

UJI POTENSI *Cinnamomum burmannii* SEBAGAI ANTI OBESITAS MELALUI MODULASI PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR α DAN PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR γ : STUDI *IN SILICO*

Aldilah Putri Pangestu¹, Yeni Amalia^{2*}, Andri Tilaqza³

^{1,2,3}Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas merupakan masalah kesehatan yang terjadi secara global. Dalam upaya penanganannya, penelitian pada kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) menunjukkan bahwa tanaman ini berpotensi untuk mengatasi obesitas melalui aktivasi protein PPAR α dan PPAR γ . Kedua protein tersebut berperan dalam metabolisme lipid dan glukosa, sehingga dapat mengatasi obesitas. Penelitian ini merupakan studi awal untuk memprediksi potensi kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) sebagai antiobesitas melalui modulasi PPAR α dan PPAR γ .

Metode: Senyawa aktif *Cinnamomum burmannii* didapat dari literatur jurnal, dianalisis fisikokimia dan ADMET melalui pkCSM, lalu ditambahkan pada protein PPAR α (6L36) dan PPAR γ (3VN2) menggunakan PyRx. Hasil divisualisasikan dengan BIOVIA Discovery Studio dan divalidasi melalui DockRMSD.

Hasil: Studi *in silico* pada 31 senyawa menunjukkan kesesuaian terhadap kriteria Lipinski, profil non-toksik, absorpsi intestinal dan interaksi obat yang baik, meskipun dengan *total clearance* rendah. Analisis penambatan molekuler mengungkapkan bahwa epicatechin memiliki afinitas terendah terhadap PPAR α (ΔG -8 kkal/mol), sedangkan benzyl-benzoat, p-cymene, geranial, dan 2-vinylphenol menunjukkan kemiripan residu asam amino tertinggi (45%) dibandingkan dengan fenofibrat. Pada penambatan protein PPAR γ , benzyl-benzoat memiliki nilai afinitas terendah (-8,3 kkal/mol) dan kemiripan residu asam amino tertinggi (40%) dibandingkan dengan telmisartan. Validasi metode menunjukkan keakuratan dengan nilai RMSD rata-rata 0,95 pada PPAR α dan 1,65 pada PPAR γ .

Kesimpulan: Senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) berpotensi sebagai antiobesitas melalui modulasi PPAR α dan PPAR γ .

Kata Kunci: Antiobesitas; *Cinnamomum burmannii*; peroxisome proliferator activated receptor α ; peroxisome proliferator activated receptor γ

*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
yeniamalia@unisma.ac.id

POTENTIAL TEST OF *Cinnamomum burmannii* AS AN ANTI OBESITY THROUGH THE MODULATION OF PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR α AND PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR γ : STUDY *IN SILICO*

Aldilah Putri Pangestu¹, Yeni Amalia^{2*}, Andri Tilaqza³

^{1,2,3}Faculty of Medicine, University of Islamic Malang

ABSTRACT

Background: Obesity represents a global health concern. Research on cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) suggests this plant may address obesity through activation of PPAR α dan PPAR γ proteins, which play crucial roles in lipid and glucose metabolism. This preliminary study aims to predict the potential of cinnamon as an anti-obesity agent through PPAR α dan PPAR γ modulation.

Methods: Active compounds of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) were identified from literature, with physicochemical and ADMET properties predicted using pkCSM, then docked to PPAR α (6L36) dan PPAR γ (3VN2) proteins using PyRx. Results were visualized with BIOVIA Discovery Studio and validated through DockRMSD.

Results and Discussion: The *in silico* study of 31 compounds demonstrated compliance with Lipinski's criteria, non-toxic profiles, good intestinal absorption, and drug interaction profiles, despite low total clearance. Epicatechin exhibited the lowest affinity for PPAR α (ΔG -8 kkal/mol), while benzyl-benzoat, p-cymene, geranial, and 2-vinylphenol showed the highest amino acid residue similarity (45%) compared to fenofibrate. For PPAR γ , benzyl benzoate demonstrated the lowest affinity (-8.3 kkal/mol) and highest residue similarity (40%) compared to telmisartan. Method validation confirmed accuracy with RMSD values of 0.95 for PPAR α and 1.65 for PPAR γ .

Conclusion: Active compounds of *Cinnamomum burmannii* show potential as anti-obesity agents through the activation of PPAR α dan PPAR γ .

Keywords: *Cinnamomum burmannii*; antiobesity; peroxisome proliferator activated receptor α ; peroxisome proliferator activated receptor γ

*Corresponding author: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed. Faculty of Medicine, University of Islamic Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia 65144. +62-341-57892
yeniamalia@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan masalah kesehatan global yang ditandai dengan penumpukan lemak berlebih dalam tubuh¹. Kondisi ini terjadi akibat ketidakseimbangan energi jangka panjang dan dipengaruhi oleh faktor genetik, biologis, lingkungan, sosial ekonomi, dan budaya^{2,3}. Data WHO menunjukkan situasi yang mengkhawatirkan, dengan CDC melaporkan sekitar 19,7% anak dan remaja di AS mengalami obesitas⁴. Di Indonesia sendiri, Riskesdas 2018 mencatat prevalensi obesitas pada anak-anak mencapai 13,6% yang mengindikasikan ancaman serius bagi kesehatan masyarakat⁵.

Dalam menghadapi situasi obesitas yang mengkhawatirkan ini, berbagai pendekatan penanganan telah dikembangkan untuk mengatasi masalah kesehatan tersebut, terutama pada populasi anak-anak. Dalam upaya menangani obesitas pada anak-anak, diperlukan berbagai intervensi seperti, perbaikan pola makan, peningkatan aktifitas fisik, penggunaan obat antiobesitas, hingga prosedur operasi bila diperlukan⁶. Terkait penggunaan obat, FDA telah menyetujui beberapa pilihan farmakoterapi untuk menangani obesitas pada anak-anak, termasuk orlistat, agonis reseptor *peptide-1* mirip glukagon (GLP1s), agonis reseptor melanocortin 4 (setmelanotide), dan exenatide⁷. Namun, keterbatasan pilihan farmakoterapi yang disetujui FDA untuk anak-anak menjadi kendala tersendiri dalam penanganan endemi obesitas yang semakin memburuk⁸.

Meskipun beberapa pilihan farmakoterapi telah tersedia, tantangan dalam penanganan obesitas pada anak-anak masih tetap signifikan dan memerlukan pendekatan alternatif yang lebih efektif. Situasi ini dipersulit dengan tantangan program penurunan berat badan jangka panjang yang sulit dicapai, terutama karena perbedaan kedewasaan intelektual dan psikologis serta pengaruh tekanan teman sebaya⁹. Dalam kondisi tersebut, kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) muncul sebagai alternatif herbal Indonesia yang menjanjikan, dengan kemampuannya mengatur metabolisme lemak dan glukosa melalui PPAR α dan PPAR γ yang mengontrol adipogenesis dan resistensi insulin^{10,11}. Meskipun penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan potensi kayu manis dalam memperbaiki kondisi metabolik, masih diperlukan kajian lebih lanjut tentang mekanisme kerja spesifikasinya karena hasil dapat bervariasi berdasarkan jenis dan dosis yang digunakan¹¹. Penelitian ini dilaksanakan sebagai studi pendahuluan untuk

mengeksplorasi potensi kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dalam menangani obesitas melalui mekanisme modulasi pada protein PPAR α dan PPAR γ .

METODE PENELITIAN

Desain dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental secara *in silico* dengan *molecular docking* untuk memprediksi kompleks ligan senyawa aktif dari kulit batang dan minyak esensial kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap protein PPAR α (kode: 6L36) dan PPAR γ (kode: 3VN2). Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan dilaksanakan pada bulan Desember 2024-Januari 2025.

Alat dan Bahan Uji In Silico

Penelitian ini menggunakan perangkat berupa laptop dengan spesifikasi prosesor 11th Gen Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz 2.42 GHz, RAM 16 GB. Perangkat lunak yang digunakan terdiri PyRx versi 0.8 untuk simulasi penambatan molekul dan BIOVIA discovery studio 2020 v24.1.0.23298 untuk visualisasi dan analisis struktur molekul. Struktur 3D protein target PPAR α (kode: 6L36) dan PPAR γ (kode: 3VN2) diakses dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Informasi mengenai senyawa aktif dari kulit batang dan minyak esensial *Cinnamomum burmannii* diperoleh melalui studi literatur dari jurnal-jurnal ilmiah, dengan teridentifikasi sebanyak 31 senyawa aktif yang memenuhi kriteria untuk diteliti^{12,13}. Struktur 3D dan SMILES senyawa aktif diperoleh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Prediksi parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan pkCSM online tool (<https://biosig.lab.uq.au/pkcsml/prediction>) untuk mengevaluasi sifat ADMET senyawa uji. Validasi hasil penambatan molekul dilakukan dengan memanfaatkan DockRMSD (<https://zhanggroup.org/DockRMSD/>) untuk memastikan keakuratan penambatan yang dihasilkan.

