dalam jaringan plasma, yang meningkat seiring dengan meningkatnya VD. VDss dianggap rendah jika kurang dari 0,71 L/kg (log VDss < 0,15) dan tinggi jika melebihi 2,81 L/kg (log VDss > 0,45)⁴¹. Vitexin, luteolin, caryophyllene dan beta caryophyllene memiliki nilai VDSS yang tinggi.

Untuk mengurangi kemungkinan efek samping dan toksisitas atau untuk meningkatkan

efektivitas obat dengan aksi farmakologis di otak, sangat penting untuk mempertimbangkan kapasitas obat untuk menembus sawar darah otak. Rumus untuk permeabilitas darah-otak pada model hewan in vivo adalah logBB, di mana BB adalah rasio logaritmik konsentrasi otak terhadap konsentrasi plasma. Suatu senyawa dianggap memiliki penetrasi sawar darah otak yang baik jika nilai Log BB-nya lebih dari 0,3, dan tidak terdispersi secara luas jika nilai log BB-nya kurang dari -140. Dengan nilai BB yang lebih besar dari 0,3, kami menemukan campesterol, luteolin, caryophyllene, neryl asetat, beta, dan caryophyllene⁴⁰.

Hati adalah rumah bagi sitokrom P450, enzim yang sangat penting untuk proses detoksifikasi tubuh. Enzim ini membantu ekskresi zat organik asing, seperti obat-obatan, dengan cara mengoksidasinya. Tidak disarankan untuk menggunakan obat yang menghambat enzim sitokrom P450 karena dapat mengubah metabolisme obat. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengevaluasi kemanjuran obat yang dapat menghambat sitokrom P450, khususnya isoform sitokrom CYP3A4 dalam penyelidikan ini⁴⁰. Terdapat 3 senyawa yang mempengaruhi CYP, diantaranya yaitu campesterol, oleic acid, dan oleamide mempengaruhi CYP3A4.

Ketika suatu bahan kimia memiliki berat molekul kecil dan bersifat hidrofilik, bagian dari memproyeksikan nilai pembersihan totalnya adalah dengan memprediksi penyerapan hati, empedu, dan ginjalnya yang dievaluasi dengan ekskresi total (CLTOT). Semakin rendah ukuran bahan kimia yang diekskresikan, semakin besar kemungkinan bahan kimia tersebut dapat menyebabkan toksisitas, terutama jika berat molekulnya besar dan senyawa tersebut menunjukkan kualitas hidrofobik⁴². Nilai CLTOT yang baik jika >0,2 log ml/min/kg. Semakin tinggi nilai CLTOT semakin baik⁴³. Berdasarkan indikator ekskresi oleamide memiliki nilai *total clearance* tertinggi 1.959 log ml/min/kg.

Salah satu cara umum untuk menentukan apakah suatu bahan kimia dapat menyebabkan mutasi pada bakteri adalah dengan menggunakan uji Toksisitas Ames. Jika hasil tes menunjukkan hasil positif, berarti bahan kimia tersebut dapat menyebabkan mutasi dan berpotensi menjadi karsinogen (zat yang menyebabkan kanker). Hanya asam linoleat, menurut indikasi toksisitas, yang merupakan bahan aktif yang memiliki efek hepatotoksik. Hepatotoksik berarti bahwa paparan bahan kimia dapat menyebabkan kerusakan pada hati sebagai akibat dari respons yang tidak menguntungkan terhadap senyawa tersebut.

Berdasarkan **tabel 5** Lutein dan caryophyllene adalah senyawa aktif dengan farmakokinetik terbaik yang dihasilkan dari uji docking molekuler. Jika diberikan secara oral, bahan aktif luteolin dan caryophyllene harus memiliki tingkat ketersediaan hayati yang tinggi. Namun demikian, studi in vivo lebih lanjut diperlukan.

