

ANALISIS MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DARI BIJI ADAS (*Foeniculum vulgare*) TERHADAP RESEPTOR CANNABINOID 1 (CB1) DAN DOPAMINE 1 (D1) DALAM UPAYA STIMULASI NAFSU MAKAN

Shavira Angelina Al Maghfira¹, Yeni Amalia^{2*}, Denis Mery Mirza³

1. Prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.
Email: shaviraa87@gmail.com
2. Departemen Anak, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.
*Korespondensi: Email: dr.yeniamailia@gmail.com
3. Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

ABSTRAK

Pendahuluan : Malnutrisi akut pada anak usia 6-59 bulan merupakan masalah kesehatan global yang secara signifikan memengaruhi pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup. Rendahnya nafsu makan menjadi salah satu hambatan utama penanganan malnutrisi akut pada anak – anak dengan rentang usia tersebut. Kondisi ini dapat ditangani melalui pemanfaatan biji *Foeniculum vulgare*, yang senyawa aktifnya diduga memiliki potensi sebagai stimulan nafsu makan. Namun, afinitas senyawa tersebut terhadap reseptor Cannabinoid 1 (CB1) dan Dopamine 1 (D1) belum banyak dikaji. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi senyawa aktif biji *Foeniculum vulgare* dengan CB1 dan D1 melalui pendekatan molecular docking sebagai dasar pengembangan stimulan nafsu makan.

Metode : Analisis molecular docking digunakan untuk mengevaluasi afinitas dan kemiripan residu asam amino antara senyawa aktif biji *Foeniculum vulgare* dengan reseptor Cannabinoid 1 yang berikatan dengan native ligan AM11542 (PDB ID: 5XRA) dan reseptor Dopamine 1 yang berikatan dengan native ligan non-catechol agonist (PDB ID: 7JOZ). Hasil analisis molecular docking dilanjutkan dengan analisis sifat fisikokimia dan farmakokinetik menggunakan SwissADME.

Hasil dan Pembahasan : Hasil analisis molecular docking menunjukkan bahwa terdapat senyawa yang memiliki nilai ΔG tidak kurang dari -6,7 kcal/mol dengan kemiripan residu hingga 66% diantaranya adalah senyawa dianethole, seselin, psoralen, imperatorin dan xanthotoxin. Prediksi sifat fisikokimia menunjukkan kelima senyawa tersebut memenuhi kriteria drug-likeness. Sementara itu, analisis farmakokinetik menempatkan ferulic acid, P-hydroxy benzoic acid, dan P-coumaric acid sebagai kandidat dengan profil ADME terbaik tanpa potensi hepatotoksitas.

Kesimpulan : Senyawa seselin dan dianethole dalam *Foeniculum vulgare* berpotensi sebagai stimulan nafsu makan melalui aktivasi reseptor CB1 dan D1, dilakukan secara molecular docking.

Kata Kunci : Appetite stimulant; *Foeniculum vulgare*; Cannabinoid 1 receptor; Dopamine 1 receptor; In silico

ABSTRACT

Background : Acute malnutrition in children aged 6-59 months constitutes a global health issue that significantly affects growth, development, and survival. One of the major challenges in its management is reduced appetite. This condition may be addressed through the use of *Foeniculum vulgare* seeds, whose active compounds are believed to have potential as appetite stimulants. However, the affinity of these

compounds for Cannabinoid 1 (CB1) and Dopamine 1 (D1) receptors has not been extensively studied. This study aims to analyze the interaction of active compounds from *Foeniculum vulgare* seeds with CB1 and D1 receptors using molecular docking approach as a basis for developing appetite stimulants.

Methods : Molecular docking analysis was conducted to evaluate the affinity and amino acid residue similarity between active compounds from *Foeniculum vulgare* seeds and the Cannabinoid 1 receptor (PDB ID: 5XRA) complexed with native ligand AM11542, as well as the Dopamine 1 receptor (PDB ID: 7JOZ) complexed with a non-catechol agonist. The docking results were further analyzed for physicochemical and pharmacokinetic properties using SwissADME.

Results : The molecular docking simulation results revealed that compounds such as dianethole, seselin, psoralen, imperatorin, and xanthotoxin exhibited ΔG values not less than -9.3 kcal/mol and residue similarity up to 66%. All five compounds met the drug-likeness criteria based on physicochemical evaluation. In contrast, pharmacokinetic analysis identified ferulic acid, p-hydroxy benzoic acid, and p-coumaric acid as candidates with the most favorable ADME profiles without predicted hepatotoxicity.