Skrining Senyawa Aktif Berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia dan ADMET

Skrining senyawa aktif dilakukan berdasarkan prediksi profil yang dianalisis melalui website pkCSM online tool (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/prediction>). Dalam prosedur ini, smile senyawa aktif dimasukkan pada kolom yang tersedia untuk mendapatkan hasil prediksi komprehensif.

Hasilnya akan diperoleh berupa kriteria Lipinski yang meliputi berat molekul, nilai log P, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen untuk prediksi profil fisikokimia. Selain itu, prediksi farmakokinetika dan prediksi toksisitas dengan indikator ADMET juga dapat diperoleh, yang mencakup aspek-aspek penting seperti absorpsi pada saluran cerna, permeabilitas pada sawar darah otak, *P-gp substrate*, metabolisme (CYP2D6 dan CYP3A4), *total clearance*, dan permeabilitas pada kulit yang dinyatakan sebagai Log K_p cm/s. Rangkaian parameter ini memberikan gambaran menyeluruh tentang potensi bioavailabilitas dan keamanan senyawa yang diteliti.

Preparasi Protein Target dan Native Ligand

Preparasi pada protein target dilakukan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 untuk menghilangkan *native ligand* yang menempel pada protein target serta penghapusan molekul air. Preparasi dilanjutkan dengan penambahan atom hidrogen polar dan dapat disimpan dengan format pdb. *Native ligand* yang sudah dipisahkan dari protein target lalu disimpan dalam format pdb.

Preparasi Ligan Uji

Preparasi ligan pada penelitian ini menggunakan PyRx dengan memasukkan struktur 3D ligan uji dalam bentuk sdf. Proses preparasi melibatkan minimisasi energi untuk mengoptimalkan konformasi struktur, diikuti dengan konversi ke format Autodock Ligand (pdbqt). Hasil preparasi ligan uji tersimpan secara otomatis dalam format pdbqt.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* terhadap PPAR α dan PPAR γ

Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan aplikasi PyRx dengan tahap awal berupa pemasukan protein target dalam format pdb, *native ligand*, dan ligan uji. Konfigurasi *grid box* dilakukan dengan pengaturan dimensi hingga *native ligand* tercakup secara sempurna dari berbagai sudut pandang untuk memastikan area penambatan yang optimal. Pada protein PPAR α , letak *grid box* berada di koordinat X:-11,78 Y:10,9 Z:33,34. Sedangkan pada protein PPAR γ , letak *grid box* di koordinat X: 46,93 Y:20,18 Z:15,46. Hasil penambatan diidentifikasi berdasarkan ikatan afinitas paling rendah serta RMSD yang bernilai nol, yang menunjukkan kestabilan konformasi dan ketepatan posisi penambatan. Data hasil akhir

penambatan tersimpan dalam format pdb dengan penamaan “kompleks protein target_ligan uji”.

Validasi Metode Penambatan

Proses validasi dimulai dengan preparasi *native ligand* dan protein target sebagai komponen esensial. Selanjutnya, dilakukan pengulangan proses penambatan (*re-docking*) untuk menguji konsistensi hasil. Pergeseran penambatan sebelum dan sesudah dilakukan *re-docking* perlu dievaluasi melalui nilai RMSD sebagai parameter kuantitatif. Langkah ini dijalankan sebanyak 3 kali dan hasil dari pengulangannya dilakukan perhitungan rata-rata dari nilai RMSD yang telah didapat untuk memperoleh data yang representatif. Proses validasi tersebut bergantung pada nilai RMSD, dengan kriteria hasil yang diperoleh kurang dari 2 Å menunjukkan validitas metode penambatan yang digunakan.

Proses validasi juga dilakukan dengan membandingkan *overlay* dari *native ligand* sebelum dan sesudah dilakukan *re-docking* menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio. Adanya penempelan pada *native ligand* sebelum dan setelah *re-docking* akan terlihat saat kedua *file* tersebut dimasukkan. Pemberian warna yang berbeda pada *native ligand* sebelum dan setelah dilakukan *re-docking* dapat memudahkan proses identifikasi terhadap penempelan dan kesesuaian posisi anatar kedua struktur tersebut.

Visualisasi Hasil Penambatan

Visualisasi hasil penambatan dilakukan menggunakan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020. Proses ini bertujuan untuk memvisualisasikan hasil kompleks protein target-ligan uji secara 2D. Melalui visualisasi ini, dapat diketahui jenis interaksi kimia dan residu asam amino yang dihasilkan.

HASIL DAN ANALISA DATA

Skrining Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia

Skrining senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dan diperoleh sebanyak 31 senyawa. Hasil prediksi dari seluruh senyawa tersebut dapat terlihat pada **Tabel 1**. Berdasarkan evaluasi menggunakan kriteria Lipinski, keseluruhan 31 senyawa yang diidentifikasi memenuhi persyaratan kriteria tersebut.

Tabel 1 Prediksi Profil Fisikokimia Senyawa Aktif Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

Senyawa Aktif	CID	Rumus Kimia	MW (g/mol)	Log P	HBA	HBD	Lipinski Rules
(-)-Epicatechin	1203	C15H14O6	290.271	15.461	6	5	Memenuhi
Benzyl-benzoate	2345	C14H12O2	212.248	30.436	2	0	Memenuhi
Farnesol	3327	C15H26O	222.372	43.979	1	1	Memenuhi
Bornyl-acetate	6448	C12H20O2	196.29:00	27.643	2	0	Memenuhi
2H-1-Benzopyran-2-one	323	C9H6O2	146.145	1.793	2	0	Memenuhi
Caffeic-acid	2518	C9H8O4	180.159	11.956	3	3	Memenuhi
IR-a-pinene	6654	C10H16	136.238	29.987	0	0	Memenuhi
Napthalene	931	C10H8	128.174	28.398	0	0	Memenuhi
P-cymene	7463	C10H14	134.222	311.842	0	0	Memenuhi
Eucalyptol	2537	C10H16O	152.237	24.017	1	0	Memenuhi
b-Pinene	28930	C10H16	136.238	29.987	0	0	Memenuhi
Cinnamic-acid	8784	C9H8O2	148.161	17.844	1	1	Memenuhi
Camphene	6616	C10H16	136.238	29.987	0	0	Memenuhi
Borneol	64685	C10H18O	154.253	21.935	1	1	Memenuhi
Alpha-terpinene	7462	C10H16	136.238	33.089	0	0	Memenuhi
Eugenol	3314	C10H12O2	164.204	21.293	2	1	Memenuhi
Geraniol	4458	C10H18O	154.253	26.714	1	1	Memenuhi
Geranial	8843	C10H16O	152.237	2.878	1	0	Memenuhi
Cinnamaldehyde	13028	C9H8O	132.162	20.553	1	0	Memenuhi
Cinnamyl-alcohol	308	C9H10O	134.178	16.921	1	1	Memenuhi
Linalool	6549	C10H18O	154.253	26.698	1	1	Memenuhi
Myrcene	31253	C10H16	136.238	3.475	0	0	Memenuhi
Cis-ocimene	18756	C10H16	136.238	3.475	0	0	Memenuhi
Ascorbic-acid	5176753	C6H8O6	176.124	-2.805	6	3	Memenuhi
Phenols	7271	C6H3CL3O	197.448	33.524	1	1	Memenuhi
2-vinylphenol	135442	C8H8O	120.151	20.352	1	1	Memenuhi
3-phenylpropanal	7707	C9H10O	134.178	18.181	1	0	Memenuhi
Niacin	938	C6H5NO2	123.111	5.41528	2	1	Memenuhi
Aldehydes	31264	C6H12O3	132.159	10.878	3	0	Memenuhi
Benzyl-alcohol	244	C7H8O	108.14:00	11.789	1	1	Memenuhi
Benzaldehyde	240	C7H6O	106.124	14.991	1	0	Memenuhi

Keterangan: Hasil skrining 31 senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) berdasarkan prediksi profil fisikokimia web pkCSM. CID: Compound identification; HBA: *Hydrogen bond acceptor*; HBD: *Hydrogen bond donor*.

Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii*

Terdapat 31 senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang diperoleh dari

studi literatur jurnal, telah dilakukan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas (ADMET). Hasil prediksi seluruh senyawa tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2 Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme				Ekskresi	Toksistas	
	Permeabilitas CaCo2	Absorpsi pada intestinal	Permeabilitas			CYP2D6		CYP3A4		Klirens Total	AMES	Hepatoksisitas
			VDss	BBB	CNS	Substrat	Inhibitor	Substrat	Inhibitor			
Alpha-terpinene	1.414	96.219	0.412	0.754	-2.049	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.223	Tidak	Tidak
Benzaldehyde	1.64	96.246	0.027	0.082	-1.75	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.243	Tidak	Tidak
Cinnamyl-alcohol	1.612	92.669	0.295	0.0478	-1.755	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.253	Tidak	Tidak
Eugenol	1.559	92.041	0.24	0.374	-2.007	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.282	Tidak	Tidak
Linalool	1.493	93.163	0.152	0.598	-2.339	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.448	Tidak	Tidak
P-cymene	1.527	93.544	0.697	0.478	-1.397	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.239	Tidak	Tidak
(-)-Epicatechin	0.283	68.892	1.027	-1.054	-3.298	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.183	Tidak	Tidak
Ascorbic-acid	-0.12	32.003	0.326	-0.615	-3.195	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.675	Tidak	Tidak
Benzyl-benzoate	1.43	95.835	-0.046	0.282	-1.378	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.727	Tidak	Tidak
Bornyl-acetate	1.855	95.366	0.307	0.553	-2.399	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.029	Tidak	Tidak

Caffeic-acid	0.634	69.407	-1.098	-0.647	-2.608	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.508	Tidak	Tidak
Farnesol	1.495	91.531	0.36	0.66	-1.933	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.754	Tidak	Tidak
Geranial	1.504	95.317	0.166	0.626	-1.986	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.376	Tidak	Tidak
Geraniol	1.491.4	92.788	0.17	0.606	-2.159	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.437	Tidak	Tidak
Myrcene	1.4	94.696	0.363	0.781	-1.902	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.438	Tidak	Tidak
Niacin	1.17	94.099	-1.015	-0.323	-2.869	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.652	Tidak	Tidak
Phenols	1.643	88.11	0.049	0.144	-1.961	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.464	Tidak	Tidak
2-vinyl phenol	1.608	93.054	0.376	0.401	-1.844	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.299	Tidak	Tidak
3-phenyl propanal	1.628	95.203	0.299	0.483	-1.635	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.342	Tidak	Tidak
Aldehydes	1.744	100	-0.042	-0.02	-2.849	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.533	Tidak	Tidak
Benzyl-alcohol	1.614	89.834	0.147	-0.165	-1.923	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.242	Tidak	Tidak
Cinnamic-acid	1.717	94.833	-1.015	0.446	-1.834	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.781	Tidak	Tidak
Cis-ocimene	1.406	94.726	0.336	0.761	-1.848	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.441	Tidak	Tidak
IR-a-pinene	1.38	96.041	0.667	0.791	-2.201	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.043	Tidak	Tidak
Camphene	1.398	95.525	0.554	0.796	-1.74	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.049	Tidak	Tidak
b-Pinene	1.409	95.984	0.556	0.805	-1.75	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.047	Tidak	Tidak
Eucalyptol	1.509	96.883	0.333	0.625	-2.178	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.109	Tidak	Tidak
Borneol	1.494	94.357	0.339	0.646	-2.351	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.035	Tidak	Tidak
Cinnam aldehyde	1.204	97.326	0.179	0.428	-1.823	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.309	Tidak	Tidak
2H-1-Benzo pyran-2-one	1.642	97.171	-0.128	-0.0013	-1.991	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.96	Ya	Tidak
Napthalene	1.574	95.157	0.488	0.434	-1.254	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.198	Tidak	Tidak

Keterangan: Data hasil prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas 31 senyawa aktif manis (*Cinnamomum burmannii*). Prediksi ADMET melalui website pkCSM. BBB: Blood brain barrier; CNS: Cranial nervous system.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* dan Fenofibrat terhadap PPAR α

Hasil penambatan fenofibrat sebagai *native ligand* protein PPAR α ditampilkan pada Tabel

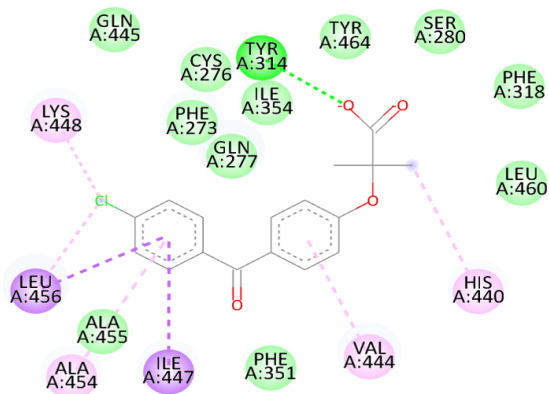
3. Adapun visualisasi interaksi dan residu asam amino yang terbentuk dari hasil penambatan tersebut dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Gambar 2**.

Tabel 3 Penambatan Molekul Senyawa Aktif Kayu Manis terhadap Protein PPAR α

Ligan	ΔG (kcal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino
Fenofibrat (Native ligand)	-9,2	Ikatan van der Waals: GLN445, CYS276, PHE273, GLN277, ILE354, TYR464, SER280, PHE318, LEU460, PHE351, ALA455 Ikatan hidrogen konvensional: TYR314 Interaksi Pi-Sigma: LEU456, ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: ILE447, VAL444 Interaksi alkil: LYS448, LEU456, ALA454, HIS440	100%
(-)-Epicatechin	-8	Ikatan van der Waals: PHE318, LEU321, ILE317, THR279, SER280, CYS276, TYR314, LEU460, TYR464, GLN277, LEU456, ILE447, PHE273, MET355, LYS358 Ikatan karbon-hidrogen: HIS440 Interaksi Pi-Alkyl: ILE354, VAL444	40%
Benzyl-benzoate	-7,3	Ikatan van der Waals: TYR464, ILE354, LYS448, ALA455, PHE273, GLN277, LEU460, TYR314 Ikatan karbon-hidrogen: HIS440 Interaksi Pi-Sigma: LEU456, ILE447 Interaksi Pi-Pi T-shaped: HIS440 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444, ALA454	45%
Farnesol	-7	Ikatan van der Waals: SER280, TYR314, LEU460, HIS440, TYR464, ILE354, PHE273, LEU456, PHE351, GLU269 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Ikatan karbon-hidrogen: HIS274 Interaksi alkil: CYS276, VAL444, ALA454, ILE447	35%
Bornyl-acetate	-6,9	Ikatan van der Waals: ILE447, LEU456, GLN277, TYR464, LEU460, HIS440, PHE351 Ikatan hidrogen konvensional: TYR314 Interaksi Pi-Alkyl: ILE354, PHE273 Interaksi alkil: VAL444	30%