KESIMPULAN

1. Senyawa aktif vitexin dan quercitrin memiliki sifat yang hampir sama dengan kontrol ibutamoren sehingga diprediksi berpotensi sebagai *appetite stimulant* melalui protein GHSR-1a
2. Senyawa aktif genistein dan beta caryophyllene memiliki sifat yang hampir sama dengan kontrol metribolone sebagai *appetite stimulant* melalui protein *progesterone receptor*.
3. Karakteristik fisikokimia dan analisis ADMET menunjukkan bahwa senyawa aktif luteolin dan caryophyllene dapat diberikan secara oral dan tidak memiliki efek hepatotoksik pada lumen usus.

SARAN

Penelitian laboratorium secara in vitro dan in vivo dapat terus dilakukan untuk mengungkap mekanisme senyawa aktif sebagai perangsang nafsu makan melalui protein GHSR-1a dan *Progesterone receptor*. Hal ini dikarenakan penelitian in silico hanya dapat menyaring dan memprediksi senyawa aktif tanpa pembuktian dari hewan percobaan. Selain itu, isolasi kimia secara in vitro dan in vivo memungkinkan untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran UNISMA, Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM), dan mitra bestari Rio Risandiansyah, S.Ked, M.P., Ph.D., yang telah memberikan umpan balik dan bimbingan yang sangat berharga selama proses penyusunan penelitian ini.

REFERENSI

1. Puspita B, Lestari A, Andayani Tr. The Relationship Between Fad Diet, Body Image, Stress, Peer Pressure With Eating Disorders In Adolescent Girls Aged 16-18 Years. *Amerta Nutr*. 2024;8(1):49–57.
2. Nur Azizah As, Achmad Yarziq Mubarak, Yunik Windarti, Niken Adiba Nadya, Khadijah Khairul Bariyah. Pengenalan Gangguan Makan Pada Remaja Perempuan

- Beserta Faktor Risikonya. *Pros Semin Nas Pengabdian Kpd Masy*. 2023;3(1):315–23.
3. Melani Sa, Hasanuddin H, Siregar Nss. Hubungan Kepercayaan Diri Dengan Gangguan Makan Anorexia Nervosa Pada Remaja Di Sman 4 Kota Langsa. *Tabularasa J Ilm Magister Psikol*. 2021;3(2):162–72.
4. Moore Ca, Bokor Br. Anorexia Nervosa - Statpearls - Ncbi Bookshelf [Internet]. National Library Of Medicine. 2023. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bk459148/>
5. Whitelaw M, Lee KJ, Gilbertson H, Sawyer Sm. Predictors Of Complications In Anorexia Nervosa And Atypical Anorexia Nervosa: Degree Of Underweight Or Extent And Recency Of Weight Loss? *J Adolesc Heal* [Internet]. 2018;63(6):717–23. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.08.019>
6. Cuntz U, Quadflieg N, Voderholzer U. Health Risk And Underweight. *Nutrients*. 2023;15(14):1–11.
7. Widayati D, Ariningsih S, Taukhid M. Saline Solution Oral Hygiene Dalam Meningkatkan Nafsu Makan Pasien Anoreksia. *Indones J Heal Sci*. 2021;13(1):1–11.
8. Gross Jd, Kim Dw, Zhou Y, Jansen D, Slosky Lm, Clark Nb, Et Al. Discovery Of A Functionally Selective Ghrelin Receptor (Ghsrla) Ligand For Modulating Brain Dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(10):1–12.
9. Stelmańska E, Sucajtyś-Szulc E. Enhanced Food Intake By Progesterone-Treated Female Rats Is Related To Changes In Neuropeptide Genes Expression In Hypothalamus. *Endokrynol Pol*. 2014;65(1):46–53.
10. Rehman T, Ghauri Ao. Nutritional And Health Benefits Of Fenugreek: A Short Review. *Int J Homoeopath Sci*. 2018;2(2):28–30.
11. Susanti Nmp, Warditani Nk, Juwianti C, Wisesa Int. Potensi Toksisitas Andrografolid Dari Sambilloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) Pada Kulit Dan Mata Secara In Silico. *J Farm Udayana* [Internet]. 2017 Jul 27;47. Available From: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jfu/arti>