Conclusion : Seselin and dianethole compounds in *Foeniculum vulgare* demonstrate potential as appetite stimulants through activation of CB1 and D1 receptors, conducted by molecular docking analysis

Keywords : Appetite stimulant; *Foeniculum vulgare*; Cannabinoid 1 receptor; Dopamine 1 receptor; In silico

PENDAHULUAN

Malnutrisi akut merupakan masalah kesehatan global yang besar, terutama memengaruhi anak-anak di bawah usia lima tahun. Sindrom ini ditandai dengan penurunan berat badan yang substansial dalam waktu singkat (*wasting*) akibat asupan protein atau kalori yang tidak mencukupi, yang dapat menyebabkan masalah pertumbuhan dan berbagai konsekuensi kesehatan (Dipasquale, Cucinotta, & Romano, 2020). Kelompok usia ini sangat rentan mengalami penurunan nafsu makan yang berujung pada penurunan asupan gizi dan berat badan (Putri & Putri, 2023). Di seluruh dunia, hampir 50 juta anak di bawah usia lima tahun terkena dampak kekurangan gizi akut (*wasting*), dengan sekitar 17 juta di antaranya diklasifikasikan sebagai kekurangan gizi akut parah (Mihret, Biset, & Nurye, 2023). Data UNICEF dari tahun 2018 menunjukkan bahwa 10,2% anak di bawah lima tahun menderita kekurangan gizi, sedangkan Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) tahun 2022 melaporkan frekuensi sebesar 7,7% (UNICEF, Kemenkes RI, & Bappenas, 2021). Dampak dari malnutrisi ini tidak hanya mencakup penurunan sistem imun, tetapi juga gangguan perkembangan otak, hingga peningkatan risiko kecacatan permanen dan kematian (Putri & Putri, 2023).

Secara biologis, malnutrisi akut dapat dipicu oleh ketidakseimbangan asupan energi dan nutrisi yang dibutuhkan tubuh. Ketika asupan energi tidak memadai, tubuh mengalami adaptasi fisiologis seperti penurunan massa otot dan lemak, laju metabolisme basal yang menurun, serta pengurangan pengeluaran energi total (Dipasquale, Cucinotta, & Romano, 2020). Selain itu, berbagai faktor patologis seperti perubahan hormonal dan kadar sitokin turut menyebabkan hilangnya nafsu makan (Saunders & Smith, 2010). Aspek sosial seperti isolasi, pengabaian, kemiskinan, serta gangguan psikologis juga turut memperburuk kondisi ini. Oleh karena itu, pendekatan tatalaksana yang komprehensif sangat diperlukan untuk memulihkan status gizi anak dan mencegah perburukan kondisi.

Penanganan malnutrisi akut difokuskan pada pemenuhan kebutuhan energi dan mikronutrien melalui makanan bergizi, suplementasi, serta edukasi gizi (Rokom, 2024). Namun, kendala yang kerap dihadapi adalah rendahnya nafsu makan anak, yang menghambat efektivitas terapi utama. Dalam konteks ini, pemanfaatan tanaman herbal sebagai terapi adjuvan mulai dikaji, salah satunya adalah tanaman adas (*Foeniculum vulgare*). Adas dikenal luas sebagai tanaman obat yang memiliki efek karminatif dan oreksigenik (Budiwati, 2016), berkat kandungan senyawa aktif seperti anetol, fenkon, dan anisaldehid (Rather *et al.*, 2016). Tanaman ini telah digunakan dalam pengobatan tradisional seperti Ayurveda dan Unani, namun penelitian ilmiah mengenai efek peningkat nafsu makan dari adas masih terbatas (Badgujar *et al.*, 2014). Oleh karena itu, studi *in silico* melalui analisis *molecular docking* menjadi pendekatan awal yang strategis untuk mengeksplorasi potensi oreksigenik adas dalam pengembangan terapi

alternatif malnutrisi akut. Dalam studi ini, potensi senyawa aktif adas dianalisis terhadap dua target protein utama yang berperan dalam regulasi nafsu makan, yaitu reseptor CB1 (*Cannabinoid receptor type 1*) dan D1 (*Dopamine receptor subtype 1*), yang masing-masing terlibat dalam pengaturan sinyal oreksigenik (Koch, 2017) dan sistem reward di otak (Walle et al., 2024).

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang menggunakan desain *one-shot case study* yang didasarkan pada metodologi *in silico*. Metode ini menggunakan teknik *molecular docking* untuk menganalisis interaksi senyawa aktif dari biji adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap dua protein target utama, yaitu reseptor *Cannabinoid 1* (CB1) dan reseptor *Dopamine 1* (D1). Analisis ini diperkuat dengan evaluasi profil fisikokimia, prediksi farmakokinetik, serta potensi toksisitas dari masing-masing senyawa. Penelitian ini dilakukan dari bulan April hingga Mei 2025 di Universitas Islam Malang.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan laptop dengan prosesor AMD Ryzen 5 3500U dengan Radeon Vega Mobile Graphics 2.10 GHz, RAM 8 GB, dan sistem operasi Microsoft Windows 11 Home Single Language 23H2 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan meliputi PyRx, Software Biovia Discovery Studio Visualiser, dan Avogadro. Selain itu, berbagai sumber Web diakses: Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (<https://phytochem.nal.usda.gov/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), dan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Struktur 3D dan SMILES dari senyawa aktif dari biji adas (*Foeniculum vulgare*) diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), sedangkan struktur 3D dari protein target Reseptor *Cannabinoid 1* (kode: 5XRA) dan Reseptor *Dopamin 1* (kode: 7JOZ), yang berikatan dengan ligan alami, diunduh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).