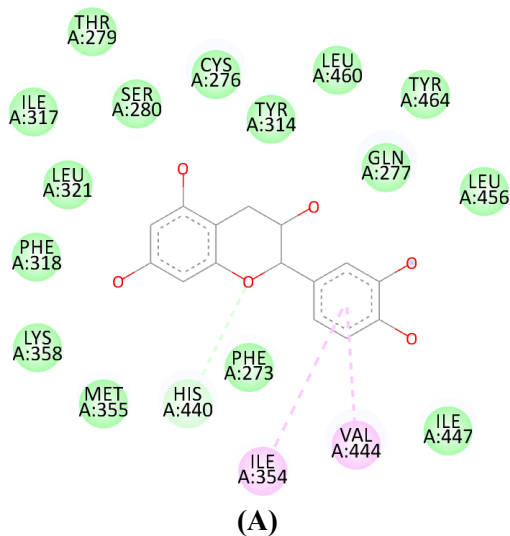
2H-1-Benzopyran-2-one	-6,8	Ikatan van der Waals: ALA454, ALA455 , PHE273 , HIS440 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi Pi-Alkyl: ILE447 , VAL444 , ILE354, LEU456	20%
Caffeic-acid	-6,6	Ikatan van der Waals: TYR334, VAL332, LEU331, MET220, THR279, SER280 , THR283, MET320, ALA333 Ikatan hidrogen konvensional: GLY335, ILE317 Interaksi Pi-Alkyl: VAL324, LEU321	5%
IR-a-pinene	-6,5	Ikatan van der Waals: GLN277 , PHE351 , LEU456, ALA454 Interaksi Pi-Alkyl: PHE273, HIS440 Interaksi alkil: ILE447, ILE354, LEU443, VAL444	10%
Napthalene	-6,5	Ikatan van der Waals: ALA455 , GLN277 , PHE273 , PHE351 , ILE354 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: ALA454, LEU456, VAL444	35%
P-cymene	-6,4	Ikatan van der Waals: PHE273 , PHE351 , ILE354 , GLN277 , VAL270, ALA455 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444 , LEU456, ALA454, ILE447 Interaksi alkil: LYS448	45%
Eucalyptol	-6,4	Ikatan van der Waals: LEU456, GLN277 , PHE351 , PHE273 , ILE354 , HIS440, TYR314 Ikatan hidrogen konvensional: TYR464 Interaksi alkil: VAL444, ILE447	20%
b-Pinene	-6,3	Ikatan van der Waals: PHE352, ILE447, PHE273 , GLN277 , LEU456, TYR314, LEU443, HIS440 Interaksi Pi-Alkyl: TYR456, VAL444 , ILE354	15%
Cinnamic-acid	-6,2	Ikatan van der Waals: ILE354 , PHE273 , PHE351 , GLN277 , LEU456, ALA454, ALA455 , LYS448 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444	25%
Campene	-6,2	Ikatan van der Waals: PHE351 , ILE447, LEU443, HIS440, GLN277 Interaksi Pi-Alkyl: PHE273 Interaksi alkil: ILE354, VAL444	10%
Borneol	-6,2	Ikatan van der Waals: PHE351 , LEU456, TYR464 , ILE447, HIS440, ILE354 , PHE273 , GLN277 , CYS276 Interaksi alkil: VAL444	30%
Alpha-terpinene	-6,1	Ikatan van der Waals: ILE354 , PHE273 , PHE351 , GLN277 , VAL270, ALA455 Interaksi alkil: VAL444, ALA454 , LEU456 , LYS448, ILE447	35%
Eugenol	-6,1	Ikatan van der Waals: PHE273 , HIS274, ALA455 , LEU456 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi Pi-Alkyl: PHE351, ILE354, HIS440 Interaksi alkil: VAL270, LEU443, VAL444, ILE447, ALA454	10%
Geraniol	-6,1	Ikatan van der Waals: PHE352, PHE273 , ALA454, HIS274, LEU456 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277, VAL270 Interaksi Pi-Alkyl: HIS440, LEU443 Interaksi alkil: ILE354, VAL444, ILE447	5%
Geranial	-5,9	Ikatan van der Waals: HIS440, LEU460, TYR464 , GLN277 , PHE273 , ILE354 , ALA455 Ikatan hidrogen konvensional: TYR314 Interaksi alkil: ALA454 , LYS448 , VAL444, LEU456 , ILE447	45%
Cinnamaldehyde	-5,9	Ikatan van der Waals: ALA455 , ALA454, HIS274, VAL270, PHE351 , PHE273 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: ILE354	20%
Cinnamyl-alcohol	-5,8	Ikatan van der Waals: ILE354 , PHE273 , PHE351 , GLN277 , ALA455 , LEU456, LYS448 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444 Interaksi unfavorable acceptor-acceptor: ALA454	40%
Linalool	-5,7	Ikatan van der Waals: LEU456 , LEU460, GLN277 , TYR464 , TYR314, SER280 Interaksi Pi-Alkyl: PHE273, HIS440 Interaksi alkil: LEU443, VAL444, ILE447, ILE354	20%
Myrcene	-5,7	Ikatan van der Waals: GLN277 , ALA455 , ALA454, PHE351 , HIS440 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444 , ILE447 , ILE354, PHE273 Interaksi alkil: LYS448 , LEU456	35%
Cis-ocimene	-5,7	Ikatan van der Waals: GLN277 , ALA455 , VAL444, PHE351 Interaksi Pi-Alkyl: HIS440, PHE273, ILE354, ILE447 , ALA454 Interaksi alkil: LEU456	25%
Ascorbic-acid	-5,5	Ikatan van der Waals: ILE317, THR279, GLU286, TYR334, GLU282, PHE218, ASN219, ASN221, TYR214, MET320, VAL324 Ikatan hidrogen konvensional: THR283, MET220 Ikatan karbon-hidrogen: LEU321	0%
Phenols	-5,5	Ikatan van der Waals: TYR314, TYR464 , GLN277 Ikatan hidrogen konvensional: HIS440 Interaksi Pi-Alkyl: PHE273, PHE351, ILE447 Interaksi alkil: ILE354, VAL444, LEU456	20%
2-vinylphenol	-5,5	Ikatan van der Waals: ILE354 , ALA455 , PHE351 , PHE273 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi Pi-Sigma: ILE447	45%

		Interaksi Pi-Alkyl: ILE447, VAL444 Interaksi alkil: LEU456, ALA454	
3-phenylprop anal	-5,5	Ikatan van der Waals: ILE447, HIS440, GLN277, CYS276, LEU460, SER280 Ikatan hidrogen konvensional: TYR314 Interaksi Pi-Pi T-shaped: PHE273 Interaksi Pi-Alkyl: ILE354, VAL444	30%
Niacin	-5,4	Ikatan van der Waals: LYS448, GLN445 , ASP466, ARG465, GLN442 Ikatan hidrogen konvensional: TYR464, TYR468 Interaksi Pi-Alkyl: VAL444 Interaksi alkil: ALA441 Interaksi unfavorable donor-donor: MET467	10%
Aldehydes	-5,3	Ikatan van der Waals: VAL444, PHE273, ALA455 , ILE447, HIS274 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi alkil: LEU456, ALA454 , VAL270, PHE351	20%
Benzyl-alcohol	-5,3	Ikatan van der Waals: MET467, ALA441, ASP466, GLN445 , VAL444, LYS448 Ikatan hidrogen konvensional: TYR468, TYR464 Interaksi Pi-Sigma: TYR464	5%
Benzaldehyde	-5	Ikatan van der Waals: ILE354, PHE273 , HIS274, VAL270, ALA454, PHE351 , LEU456 Ikatan hidrogen konvensional: GLN277 Interaksi Pi-Sigma: ILE447 Interaksi Pi-Alkyl: VAL445	20%



Gambar 1 Visualisasi 2D fenofibrat dengan PPAR α

Keterangan : Visualisasi interaksi Fenofibrat dengan PPAR α .



(A)



(B)

Gambar 2 Visualisasi 2D Ligan Uji

Keterangan: Visualisasi senyawa (a) Epicatechin dan (b) Benzyl-benzoate.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* dan Telmisartan terhadap PPAR γ

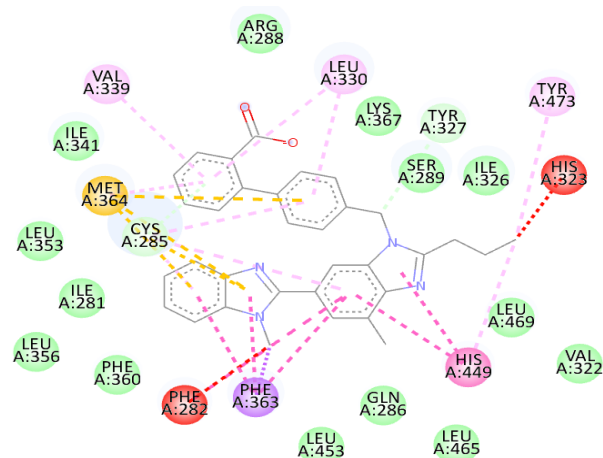
Hasil penambatan telmisartan sebagai *native ligand* protein PPAR γ ditampilkan pada **Tabel 4**. Adapun visualisasi interaksi dan residu asam amino yang terbentuk dari hasil penambatan tersebut dapat dilihat pada **Gambar 3** dan **Gambar 4**.