- cle/View/32429
12. Zubair Ms, Maulana S, Mukaddas A. Penambatan Molekuler Dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease Hiv-1. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2020;6(1):132–40.
 13. Wulandari Rp, Gabriel Kn, Pakhrul Dfh, Harits Ss, Prameswari N, Pribadi Apa, Et Al. In Silico Study Of Secondary Metabolite Compounds In Parsley (*Petroselinum Crispum*) As A Drug Therapy For Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (Mpn)) Targeting Jak-2. *Indones J Chem Sci [Internet]*. 2023;12(2):212–24. Available From: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/Ijcs/article/view/69942>
 14. Auliya, Sofia N, Bintari, Yoni R, Risandiansyah R. Studi In Silico Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif *Gracilaria Verrucosa* Dalam Menghambat Peptide Deformylase Pada Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus*. *J Kedokt Komunitas [Internet]*. 2023;11(2):1–12. Available From: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 15. Aswad M, Christine L, Nursamsiar N, Hardianti B. Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Bioaktif Dari Kulit Akar *Murbei (Morus Sp.)* Terhadap Reseptor Tnf- α . *Maj Farm Dan Farmakol*. 2020;23(3):85–100.
 16. Lailiyyah H, Lisdiana L. Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif Temu Kunci (*Boesenbergia Rotunda*) Terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* Secara In Silico. *Lenterabio Berk Ilm Biol*. 2023;12(2):132–49.
 17. Codner E, Cassorla F, Tiulpakov An, Mericq Mv, Avila A, Pescovitz Oh, Et Al. Effects Of Oral Administration Of Ibutamoren Mesylate, A Nonpeptide Growth Hormone Secretagogue, On The Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor I Axis In Growth Hormone-Deficient Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(1):91–8.
 18. Lee J, Kwon A, Chae Hw, Lee Wj, Kim Th, Kim Hs. Effect Of The Orally Active Growth Hormone Secretagogue Mk-677 On Somatic Growth In Rats. *Yonsei Med J*. 2018;59(10):1174–80.
 19. Liu H, Sun D, Myasnikov A, Damian M, Baneres JI, Sun J, Et Al. Structural Basis Of Human Ghrelin Receptor Signaling By Ghrelin And The Synthetic Agonist Ibutamoren. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–8.
 20. Matias Pm, Donner P, Coelho R, Thomaz M, Peixoto C, Macedo S, Et Al. Structural Evidence For Ligand Specificity In The Binding Domain Of The Human Androgen Receptor: Implications For Pathogenic Gene Mutations. *J Biol Chem*. 2000;275(34):26164–71.
 21. Hirschberg Al. Sex Hormones, Appetite And Eating Behaviour In Women. *Maturitas [Internet]*. 2012;71(3):248–56. Available From: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016>
 22. Fransiski Ch, Hami Seno Ds, Safithri M. Identifikasi Senyawa Pada Batang Krokot (*Portulaca Oleracea L.*) Dan Potensinya Sebagai Aktivator Superoksida Dismutase In Silico. *J Farmamedika (Pharmamedica Journal)*. 2023;8(1):85–94.
 23. Fitriah Iw, Bintari Yr, Damayanti Ds, Kedokteran F, Islam U, Kedokteran F, Et Al. Studi In Silico Meniran (*Phyllanthus Niruri*) Sebagai Antiinflamasi Melalui Penghambatan Cox-2 Dan 5-Lox In Silico Study Of Meniran (*Phyllanthus Niruri*) As An Antiinflammatory Through Inhibition Of Cox-2 And 5-Lox. 2021;1–14.
 24. Arfi As, Lestari Rd, Damayanti Ds. Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), Dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik. *J Kedokt Komunitas [Internet]*. 2020;8(2):36–47. Available From: <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jkkf/article/view/7997>
 25. 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*. 2019;11(Special Issue 6):72–9.
 26. Wu Jy, Wang Ty, Ding Hy, Zhang Yr, Lin Sy, Chang Ts. Enzymatic Synthesis Of Novel Vitexin Glucosides. *Molecules*. 2021;26(20):2–11.
 27. Peng Y, Sun Q, Xu W, He Y, Jin W, Yuan L, Et Al. Vitexin Ameliorates High Fat Diet-Induced Obesity In Male C57bl/6j