Penentuan Senyawa Aktif

Senyawa aktif pada biji adas (*Foeniculum vulgare*) diperoleh melalui studi literatur dari jurnal dan situs "Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases". Nama latin tanaman dimasukkan pada kolom "enter terms", kemudian dipilih sebagai *plant* (ikon "P"). Setelah itu, bagian tanaman difilter dengan memilih "seed" pada opsi "part filter". Dari hasil tersebut, diperoleh 66 senyawa aktif yang terkandung dalam biji adas, dan data diunduh dalam format Excel atau PDF. Selanjutnya, senyawa-senyawa

tersebut dicari struktur kimianya dalam bentuk SMILES dan file 3D-nya diunduh dalam format SDF melalui situs PubChem.

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

Pemilihan senyawa aktif yang akan diuji dilakukan berdasarkan analisis profil fisikokimia, farmakokinetik, serta toksisitasnya. Prediksi ini dilakukan dengan memanfaatkan *web-based SwissADME*. Prosesnya dimulai dengan membuka situs SwissADME dan memilih opsi "*Import*". Selanjutnya, nama senyawa aktif dimasukkan pada kolom yang tersedia, kemudian ditekan tombol "*Add*" untuk menambahkan senyawa ke dalam daftar analisis. Setelah struktur senyawa muncul, dilakukan transfer struktur dengan menekan ikon panah bertuliskan "*transfer sketched structure to the input list of SMILES*", sehingga format SMILES dari senyawa tersebut dapat diperoleh. Proses analisis kemudian dilanjutkan dengan menekan tombol "*Run!*". 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 *Cannabinoid 1 receptor* yang telah berikatan dengan *native* ligan agonis AM115422 dan *Dopamine 1 receptor* yang telah berikatan dengan *native* ligan agonis non-katekol. Situs Protein Data Bank digunakan untuk mendapatkan protein target reseptor *Cannabinoid 1 receptor* dan *Dopamine 1 receptor* dalam format pdb, masing-masing dengan kode 5XRA dan 7JOZ.

Preparasi Protein Target dan Native Ligand

Protein target, yang diperoleh dalam format 3D sebagai file pdb, kemudian dibuat menggunakan alat Biovia Discovery Studio Visualiser. Pemrosesan protein target dilakukan untuk mengisolasi ligan asli yang terkait dengannya. 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 disimpan dalam format Sybyl MOL2.

Preparasi Ligan Uji

Struktur senyawa aktif diambil dalam format *Canonical SMILES* dalam situs PubChem. Selanjutnya, *Canonical SMILES* tersebut diimpor ke dalam situs SwissADME untuk dilakukan analisis. Setelah itu, data diekspor dan diubah menjadi format MDL Molfile. File hasil unduhan dibuka menggunakan aplikasi Avogadro, di mana dilakukan optimasi geometri melalui menu "*Extensions*" dan opsi "*Optimize Geometry*". Bahan kimia yang dioptimalkan disimpan dalam format MOL2.

Docking Protein Target-Ligan Uji

Proses *docking* pada penelitian ini dilakukan menggunakan *software* PyRx *Molecular docking* dengan input protein target dan ligan dalam format PDB. Protein dimuat sebagai makromolekul, sementara ligan uji dan *native ligand* ditambahkan sebagai molekul uji. Proses docking difasilitasi melalui *Vina Wizard*, dengan penyesuaian *grid box* manual pada koordinat X, Y, Z untuk mencakup situs aktif reseptor. Simulasi dijalankan dengan nilai *exhaustiveness* sebesar 8. Pose dengan nilai afinitas ikatan terendah dan RMSD = 0 (*lower* dan *upper bound*) dipilih untuk analisis lebih lanjut.

Validasi Hasil 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. Nilai RMSD digunakan sebagai parameter utama untuk menentukan keberhasilan prediksi modus ikatan. Jika nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$, hasil docking dianggap sah. Semakin kecil nilai RMSD, semakin akurat prediksi interaksi antara ligan dan protein, sedangkan nilai RMSD yang lebih besar menunjukkan penyimpangan yang lebih besar dan potensi kesalahan prediksi (Pratama, Herowati, & Ansory, 2021). Dalam proses validasi ini juga dilakukan perbandingan *overlay* antara *native* ligan sebelum dan setelah *docking*. Proses ini dilakukan pengulangan sebanyak 3x dan hasil yang diperoleh disimpulkan berdasarkan nilai rata-rata.

Visualisasi Hasil Docking

Alat *Biovia Discovery Studio* Visualiser digunakan untuk melakukan prosedur visualisasi. Masukkan struktur protein dan *native ligand* yang telah dipersiapkan sebelumnya, meskipun belum melalui proses *docking*. Selanjutnya, *native ligand* disalin (*copy*) dan ditempelkan (*paste*) pada struktur protein. Setelah itu, *native ligand* diklik dan didefinisikan sebagai ligan melalui menu "*Define Ligand*", dilanjutkan dengan memilih fitur "*Ligand Interaction*" dan "*Show 2D Diagram*" untuk menampilkan diagram interaksi dua dimensi. Diagram interaksi ini kemudian disimpan dan dimasukkan ke dalam tabel sebagai referensi. Tahap berikutnya adalah membandingkan hasil *docking*. Struktur protein awal dihapus, kemudian dimasukkan struktur protein yang telah mengalami proses *docking* bersama senyawa aktif yang telah diuji. Senyawa aktif hasil *docking* disalin dan ditempelkan pada struktur protein. Selanjutnya, pose terbaik dari senyawa aktif dipilih, kemudian didefinisikan sebagai ligan, dan ditampilkan diagram interaksi dua dimensinya dengan langkah yang sama seperti sebelumnya. Proses ini diulang untuk beberapa pose lainnya. Hasil visualisasi dari masing-masing pose dibandingkan dengan *native ligand*, untuk menilai kesamaan interaksi