Tabel 4 Penambatan Molekul Senyawa Aktif Kayu Manis terhadap Protein PPAR γ

Ligan	ΔG (kkal/ mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino
Telmisartan (Native ligand)	-12,9	Ikatan van der Waals: LEU353, ILE341, ARG288, LYS367, SER289, ILE326, LEU469, VAL322, LEU465, GLN286, LEU453, PHE360, LEU356, ILE281 Ikatan karbon-hidrogen: CYS285 Interaksi Pi-Donor hidrogen : TYR327 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Sigma: PHE363 Interaksi Pi-Pi T-shaped: PHE282 Interaksi Pi-Alkyl: VAL339, LEU330, TYR473 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363 Unfavorable Bumps : HIS323, PHE282	100%
Benzyl-benzoate	-8,3	Ikatan van der Waals: LEU353, ILE281, LAU356, PHE360, GLN286, LEU465, LEU469, TYR473, SER289 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Pi T-shaped: HIS449, LEU453 Interaksi Pi-Alkyl: CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363, PHE282	40%
Napthalene	-7,5	Ikatan van der Waals: HIS449, LEU353, LEU356, PHE360, PHE282 Interaksi Pi-Sulfur: MET364, CYS285 Interaksi Pi-Alkyl: ILE281 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	20%
2H-1-Benzopyran-2-one	-7,4	Ikatan van der Waals: HIS449, PHE282, PHE360, LEU356, LEU353 Interaksi Pi-Sulfur: MET364, CYS285 Interaksi Pi-Alkyl: ILE281 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	20%
(-)-Epicatechin	-7,3	Ikatan van der Waals: ILE341, VAL339, LEU340, ILE326, ILE296, ILE325, PHE226, LEU228, LEU333, CYS285, MET364 Interaksi Pi-Sigma: LEU330 Interaksi Pi-Alkyl: ALA292 Interaksi Amide-Pi Stacked : MET329 Interaksi Pi-Cation: ARG288 Interaksi Pi-Anion: GLU295	8%
Cinnamic-acid	-7	Ikatan van der Waals: LEU353, LEU356, PHE360, GLN286, LEU453 Ikatan hidrogen konvensional: PHE282 Ikatan karbon-hidrogen: HIS449 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: ILE281, CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	28%
Caffeic-acid	-6,9	Ikatan van der Waals: LEU356, ALA278, ILE281, TYR327, LYS367, HIS449, TYR473, SER289 Ikatan hidrogen konvensional: PHE282, PHE360 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: PHE363 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	24%
Cinnamyl-alcohol	-6,6	Ikatan van der Waals: LEU356, LEU353, HIS449, GLN286, PHE360 Interaksi Pi-Donor hidrogen : PHE282 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: CYS285, ILE281 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	24%
Cinnamaldehyde	-6,5	Ikatan van der Waals: LEU356, ILE281, LEU353, HIS449, LEU453, PHE282, PHE360 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	28%
Alpha-terpinene	-6,4	Ikatan van der Waals: LEU449, GLN286, LEU453, PHE360 Interaksi Pi-Sigma: PHE282 Interaksi Pi-Alkyl: ILE281, LEU353, PHE363 Interaksi alkil: CYS285, MET364	12%
Eugenol	-6,4	Ikatan van der Waals: ALA278, PHE282, TYR327, LYS367, LEU469, LEU453 Ikatan karbon-hidrogen: HIS449 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: PHE360, ILE281, LEU356, CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	20%
P-cymene	-6,4	Ikatan van der Waals: ILE281, HIS449, GLN286, SER289, LEU469, LEU453, PHE282 Interaksi Pi-Sulfur: MET364, CYS285 Interaksi Pi-Alkyl: PHE363, MET364 Interaksi alkil: PHE363 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	28%
Farnesol	-6,4	Ikatan van der Waals: LEU453, HIS449, LYS367, LEU333, ALA292, SER289, TYR327 Ikatan hidrogen konvensional: ARG288	20%

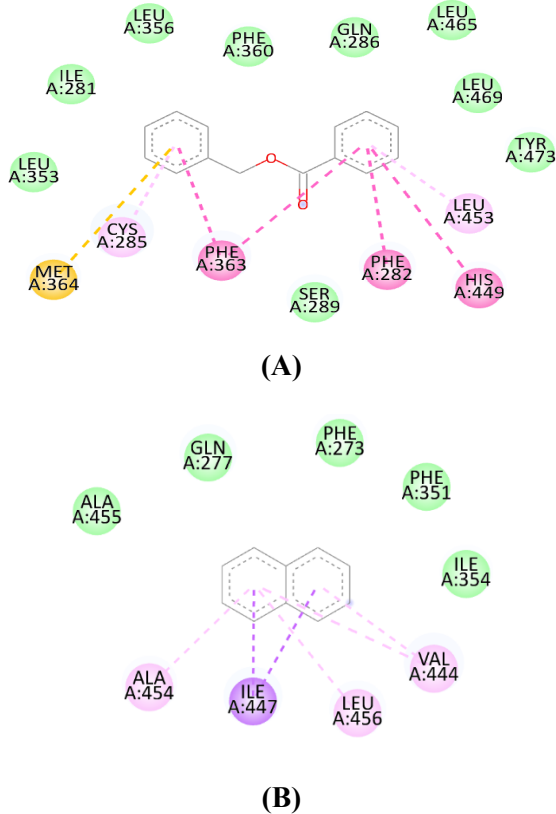
		Interaksi Pi-Sigma: PHE363 Interaksi Pi-Alkyl: ILE326, LEU330 Interaksi alkil: CYS285	
Myrcene	-6,4	Ikatan van der Waals: ALA278, GLN286 , LEU465 , LEU469 , HIS449 Interaksi Pi-Alkyl: ILE281, PHE360, LEU356, PPHE363, MET364, LEU353, CYS285, PHE282, LEU453 Interaksi alkil: ALA278, GLN286, HIS449, LEU465, LEU469	12%
Linalool	-6	Ikatan van der Waals: LEU453 , TYR473, LEU469 , LEU465 , SER289 , GLN286 , HIS449, ILE281 , LEU353 Interaksi Pi-Sigma: PHE363 , PHE282 Interaksi Pi-Alkyl: PHE282, PHE363 Interaksi alkil: MET364, CYS285, PHE360	32%
3-phenylpropanal	-5,9	Ikatan van der Waals: ILE281 , PHE360 , PHE282, LEU453 , LEU469 , LEU465 , GLN286 , HIS449 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 , CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	32%
2-vinylphenol	-5,8	Ikatan van der Waals: GLN286 , LEU453 , HIS449, TYR327, LYS367 , ILE2281 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 , CYS285 Interaksi Pi-Alkyl: PHE282 Interaksi alkil: CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	20%
Benzaldehyde	-5,6	Ikatan van der Waals: LEU353 , ILE281 , LEU356 , PHE360 , PHE282, HIS449 Interaksi Pi-Sulfur: MET364 Interaksi Pi-Alkyl: CYS285 Interaksi Pi-Pi Stacked : PHE363	24%
Bornyl-acetate	-5,5	Ikatan van der Waals: VAL450, TYR473, LYS457, LEU465 , GLN470, MET463, ASP475, LYS474, LEU453 , GLN454	8%
Borneol	-5,4	Ikatan van der Waals: LSER245, GLY239, ASN335, VAL248, LEU340, PRO246 Ikatan hidrogen konvensional: ILE236 Interaksi Pi-Sigma: PHE347 Interaksi Pi-Alkyl: LEU237 Interaksi alkil: PHE347	0%
IR-a-pinene	-5,4	Ikatan van der Waals: GLU471, THR297 Interaksi alkil: LEU468, VAL315, VAL322, LYS319, LEU318, ILE472, VAL293	0%
Eucalyptol	-5,4	Ikatan van der Waals: ASN335, VAL248, ILE236, LEU340 Ikatan hidrogen konvensional: SER245 Ikatan karbon-hidrogen: PRO246 Interaksi Pi-Sigma: PHE347 Interaksi Pi-Alkyl: LEU237, PHE347 Interaksi Pi-Pi Stacked: PHE363	4%
Geranial	-5,3	Ikatan van der Waals: MET329, ALA292, LEU333, ILE326 , ILE341 Ikatan hidrogen konvensional: ARG288 Interaksi alkil: LEU330	8%
Geraniol	-5,3	Ikatan van der Waals: TYR327, SER289 , ILE326 , PHE360 , MET364, LYS367 , TYR473 Interaksi Pi-Alkyl: CYS285, PHE282, PHE363, HIS449 Interaksi alkil: TYR327, SER289, ILE326, PHE360, MET364, LYS367, TYR473	16%
Benzyl-alcohol	-5,3	Ikatan van der Waals: HIS449, ILE281 , LEU356 , PHE360 , ALA278, PHE282 Interaksi Pi-Sulfur: CYS285, MET364 Interaksi Pi-Pi Stacked : PHE363	20%
b-Pinene	-5,3	Ikatan van der Waals: GLN454, LYS474, ASP475, GLN470, TYR473, LEU465 , VAL450 Interaksi alkil: LYS457, LEU453	4%
Phenols	-5,2	Ikatan van der Waals: GLN286 , SER289 Interaksi Pi-Pi T-shaped: PHE363 Interaksi Pi-Alkyl: LEU469, LEU465, HIS449, TYR473 , PHE282, PHE363, CYS285, LEU453, MET364 Interaksi alkil: GLN286, SER289 Interaksi Pi-Pi Stacked: HIS449, PHE282	12%
Camphene	-5,2	Ikatan van der Waals: MET463, GLN470, LYS474, TYR473, GLN454 Interaksi alkil: LEU453, LYS457, LEU465	0%
Niacin	-5,1	Ikatan van der Waals: HIS449, PHE360 , LEU356 , ILE281 , LEU353 , MET364 Interaksi Pi-Alkyl: PHE363, CYS285, PHE282 Interaksi alkil: HIS449, PHE360, LEU356, ILE281, MET364, LEU353	16%
Aldehydes	-5,1	Ikatan van der Waals: LEU330, GLU295 Interaksi Pi-Alkyl: ARG288, MET329, ALA292, PHE226, ILE296, ILE326, LEU228, LEU333	0%
Cis-ocimene	-5,1	Ikatan van der Waals: SER289 , LYS367 Interaksi Pi-Alkyl: PHE282, CYS285, HIS449, TYR327, ILE326, PHE363, LEU330	12%

Ascorbic-acid	-5	Ikatan van der Waals: ALA433, SER429, LYS422, PRO426, SER428, HIS425 LEU431 Ikatan hidrogen konvensional: GLN430, LEU421	0%
---------------	----	---	----



Gambar 3 Visualisasi 2D Telmisartan dengan PPAR γ

Keterangan: Visualisasi interaksi Telmisartan dengan PPAR γ .