- Mice: Via The Ampk α -Mediated Pathway. *Food Funct.* 2019;10(4):1940–7.
28. Shabir I, Kumar Pandey V, Shams R, Dar Ah, Dash Kk, Khan Sa, Et Al. Promising Bioactive Properties Of Quercetin For Potential Food Applications And Health Benefits: A Review. *Front Nutr.* 2022;9.
 29. Antasouras G, Dakanalis A, Chrysafi M, Papadopoulou Sk, Trifonidi I, Spanoudaki M, Et Al. Could Insulin Be A Better Regulator Of Appetite/Satiety Balance And Body Weight Maintenance In Response To Glucose Exposure Compared To Sucrose Substitutes? Unraveling Current Knowledge And Searching For More Appropriate Choices. *Med Sci (Basel, Switzerland).* 2024;12(2).
 30. Dari Wd, Andika, Mirajunnisa. Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica* L.) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara In Silico. *J Ilmu Kefarmasian [Internet].* 2022;3(2):171–83. Available From: <https://www.rcsb.org/>
 31. Muttaqin Fz. Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction. *J Pharmacopolium.* 2019;2(2):112–21.
 32. Scandiffio R, Geddo F, Cottone E, Querio G, Antonioti S, Pia Gallo M, Et Al. Protective Effects Of (E)-B-Caryophyllene (Bcp) In Chronic Inflammation. *Nutrients.* 2020;12(11):1–24.
 33. Tarumi W, Shinohara K. Olfactory Exposure To B-Caryophyllene Increases Testosterone Levels In Women's Saliva. *Sex Med [Internet].* 2020;8(3):525–31. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.06.001>
 34. Richter Du, Mylonas I, Toth B, Scholz C, Briese V, Friese K, Et Al. Effects Of Phytoestrogens Genistein And Daidzein On Progesterone And Estrogen (Estradiol) Production Of Human Term Trophoblast Cells In Vitro. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(1):32–8.
 35. Yoriki K, Mori T, Aoyama K, Tarumi Y, Kataoka H, Kokabu T, Et Al. Genistein Induces Long-Term Expression Of Progesterone Receptor Regardless Of Estrogen Receptor Status And Improves The Prognosis Of Endometrial Cancer Patients. *Sci Rep [Internet].* 2022;12(1). Available From: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13842-6>
 36. Indah Kurnia Klara, Purwono Rm, Achmadi P. Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.) Pada Reseptor A-Amilase Sebagai Antihiperglikemik. *Acta Vet Indones.* 2023;11(3):210–9.
 37. Abdul A, Winih Kinasih Aa, Qonitah F. Analisis In Silico Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease 6lu7 Dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma J.* 2023;3(1):1–7.
 38. Adriani. Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *J Ilm Pena.* 2018;1(1):6–11.
 39. La Kilo A, Aman Lo, Sabihi I, La Kilo J. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N Dari Thiosemicarbazone Sebagai Agen Antiamuba Melalui Uji In Silico. *Indo J Chem Res.* 2019;7(1):9–24.
 40. Dwi Dk, Sasongkowati R, Haryanto E. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brasilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *J Indones Med Lab Sci.* 2020;1(1):76–85.
 41. Abdullah Ss, Putra Pp, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth Ej, Abdullah Rpi, Et Al. Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chem Prog.* 2021;14(2):81.
 42. Shofi M. Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr) Sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus. *J Pharma Bhakta.* 2022;1(2):1–14.
 43. Akhmal Muslikh F, Kurniawati E, Ma B, Zeptyan Zenmas S, Salmasfatah N, Akhwan Dhafin A, Et Al. Admet Prediction Of The Dominant Compound From Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L.) Using PkcsM: A Computational Approach. *Int J Contemp Sci.* 2023;1(1):33–8.