yang terjadi. Pose senyawa aktif yang memiliki kesamaan interaksi tertinggi atau paling mirip dengan native ligand dipertimbangkan sebagai pose terbaik, karena menunjukkan potensi afinitas dan kestabilan ikatan yang menyerupai ligan asli.

Analisa Profil Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas

Prediksi sifat fisikokimia dan ADMET dilakukan melalui platform SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Untuk menentukan kemiripan senyawa dengan obat, penelitian ini mengacu pada hukum lima Lipinski, yang merupakan standar untuk parameter kelayakan obat yang dapat dikonsumsi secara oral. Semua senyawa yang dipilih harus mematuhi aturan lima parameter Lipinski: berat molekul <500 g/mol, nilai Log P <5, <5 donor ikatan hidrogen, dan <10 akseptor ikatan hidrogen. Sebaliknya, senyawa yang gagal memenuhi aturan lima Lipinski rentan terhadap tantangan terkait penyerapan obat oral (Rosa, Mirza, & Sulistyowati, 2022). Sementara itu, indikator untuk analisis farmakokinetik mencakup absorpsi di usus, permeabilitas air, kemampuan melintasi *blood-brain barrier* (BBB), *fraction unbound*, metabolisme (kemampuan mempengaruhi enzim P450 di hati), serta toksisitas yang didasarkan pada efek AMES dan hepatotoksitas (Leonard, Sayang, & Farm, 2020).

Analisa Hasil Docking

Analisis hasil docking pada penelitian ini adalah untuk melihat perbandingan antara residu asam amino dan energi bebas ikatan yang didapatkan dari hasil penambatan protein *Cannabinoid 1 receptor* (kode: 5XRA) dan *Dopamine 1 receptor* (kode: 7JOZ) dengan senyawa aktif biji adas (*Foeniculum vulgare*) dibandingkan dengan AM11542 dan *non-catechol agonist* sebagai kontrol positif. Analisis penambatan (*docking*) dalam penelitian ini mencakup nilai $\Delta G_{docking}$ dan interaksi ligan dengan residu protein. Konformasi setiap ligan yang di *docking* dinilai berdasarkan nilai $\Delta G_{binding}$. Nilai $\Delta G_{binding}$ minimal menunjukkan konformasi yang stabil, sedangkan nilai $\Delta G_{binding}$ yang substansial menunjukkan kompleks yang kurang stabil (Pratama, Herowati, & Ansory, 2021).

HASIL PENELITIAN

Hasil Validitas Metode Molecular docking

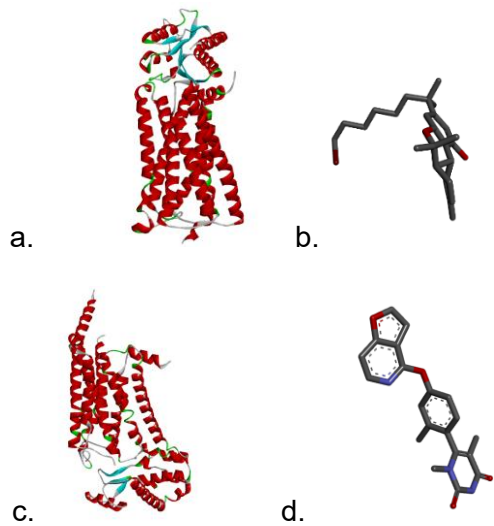
Setelah melalui tahap preparasi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, protein 5XRA berhasil diperoleh bersama ligan alaminya, yaitu AM11542, dan protein 7JOZ juga berhasil diperoleh dengan ligan alaminya berupa *non-catechol agonist*. Kompatibilitas interaksi antara ligan dan protein kemudian divalidasi menggunakan teknik *molecular docking* untuk kedua protein tersebut. Hasil *redocking* menunjukkan bahwa kompleks 5XRA–AM11542 memiliki nilai RMSD sebesar 1,671 Å, sedangkan kompleks 7JOZ–*non-catechol agonist* menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,255 Å.

RMSD (*Root Mean Square Deviation*) digunakan sebagai tolok ukur keberhasilan prediksi posisi ligan terhadap lokasi pengikatannya pada protein, di mana nilai $\leq 2 \text{ \AA}$ dianggap menunjukkan akurasi yang baik. Dengan demikian, nilai RMSD yang diperoleh mengindikasikan bahwa proses *docking* mampu memprediksi posisi ligan secara tepat, sehingga hasilnya valid untuk analisis lebih lanjut (Pratama, Herowati, & Ansory, 2021).