Gambar 4 Visualisasi Ligan Uji

Keterangan: Visualisasi senyawa (a) Benzyl-benzoate dan (b) Napthalene.

Interactions			
	van der Waals		Pi-Sulfur
	Unfavorable Bump		Pi-Pi Stacked
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Pi T-shaped
	Pi-Donor Hydrogen Bond		Pi-Alkyl
	Pi-Sigma		

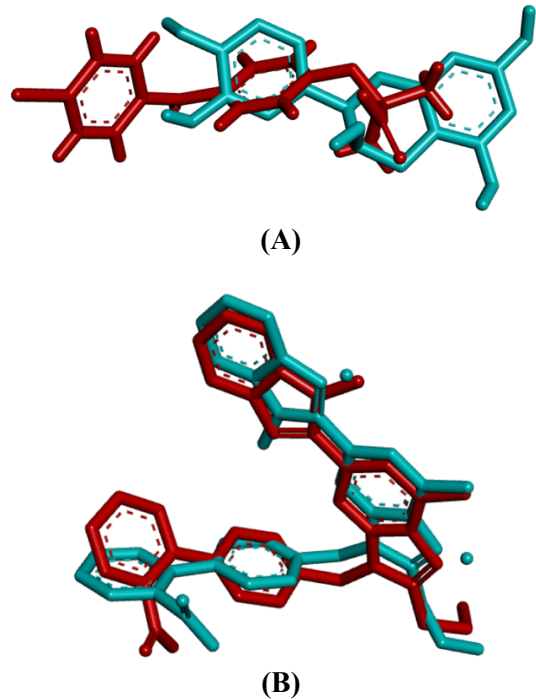
Validasi Metode Penambatan

Hasil pengulangan pengulangan penmbatan (*ReDocking*) menunjukkan bahwa *native ligand* fenofibrat dengan protein target PPAR α (kode: 6L36) menghasilkan nilai RMSD 0,954 Å, sedangkan *native ligand* telmisartan dengan protein target PPAR γ (kode: 3VN2) menghasilkan nilai RMSD 1,654 Å. Hasil lengkap *ReDocking* dapat dilihat pada **Tabel 5**. Adapun visualisasi perbandingan *overlay* antara *native ligand* sebelum dan setelah *ReDocking* dari masing-masing protein target ditampilkan pada **Gambar 5**.

Tabel 5 Hasil Validasi

Native Ligand	Jumlah Pengulangan	Nilai RMSD
Fenofibrat	3 kali	0,954 Å
Telmisartan	3 kali	1,654 Å

Keterangan: Data hasil validasi nilai RMSD *native ligand* setelah re-docking menggunakan *website* DockRMSD



Gambar 5 Overlay Native Ligand

Keterangan: Visualisasi *native ligand* sebelum (biru) dan setelah dilakukan *re-docking* (merah) (a) Fenofibrat dan (b) Telmisartan.

PEMBAHASAN

Prediksi Profil Fisikokimia Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii*

Prediksi sifat fisikokimia berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* merupakan pengujian awal dalam evaluasi *drug-likeness* suatu senyawa¹⁴. Kriteria ini mencakup empat parameter dengan ambang batas spesifik, LogP (≤ 5), massa molekul (≤ 500 Da), jumlah akseptor ikatan hidrogen (≤ 10), dan jumlah donor ikatan hidrogen (≤ 5). Suatu senyawa dianggap memenuhi persyaratan sebagai kandidat sediaan oral apabila tidak melanggar lebih dari satu kriteria^{15,16}. Parameter-parameter tersebut berfungsi sebagai indikator ketersediaan oral dan kemampuan absorpsi senyawa, sekaligus menjadi acuan dalam perancangan molekul obat¹⁷.

Dalam analisis parameter fisikokimia tersebut, massa molekul menjadi faktor pertama yang dievaluasi. Massa molekul ideal tidak melebihi 500 Da, yang berkorelasi signifikan dengan karakteristik kimia senyawa¹⁵. Terdapat hubungan proporsional antara massa molekul dan intensitas sifat kimia suatu polimer, di mana massa molekul yang tinggi cenderung menunjukkan sifat kimia yang lebih stabil¹⁶. Berdasarkan evaluasi pada **Tabel 1**, seluruh 31 senyawa yang dianalisis memiliki massa molekul kurang dari 500 Da, mengindikasikan potensi profil farmakokinetik yang baik untuk absorpsi oral.

Selain massa molekul, nilai Log P juga memiliki peran krusial dalam menentukan karakteristik senyawa. Nilai Log P optimal berada pada interval -4 hingga 5. Yang berimplikasi pada profil distribusi senyawa¹⁸. Senyawa dengan nilai Log P sangat rendah bersifat hidrofilik, sehingga sulit menembus membran lipid dan cenderung terdistribusi di kompartemen berair. Hal ini mengakibatkan penyerapan yang buruk di saluran pencernaan. Sebaliknya, molekul dengan Log P lebih dari 5 terlalu hidrofobik, menyebabkan penumpukan di jaringan lemak kelarutan plasma rendah, dan waktu eliminasi yang memanjang¹⁹. Dari analisis **Tabel 1**, 26 senyawa memiliki nilai Log P lebih dari sama dengan 5, mengindikasikan bahwa senyawa tersebut terlalu hidrofobik. Sebaliknya, lima senyawa (2H-1-benzopyran-2-one, geranial, myrcene, cis-ocimene, dan ascorbic-acid) memiliki Log P kurang dari sama dengan 5, mengindikasikan keseimbangan hidrofilik-hidrofobik yang baik untuk penyerapan oral.

Melengkapi evaluasi parameter fisikokimia tersebut, aspek ikatan hidrogen juga menjadi

pertimbangan penting dalam prediksi bioavailabilitas senyawa. Ikatan hidrogen berperan penting dalam partisi dan permeabilitas obat. Kapasitas ikatan hidrogen yang tinggi membutuhkan lebih banyak energi untuk proses absorpsi¹⁸. Menurut aturan Lipinski, senyawa dengan lebih dari lima akseptor ikatan hidrogen atau lebih dari sepuluh donor ikatan hidrogen cenderung memiliki permeabilitas dan distribusi yang rendah¹⁶. Seluruh 31 senyawa yang diteliti memenuhi kriteria ini, memiliki jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen dalam batas yang disarankan, sehingga tidak membutuhkan banyak energi untuk proses absorpsi dan berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik.

Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii*

Tahapan lanjutan dalam pemilihan kandidat obat adalah analisis ADMET untuk mengurangi risiko kegagalan dalam pengembangan obat²⁰. Prediksi farmakokinetik dilakukan melalui parameter permeabilitas CaCO_2 , absorpsi saluran cerna, permeabilitas *volume of distribution at steady state* (VDss), *blood brain barrier* (BBB), status CYP2D6 dan CYP3A4, *total clearance*, serta uji AMES dan hepatotoksitas¹⁴.

Dalam aspek absorpsi, evaluasi dilakukan melalui parameter permeabilitas CaCO_2 dan absorpsi intestinal. Permeabilitas CaCO_2 mengukur kemampuan senyawa menembus sel adenokarsinoma usus besar manusia, dengan klasifikasi tinggi (>70 nm/sec), sedang (4-70 nm/sec), dan rendah (<4 nm/sec)¹⁹. Seluruh 31 senyawa yang diteliti menunjukkan permeabilitas yang rendah. Sementara itu, absorpsi intestinal mengukur kemampuan penyerapan usus berdasarkan rasio ekskresi, dengan klasifikasi baik (70-100%), sedang (20-70%), dan buruk ($<20\%$)^{19,21}. Dari analisis **Tabel 2**, 28 senyawa menunjukkan absorpsi intestinal baik, dua senyawa (epicatechin dan caffeic-acid) menunjukkan absorpsi sedang (69%), dan ascorbic-acid menunjukkan absorpsi rendah (32%).

Melanjutkan kajian farmakokinetik, aspek distribusi obat dikaji melalui parameter permeabilitas VDss, BBB, dan CNS. VDss mengindikasikan distribusi anatar jaringan dan plasma, dengan nilai $<-0,15$ L/kg dianggap rendah dan $>0,45$ L/kg dianggap tinggi²². Pada **tabel 2**, tiga senyawa (caffeic acid, cinnamic-acid, dan niacin) memiliki VDss $<-0,15$ menunjukkan dominasi di plasma, sementara 28 senyawa lainnya memiliki nilai anatar -0,15 hingga 0,45 mengindikasikan distribusi sedang.

Parameter BBB (nilai >2 menunjukkan penetrasi tinggi, $<0,1$ menunjukkan penetrasi rendah) menunjukkan seluruh 31 senyawa memiliki nilai <2 , dengan delapan senyawa memiliki nilai $<0,1$ mengindikasikan penetrasi otak yang sangat terbatas¹⁵. Permeabilitas CNS (logPS >-2 menunjukkan kemampuan penetrasi, <-3 menunjukkan ketidakmampuan) mengonfirmasi dua senyawa (epicatechin dan ascorbic-acid) memiliki logPS <-3 , menunjukkan ketidakmampuan mereka menembus CNS, konsisten dengan hasil evaluasi BBB²³.

Berkaitan dengan proses biotransformasi, metabolisme obat dikaji melalui interaksinya dengan sistem enzim sitokrom P450 terutama isoform CYP2D6 dan CYP3A4 yang merupakan enzim detoksifikasi utama di hati dan berperan dalam mayoritas reaksi metabolik oksidatif. Evaluasi ini penting untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat yang tidak diinginkan^{22,24}. Berdasarkan hasil analisis pada **Tabel 2**, seluruh 31 senyawa tidak berperan sebagai substrat maupun inhibitor kedua isoform enzim tersebut, mengindikasikan risiko interaksi obat yang minimal dan profil keamanan yang baik bila dikombinasikan dengan obat lain.

Tahapan akhir dalam evaluasi farmakokinetik mencakup aspek ekskresi dan toksisitas. Ekskresi diprediksi melalui *total clearance*, yang berperan dalam bioavailabilitas dan penentuan dosis^{23,25}. Ke-31 senyawa yang diteliti menunjukkan laju eliminasi moderat dengan potensi waktu paruh yang memadai untuk efek terapeutik optimal. Toksisitas dianalisis melalui uji AMES dan hepatotoksitas. Dari seluruh senyawa, hanya 2H-1-benzopyran-2-one yang positif pada uji AMES, mengindikasikan potensi mutagenik, sementara tidak ada senyawa yang menunjukkan indikasi hepatotoksik, menegaskan profil keamanan yang baik terkait fungsi hati^{23,25}.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* dan Fenofibrat dengan PPAR α

Penambatan molekuler terhadap 31 senyawa aktif *Cinnamomum burmannii* pada PPAR α menghasilkan data energi ikatan bebas (ΔG) yang menunjukkan afinitas lebih rendah dibandingkan fenofibrat sebagai kontrol positif. Fenofibrat merupakan agonis PPAR α yang berfungsi sebagai *native ligand* PPAR α dengan kemampuan memodulasi ekspresi gen untuk metabolisme lipid dan lipoprotein²⁶.

Mekanisme kerjanya mencakup peningkatan pembersihan plasma lipoprotein kaya trigliserida dan lipolisis melalui aktivasi lipoprotein lipase²⁷. Peran pentingnya dalam meningkatkan aktivitas PPAR α menjadikan fenofibrat kandidat potensial untuk pengobatan gangguan metabolisme lipid penyebab obesitas²⁸.

Hasil analisis pada **Tabel 4** menunjukkan hasil analisis penambatan dengan parameter energi ikatan yang bervariasi di antara senyawa yang diuji. Fenofibrat memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) -9,2 kkal/mol. Di antara senyawa-senyawa tersebut, epicatechin (**Gambar 2A**) mencapai nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah yaitu -8 kkal/mol. Pada urutan kedua, benzyl-benzoate (**Gambar 2B**) memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -7,3 kkal/mol. Berdasarkan hasil tersebut, senyawa aktif ini diketahui memiliki stabilitas ikatan yang baik pada protein PPAR α dibandingkan senyawa lainnya. Hal ini didasarkan pada prinsip bahwa nilai energi ikatan bebas yang semakin rendah pada kompleks protein-ligan mengindikasikan interaksi yang lebih optimal dan stabilitas pengikatan yang lebih baik²⁹.

Berdasarkan analisis persamaan residu asam amino, terdapat 4 senyawa dengan tingkat kemiripan tertinggi sebesar 45%, yaitu benzyl-benzoate, p-cymene, geranial, dan 2-vinylphenol. Analisis persamaan residu asam amino berperan dalam mengevaluasi potensi interaksi ligan uji dengan *ligand binding domain* (LBD) protein³⁰. Komparasi residu asam amino antara kompleks ligan-protein target dengan obat kontrol dapat memprediksi keberadaan sisi aktif dan efek terapeutik yang sebanding³¹. Derajat kemiripan ikatan residu asam amino dengan sisi aktif kontrol berbanding lurus dengan potensi senyawa aktif dalam memodulasi aktivitas PPAR α .

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Cinnamomum burmannii* dan Telmisartan dengan PPAR γ

Penambatan molekuler terhadap 31 senyawa aktif *Cinnamomum burmannii* pada PPAR γ menunjukkan nilai energi ikatan bebas yang lebih lemah dibandingkan dengan kontrol obat telmisartan. Telmisartan, suatu antagonist selektif reseptor AT1 angiotensin II, memiliki efek metabolik yang menguntungkan melalui aktivitasnya sebagai agonis parsial PPAR γ ³². Mekanisme kerjanya meliputi peningkatan ekspresi lipoprotein lipase, modulasi adipokin, dan penghambat penyerapan kolesterol usus.

Pada kondisi obesitas, terjadi peningkatan produksi angiotensin II di jaringan adiposa yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan fungsi adiposa³³.

Hasil analisis penambatan yang tercantum pada **Tabel 4** menunjukkan bahwa telmisartan memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) -9,2 kkal/mol. Senyawa aktif Benzyl-benzoate *mol* (**Gambar 4A**) memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) terkecil sebesar -8,3 kkal/mol dan diikuti oleh naphthalene (**Gambar 4B**) dengan nilai energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -7,5 kkal/mol. Nilai energi ikatan bebas yang lebih rendah mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih kuat dan stabilitas kompleks reseptor-ligan yang baik³⁴. Meskipun tidak melampaui potensi telmisartan kedua senyawa tersebut menunjukkan kapasitas pengikatan yang baik terhadap PPAR γ , yang berpotensi menghasilkan efek modulasi pada aktivitas reseptor.

Analisis persamaan residu asam amino dilakukan terhadap kompleks ligan-reseptor. Analisis ini menunjukkan bahwa benzyl-benzoat memiliki presentase tertinggi sebesar 40%, diikuti oleh senyawa linalool dan 3-phenylpropanal yang masing-masing mencapai 32%. Presentase kemiripan ini mencerminkan derajat kesamaan dalam hal interaksi spesifik pada sisi aktif reseptor PPAR γ . Semakin tinggi tingkat kemiripan dengan obat kontrol, semakin besar probabilitas senyawa tersebut untuk menginsisi respon biologis yang serupa³⁵. Dengan demikian, benzyl-benzoat, linalool, dan 3-phenylpropanal dapat dipertimbangkan sebagai kandidat potensial untuk pengembangan agen antiobesitas yang menargetkan aktivasi PPAR γ .

Visualisasi Hasil Penambatan

Hasil visualisasi penambatan molekuler menampilkan berbagai jenis ikatan yang ditandai dengan warna berbeda untuk mempermudah analisis. Terdapat beberapa jenis ikatan utama yang menentukan kekuatan pengikatan antara *native ligand* dengan protein target. Ikatan hidrogen (*carbon hydrogen bond* dan *pi-donor hydrogen bond*) terjadi ketika atom hidrogen pada karbon berinteraksi dengan atom seperti oksigen atau nitrogen. Interaksi hidrofobik seperti *pi-alkyl* mendorong pengusiran air dan meningkatkan kestabilan ikatan³⁵. Ikatan Van der Waals merupakan gaya tarik lemah antara atom yang berdekatan³⁶.

Beberapa interaksi tambahan juga berperan penting dalam *molecular docking*. Interaksi pi-pi yaitu pi-pi T-shaped (cincin aromatik

membentuk sudut tegak lurus) dan pi-pi stacked (sinsin aromatik sejajar) membantu menstabilkan struktur aromatik. Pi-sigma (antara sistem aromatik dan ikatan tunggal) dan pi-sulfur (antara sistem aromatik dan atom belerang) memberikan kontribusi khusus pada kestabilan³⁶. Sementara itu, *unfavorable bump* adalah kondisi tidak diinginkan yang terjadi ketika atom terlalu dekat dan saling tolak³⁷. Semua interaksi ini sangat penting untuk mengembangkan obat yang efektif dengan pengikatan yang kuat pada target.

KESIMPULAN

1. Senyawa epicathechin dan benzyl-benzoat memiliki keunggulan farmakokinetik dengan absorpsi oral yang efisien di saluran pencernaan, distribusi sistemik yang merata, dan profil keamanan yang baik ditunjukkan oleh sifat non-toksiknya.
2. Senyawa epicatechin diprediksi memiliki potensi untuk mengaktivasi PPAR α karena memiliki nilai ikatan residu asam amino terendah dan kemiripan residu asam amino tertinggi kedua.
3. Benzyl-benzoat diprediksi memiliki potensi untuk mengaktivasi PPAR γ karena memiliki nilai ikatan residu asam amino terendah dan kemiripan residu asam amino tertinggi.