Tabel 1.
Hasil Validasi

<i>Native Ligand</i>	Nilai RMSD
AM11542	1,671 Å
<i>non-catechol agonist</i>	1,255 Å

Keterangan: Data validasi dari metode *software Pyrx Native Ligand*, sebelum dan sesudah proses *docking*.



Gambar 1. Preparasi Protein dan *Native Ligand*

Keterangan: a. protein murni 5XRA; b. AM11542; c. protein murni 7JOZ; d. *non-catechol agonist*.

Setelah proses validasi menunjukkan hasil yang akurat, proses selanjutnya adalah melakukan *docking* 41 senyawa aktif biji adas pada protein CB1 (5XRA) dan D1 (7JOZ) untuk menilai kekuatan dan jenis interaksi senyawa dengan bagian penting dari reseptor. Hasil *docking* pada protein CB1 (5XRA) mengidentifikasi lima senyawa aktif terpilih yang menunjukkan *binding affinity* tertinggi dan pola interaksi yang melibatkan

residu kunci yang juga menjadi tempat pengikatan *native* ligan AM11542. Dianethole memiliki persentase kesamaan residu tertinggi sebesar 60%, diikuti oleh Seselin sebesar 40%, serta Imperatorin, Psoralen, dan Bergapten masing-masing sebesar 30%. Berdasarkan nilai energi ikatan bebas, kelima senyawa tersebut menunjukkan afinitas yang signifikan, bahkan lebih kuat dibandingkan *native* ligan, di mana AM11542 memiliki nilai ΔG sebesar $-9,1$ kcal/mol, sedangkan Dianethole dan Seselin masing-masing memiliki nilai $-9,3$ dan $-9,2$ kcal/mol. Hasil ini mengindikasikan potensi kelima senyawa tersebut sebagai ligan agonis CB1 dengan stabilitas interaksi yang tinggi.

Sementara itu, hasil *docking* pada protein D1 (7JOZ) mengidentifikasi lima senyawa aktif yang terpilih tidak menunjukkan kesamaan ikatan hidrogen dengan *native* ligan, namun menunjukkan ΔG yang rendah dan afinitas yang kuat terhadap reseptor. Meskipun demikian, kelima senyawa tersebut memiliki persentase kesamaan residu yang cukup seragam, yaitu 66% pada Psoralen dan Bergapten, serta 33% pada Seselin, Xanthotoxin, dan Imperatorin. Berdasarkan nilai *binding affinity*, Seselin memiliki nilai paling rendah yaitu $-7,2$ kcal/mol, diikuti oleh Bergapten dengan $-7,0$ kcal/mol, Psoralen dan Xanthotoxin masing-masing $-6,7$ kcal/mol, serta Imperatorin sebesar $-7,0$ kcal/mol.

Tabel 2.

Hasil *Docking* Senyawa Aktif Biji Adas Terhadap Protein *Cannabinoid 1* receptor