SARAN

Berdasarkan hasil analisis data, senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) diprediksi memiliki potensi sebagai antiobesitas melalui modulasi protein PPAR α dan PPAR γ . Untuk memvalidasi hasil prediksi tersebut, diperlukan serangkaian penelitian lanjutan seperti, dilakukannya penelitian *in vitro* untuk mengevaluasi aktivitas biologi senyawa dan interaksinya dan dapat dilanjutkan dengan penelitian *in vivo* untuk menilai efektivitas dan keamanan senyawa tersebut pada hewan coba.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana atas dukungan pendanaan dari Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan orangtua Mahasiswa (IOM). Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada bapak Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD yang telah berkenan menjadi *reviewer* dalam proses penyusunan jurnal.

REFERENSI

1. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
2. Sumarni, Bangkele Y, Elli. Persepsi Orang Tua, Guru, dan tenaga Kesehatan Tentang Obesitas. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*. 2023;9(1).
3. Saraswati SK, Rahmaningrum FD, Pahsya MNZ, Paramitha N, Wulansari A, Ristantya AR, et al. Literature Review : Faktor Risiko Penyebab Obesitas. *MEDIA KESEHATAN MASYARAKAT INDONESIA*. 2021 Feb 1;20(1):70–4.
4. Stierman B, Afful J, Carroll MD, Chen TC, Davy O, Fink S, et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017-March 2020 Prepandemic Data Files-Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes [Internet]. Vol. 158, *National Health Statistics Reports Number*. 2021 May. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
5. Indanah, Sukesih, Fairuzza, Khoiriyah. Obesitas Pada Balita. Vol. 12, *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan*. 2021.
6. Setia A, Sutyarso P, Darwis I. Efek Pemberian Ekstrak Spirulina (*Arthrospira*) dalam Terapi Obesitas. 2019.
7. Tiwari A, Daley S, Balasundaram palanikumar. Obesity in Pediatric Patients. 2023 Mar 8 [cited 2024 Jun 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570626/>
8. Ling J, Chen S, Zahry NR, Kao TSA. Economic burden of childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Obesity Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
9. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment (review). Vol. 11, *Experimental and Therapeutic Medicine*. Spandidos Publications; 2016. p. 15–20.
10. Suhri L, Santi I. Potensi Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Sebagai Antihipertensi. *Makassar Natural Product Journal* [Internet]. 2023;1(3):2023–185. Available from: <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mnpj>
11. Mohsin SN, Saleem F, Humayun A, Tanweer A, Muddassir A. Prospective Nutraceutical Effects of Cinnamon Derivatives Against Insulin Resistance in Type II Diabetes Mellitus—Evidence From the Literature. Vol. 21, *Dose-Response*. SAGE Publications Inc.; 2023.
12. Plumeriastuti H, Budiastuti B, Effendi M, Budiarto B. Identification of bioactive compound of the essential oils of *Cinnamomum burmannii* from several areas in Indonesia by gas chromatography-mass spectrometry method for antidiabetic potential. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;(0):1.
13. ilmi I, Filianty F, Yarlina V. Sediaan Kayu Manis (*Cinnamomum Sp.*) sebagai Minuman Fungsional Antidiabetes: Kajian Literatur [Internet]. 2022. Available from: <https://jurnal.unpad.ac.id/jukimpad>
14. Riyaldi MR, Fatiya NU, F Dipadharma RH, Kusnadi IF, Hidayat S, Suhandi C. Studi In Silico Senyawa Pada Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum L.*) Sebagai Inhibitor Pada Influenza [Internet]. 2022. Available from: <http://www.swissadme.ch/index.php>
15. Prasiska Wulandari R, Gabriel K, Aulia Nurdin H, Hauna Pakhrul DF, Salmandhiya Harits S, Prameswari N, 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 [Internet]. Vol. 12, J. Chem. Sci. 2023. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
16. Fakih TM, Putri NWRP, Marillia V, Ramadhan DSF, Darusman F. Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan Molecular Docking Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARS-CoV-2. *Jurnal Riset Kimia*. 2022 Mar 13;13(1):111–21.
 17. Zumna M, Ummahati D, Nailul Muna L, Studi Pendidikan Kimia P, Ilmu Tarbiyah dan Keguruan F, Islam Negeri Sunan Kalijaga U, et al. Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Aktif Dalam Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*). 2023; Available from: <https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs>
 18. Koban MAG, Lestari SR, Setiowati FK. Analisis In Silico Naringenin dari Umbi Akar Batu (*Gerrardanthus macrorhizus* Harv.ex Benth. & Hook.f.) sebagai Antitusif terhadap Reseptor N-methyl-D-aspartate. *Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*. 2022 Oct 30;172–82.
 19. Izzaturahmi AS, Pauziah ASU, Virliana A, Sitinjak GML, Ramadhiany ZZ, Elaine AA, et al. In Silico Study of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer [Internet]. 2023. Available from: <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>
 20. Sagitasa S, Elizabeth K, Sulaeman L, Rafasafly A, Syafr D, Kristande A, et al. Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (*Petiveria alliacea*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Untuk Pengobatan Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2. *Chimica et Natura Acta*. 2021 Aug 26;9(2).
 21. Hakiki A, Banjarmasin M, Selatan K. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian* [Internet]. 2024;5(2). Available from: <https://www.rcsb.org/>.
 22. Wulan Sari S, Wilapangga A, Nawang Sari A, Astriani Program Studi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas S, Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada S, Purwokerto K. Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) Untuk Prediksi Toksisitas [Internet]. Vol. XIX, *Jurnal Bina Cipta Husada*. 2023. Available from: <http://biosig.ui>
 23. Nursanti O. Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes [Internet]. Vol. 3, *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*. 2023. Available from: <https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs>
 24. Krihariyani D, Sasongkowati R, Haryanto · Edy. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-chymotrypsin-like Cysteine Protease Coronavirus. 2020.
 25. Effendi N, Saputri NA, Purnomo H, Aminah A. In Silico ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen Sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*. 2023 Apr 1;19(1):9.
 26. Wang X, Yu C, Liu X, Yang J, Feng Y, Wu Y, et al. Fenofibrate Ameliorated Systemic and Retinal Inflammation and Modulated Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 2;12.
 27. Deerochanawong C, Kim SG, Chang YC. Role of Fenofibrate Use in Dyslipidemia and Related Comorbidities in the Asian Population: A Narrative Review. Vol. 48, *Diabetes and Metabolism*

- Journal. Korean Diabetes Association; 2024. p. 184–95.
28. Shin Y, Lee M, Lee D, Jang J, Shin SS, Yoon M. Fenofibrate regulates visceral obesity and nonalcoholic steatohepatitis in obese female ovariectomized c57bl/6j mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 1;22(7).
 29. Fakih TM, Putri NWRP, Marillia V, Ramadhan DSF, Darusman F. Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan Molecular Docking Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARS-CoV-2. *Jurnal Riset Kimia*. 2022 Mar 13;13(1):111–21.
 30. Pitaloka AD, Nurhijriah CY, Musyaffa HA, Azzahra AM. Indonesian Journal of Biological Pharmacy Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs [Internet]. 2023. Available from: <https://www>.
 31. Abdillah MY, Amalia Y, Novita D. Studi In Silico: Potensi Senyawa Aktif Daun Serai (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Obat Herbal Antiinflamasi Dengan Mekanisme Aktivasi COX-1 dan Penghambatan COX-2 [Internet]. Available from: <http://mglttools.scripps.edu/>
 32. Huang Y, Li Y, Liu Q, Zhang J, Zhang Z, Wu T, et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Mar 12;523(3):787–94.
 33. Imenshahidi M, Roohbakhsh A, Hosseinzadeh H. Effects of telmisartan on metabolic syndrome components: a comprehensive review. Vol. 171, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2024.
 34. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia citriodora*) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ejournal.unib.ac.id/index.php/nmj>
 35. Naufa F, Mutiah R, Yen Y, Indrawijaya A. Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y) [Internet]. Vol. 2022, *J.Food Pharm.Sci*. 2021. Available from: www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA
 36. Reynaldi MA, Faradilla A, Nurbaeti SN, Ih H, Fajriaty I. Molecular Dicking Senyawa Pada Komposisi Cincalok Terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Dihydrogenase Molecular Docking Compounds In Cincalok Composition Against The Plasmodium Falciparum Dihydrogenase Dehydrogenase Receptor [Internet]. Vol. 1, *JPOP*. 2023. Available from: <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/JPOP>
 37. Maulydia NB, Tallei TE, Ginting B, Idroes R, Illian DN, Faradilla M. Analysis of flavonoid compounds of Orange (*Citrus sp.*) peel as anti-main protease of SARS-CoV-2: A molecular docking study. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. IOP Publishing Ltd; 2022.