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Kesamaan Residu Asam Amino (%)
AM115422 (Native Ligand)	-9.1	Conventional Hydrogen Bond: Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-268 Alkyl: Leu-193, Leu-276, Ile-271, Pro-269 Pi-Alkyl : Phe-177, Trp-279, Tyr-275	100%
1,8-Cineole	-6.3	Alkyl : Leu-193 Pi-Alkyl : Phe-177, Phe-189, Phe-268	20%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Alpha-Phellandrene	-6.9	Alkyl : Leu-193, Leu-276, Leu-359, Ile-271 Pi-Alkyl : Trp-279, Phe-268, Tyr-275	50%
Alpha-Pinene	-6.8	Alkyl : Leu-193, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-189, Phe-177	20%
Alpha-Terpinene	-6.9	Pi-Sigma : Phe-268 Pi-Pi Stacked : Trp-279 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271 Pi-Alkyl : Tyr-275	50%
Anethole	-6.4	Pi-Donor Hydrogen Bond : Thr-197 Pi-Pi Stacked : Trp-279 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Ile-271, Leu-193, Leu-276, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-170, Phe-200, Tyr-275, Cys-386	50%
Anisaldehyde	-5.5	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 Pi-Alkyl : Leu-193, Phe-174, Phe-177, Val-196	30%
Apiole	-6.6	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383	50%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
		Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-174 Alkyl : Leu-193 , Pro-269 , Val-196, His-178 Pi-Alkyl : Phe-177 , Phe-189	
Bergapten	-8	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 van der Waals : Leu-359, Leu-193, Phe-379, Phe-189, His-178, Val-196, Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-268 , Phe-174	30%
Beta-Phellandrene	-6.9	Alkyl : Val-196, Leu-193 , Leu-276 , Ile-271 Pi-Alkyl : Phe-268, Trp-279 , Tyr-275	50%
Beta-Pinene	-6.9	Alkyl : Met-363, Cys-386, Leu-359 Pi-Alkyl : Phe-268, Trp-279	10%
Camphene	-6.8	Alkyl : Leu-193 Pi-Alkyl : Phe-177	20%
Camphor	-6.5	Alkyl : Pro-269 Pi-Alkyl : Phe-177 , Phe-189	20%
Cis-Anethole	-6.5	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-268 Alkyl : Val-196, Leu-359, Cys-386 Pi-Alkyl : Phe-174	30%
D-Limonene	-7	Pi-Sigma : Phe-268, Trp-279	30%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
		Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271, Val-196	
Dianethole	-9.3	Pi-Pi Stacked : Phe-174, Phe-170 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271 Pi-Alkyl : Tyr-275, Phe-177	60%
Estragole	-6.1	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 van der Waals : Leu-193, Val-196, Leu-359 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-174, Phe-268 Alkyl : Pro-269 Pi-Alkyl : Phe-189, Phe-177, Phe-379	50%
Fenchone	-6.7	Pi-Alkyl : Phe-177, Phe-189	10%
Ferulic-Acid	-6.6	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 van der Waals : Leu-359, Phe-379, Phe-170, Phe-268, Ser-173 Alkyl : Pro-269, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-177, Phe-189	30%
Gamma-Terpinene	-7	Pi-Donor Hydrogen Bond : Thr-197 Pi-Sigma : Trp-279, Phe-268 Pi-Pi Stacked : Phe-268	20%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
		Pi-Pi T-Shaped : Phe-279 Alkyl : Leu-193 , Val-196 Pi-Alkyl : Tyr-275	
Imperatorin	-9	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 Pi-Alkyl : Leu-193, Phe-177 , Val-196, His-178	30%
Isopimpinellin	-7.9	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-268 Alkyl : Leu-193 , Val-196 Pi-Alkyl : Phe-379	40%
Linalool	-6.1	Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Donor Hydrogen Bond : Phe-170 Alkyl : Pro-269 Pi-Alkyl : Phe-177 , Phe-189	20%
Methyl-Chavicol	-6.1	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-174, Phe-268 Alkyl : Pro-269 Pi-Alkyl : Phe-177 , Phe-189, Phe-379	40%
Myrcene	-5.9	Pi-Sigma : Phe-268	40%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
		Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271, Val-196 Pi-Alkyl : Trp-279	
Myristicin	-6.8	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-174, Phe-268 Alkyl : Leu-193, Pro-269, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-177, Phe-189	60%
O-Coumaric-Acid	-7	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-174	10%
P-Coumaric-Acid	-6.4	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Pro-269 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268	20%
P-Cymene	-7.1	Pi-Donor Hydrogen Bond : Thr-197 Pi-Sigma : Phe-268 Pi-Pi Stacked : Trp-279 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Val-196 Pi-Alkyl : Tyr-275	40%
P-Hydroxy-Benzoic-Acid	-5.8	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 Pi-Alkyl : Val-196	20%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Protocatechuic-Acid	-6.1	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 , Phe-170 Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 Alkyl : Leu-193 , Val-196 Pi-Alkyl : Phe-268	30%
Psoralen	-8.1	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-268 Pi-Alkyl : Val-196	30%
Sabinene	-6.6	Alkyl : Leu-193 , His-178 Pi-Alkyl : Phe-174, Phe-177 , Phe-189, Phe-268	20%
Scoparone	-7.3	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-174, Phe-268 Pi-Alkyl : Phe-177 , His-178	40%
Scopoletin	-7.2	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-174, Phe-268 Pi-Alkyl : Phe-177 , Phe-189	40%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Seselin	-9.2	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Carbon Hydrogen Bond : Ser-173 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170, Phe-174, Phe-268 Alkyl : Leu-193, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-170, Phe-268	40%
Terpinen-4-Ol	-6.7	Conventional Hydrogen Bond : Thr-197 Pi-Sigma : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271 Pi-Alkyl : Trp-279	40%
Terpinolene	-6.8	Pi-Sigma : Phe-268 Pi-Pi Stacked : Trp-279 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Leu-359, Ile-271 Pi-Alkyl : Phe-268, Tyr-275	50%
Trans-Anethole	-6.4	Pi-Donor Hydrogen Bond : Thr-197 Pi-Pi Stacked : Trp-279 Pi-Pi T-Shaped : Phe-268 Alkyl : Leu-193, Leu-276, Ile-271, Val-196 Pi-Alkyl : Phe-170, Tyr-275	50%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Umbelliferone	-7.3	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-174 , Phe-268	30%
Vanillin	-5.7	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 , His-178 Pi-Pi T-Shaped : Phe-174 , Phe-268 Pi-Alkyl : Phe-174	20%
Xanthotoxin	-8	Conventional Hydrogen Bond : Ser-383 , His-178 Pi-Pi T-Shaped : Phe-170 , Phe-174 , Phe-268 Pi-Alkyl : Phe-268 , Phe-379	30%

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif biji adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap protein 5XRA. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (AM11542).

Tabel 3.
Hasil Docking Senyawa Aktif Biji Adas Terhadap Protein Dopamine 1 receptor

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Non-Catechol (Native Ligand)	-8.7	Conventional Hydrogen Bond : Cys-186 Pi-Pi T-Shaped : Phe-289 Pi-Alkyl : Ile-104	100%
1,8 - Cineole	-5.2	Alkyl : Val-317 Pi-Alkyl : Phe-288 , Phe-313	0%
Alpha-Phellandrene	-5.3	Alkyl : Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288 , Phe-289	33%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Alpha-Pinene	-5.6	Alkyl : Leu-190, Val-100, Val-317 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288	33%
Alpha-Terpinene	-5.3	Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Anethole	-5.4	Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Anisaldehyde	-5	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104	33%
Apiole	-5.4	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Val-317 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Bergapten	-7	Conventional Hydrogen Bond : Ser-198 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288, Phe-289 Pi-Alkyl : Ile-104 , Leu-190, Trp-285, Trp-321	66%
Beta-Phellandrene	-5.3	Alkyl : Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Beta-Pinene	-5.2	Alkyl : Phe-288, Phe-289 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288, Phe-289	33%
Camphene	-5.3	Alkyl : Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288	33%
Camphor	-5.3	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Alkyl : Val-100, Leu-190	0%
Cis-Anethole	-5.2	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104 , Trp-285, Phe-289	33%
D-Limonene	-5.3	Alkyl : Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288, Phe-289	33%
Dianethole	-6.3	Carbon Hydrogen Bond : Ser-188, Ser-189 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190, Val-100 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289, Trp-99	33%
Estragole	-5.2	Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190, Val-100, Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Fenchone	-5.3	Alkyl : Leu-190, Val-100	0%
Ferulic-Acid	-5.4	Conventional Hydrogen Bond : Cys-186 Alkyl : Val-100, Val-317 Pi-Alkyl : Trp-99, Trp-321	33%
Gamma-Terpinene	-5.3	Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Imperatorin	-7	Conventional Hydrogen Bond : Leu-190, Asn-292 Carbon Hydrogen Bond : Asp-103 Pi-Sigma : Val-317 Pi-Pi T-Shaped : Phe-313 Alkyl : Val-317, Ile-104, Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104	33%
Isopimpinellin	-5.9	Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288, Phe-289 Alkyl : Ile-104 , Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104, Tyr-194, Trp-285, Trp-321	66%
Linalool	-4.9	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Alkyl : Val-100, Leu-190	33%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Presetase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Methyl-Chavicol	-5.2	Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289, Trp-99	33%
		Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190, Val-100 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	
Myrcene	-4.6	Alkyl : Leu-190, Val-100	33%
		Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288, Phe-289	
Myristicin	-5.9	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292	33%
		Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Val-317 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289, Trp-285, Trp-321	
O-Coumaric-Acid	-5.8	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292	33%
		Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104 , Leu-190	
P-Coumaric-Acid	-5.3	Conventional Hydrogen Bond : Ser-198	33%
		Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104	
P-Cymene	-5.3	Pi-Pi T-Shaped : Phe-288	33%
		Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Persamaan Residu Asam Amino (%)
P-Hydroxy-Benzoic-Acid	-5.3	Conventional Hydrogen Bond : Thr-108, Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-289 Pi-Alkyl : Ile-104	66%
Protocatechuic-Acid	-5.4	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292, Ser-107 Pi-Pi T-Shaped : Phe-289 Pi-Alkyl : Trp-285, Trp-321, Ile-104 , Phe-288	66%
Psoralen	-6.7	Conventional Hydrogen Bond : Thr-108 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288, Phe-289 Pi-Alkyl : Ile-104 , Leu-190	66%
Sabinene	-5.1	Alkyl : Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-268	33%
Scoparone	-5.8	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Leu-190, Ile-104 , Trp-285, Phe-288, Phe-289	33%
Scopoletin	-5.9	Conventional Hydrogen Bond : Ser-198, Asn-292 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288, Phe-289	66%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Persamaan Residu Asam Amino (%)
		Alkyl : Leu-190, Val-317 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-288	
Seselin	-7.2	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292 Pi-Sigma : Leu-190, Val-100 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104 , Leu-190	33%
Terpinen-4-Ol	-5.5	Conventional Hydrogen Bond : Asp-103 Alkyl : Ile-104, Leu-190	0%
Terpinolene	-5.3	Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Ile-104 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Trans-Anethole	-5.3	Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Ile-104, Val-100, Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104 , Phe-289	33%
Umbelliferone	-5.6	Conventional Hydrogen Bond : Asn-292, Ser-199 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Pi-Alkyl : Ile-104 , Leu-190	33%
Vanillin	-5	Conventional Hydrogen Bond : Ser-198, Asp-103, Asn-292	33%

Senyawa Aktif (Ligan)	Nilai Energi Ikatan Bebas (Kkal/Mol)	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Persamaan Residu Asam Amino (%)
Xanthotoxin	-6.7	Pi-Pi T-Shaped : Phe-288 Alkyl : Leu-190 Pi-Alkyl : Ile-104	33%
		Carbon Hydrogen Bond : Ser-202 Pi-Pi T-Shaped : Phe-288, Phe-289 Pi-Alkyl : Leu-190, Trp-285, Trp-321, Ile-104	

Keterangan: Data hasil penambatan senyawa aktif biji adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap protein 7JOZ. Asam amino dengan huruf yang dicetak tebal adalah residu asam amino yang sama dengan kontrol (*non-catechol agonist*)

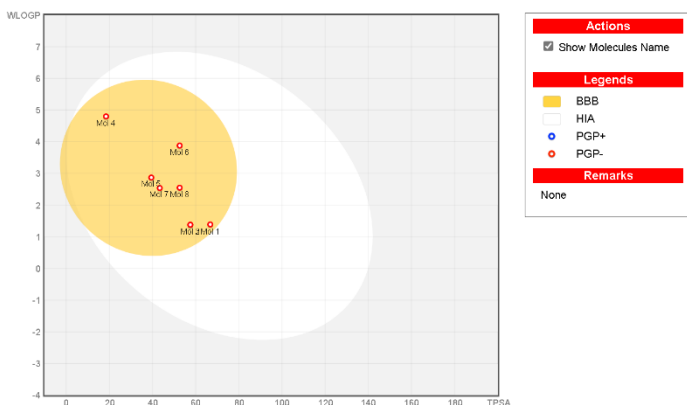
Analisa Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik (ADMET) Senyawa Uji Terpilih

Parameter fisikokimia diprediksi untuk lima senyawa aktif yang diidentifikasi dari hasil *docking*: dianethole, seselin, imperatorin, psoralen, dan bergapten. *Lipinski's Rule of Five* berfungsi sebagai metode kualitatif mendasar untuk menilai potensi suatu senyawa sebagai obat oral, dengan mempertimbangkan parameter seperti clogP, berat molekul, dan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen; di atas ambang batas yang ditentukan berkorelasi dengan penurunan bioaktivitas oral (Pillai, Dhanikula, & Panchagnula, 2001). Dalam hal ini, semua senyawa memenuhi kriteria *drug-likeness* sesuai dengan pedoman yang telah ditetapkan, yang mencakup batasan berat molekul (<500 g/mol), logP (<5), dan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang dibutuhkan (Tabel 4). Sebagai contoh, Dianethole memiliki berat molekul 282,38 g/mol dan logP 3,83, sedangkan Seselelin memiliki berat molekul 228,24 g/mol dan logP 2,66.

Selain sifat fisikokimia, analisis farmakokinetik juga dilakukan untuk mengevaluasi sejauh mana senyawa aktif dapat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan secara optimal dalam tubuh. Dalam hal ini, zat-zat termasuk ferulic acid, P-hydroxy benzoic acid, dan P-coumaric acid menunjukkan profil ADME yang paling baik dengan bioavailabilitas sebesar 0,85 (Price & Patel, 2020), kemampuan absorpsi gastrointestinal yang tinggi, permeabilitas menembus sawar darah otak (*BBB permeant*),

serta tidak menunjukkan potensi hepatotoksisitas maupun inhibisi enzim metabolisme utama seperti CYP450 (Tabel 5). Sebaliknya, beberapa senyawa terpilih hasil *docking* seperti dianethole, seselin, dan imperatorin diketahui menghambat beberapa isoform enzim CYP, yang berpotensi menyebabkan penumpukan obat lain dalam tubuh hingga mencapai kadar berbahaya, sehingga meningkatkan risiko overdosis dan efek samping (Gilani & Cassagnol, 2025). Oleh karena itu, hasil analisis ini perlu diperhatikan dalam pengembangan lebih lanjut.

Visualisasi *BOILED-Egg* menunjukkan bahwa baik senyawa dengan profil farmakokinetik unggul seperti ferulic acid, P-hydroxy benzoic acid, dan P-coumaric acid, maupun beberapa senyawa hasil *docking* seperti dianethole, seselin, psoralen, imperatorin, dan xanthotoxin berada pada zona kuning dan putih. Hal ini mengindikasikan bahwa seluruh senyawa tersebut diprediksi dapat menembus sawar darah otak dan diserap secara baik di saluran pencernaan (Gambar 2) (Daina, Michielin, & Zoete, 2017). Dengan demikian, seluruh senyawa terpilih memiliki potensi untuk mencapai sistem saraf pusat berdasarkan analisis farmakokinetiknya. Namun, perbedaan dalam parameter lain seperti bioavailabilitas, toksisitas, dan inhibisi enzim metabolisme tetap menjadi faktor penting yang perlu diperhatikan dalam pengembangannya dan memerlukan evaluasi lebih lanjut.



Gambar 2. Diagram BOILED-Egg

Keterangan: Mol 1 (Ferulic Acid), Mol 2 (P-Hydroxy Benzoic Acid), Mol 3 (P-Coumaric Acid), Mol 4 (Dianethole), Mol 5 (Seselin), Mol 6 (Imperatorin), Mol 7 (Psoralen), Mol 8 (Xanthotoxin).

Tabel 4.
Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Biji Adas

Nama senyawa	CID	Rumus Molekul	Berat Molekul	Log P	HBD	HBA	Lipinski rule
Alpha-Phellandrene	7460	C10H16	136.23 g/mol	2.64	0	0	Memenuhi
Alpha-Pinene	6654	C10H16	136.23 g/mol	2.63	0	0	Memenuhi
Alpha-Terpinene	7462	C10H16	136.23 g/mol	2.70	0	0	Memenuhi
Alpha-Terpineol	17100	C10H18O	154.25 g/mol	2.51	1	1	Memenuhi
Anethole	637563	C10H12O	148.20 g/mol	2.55	0	1	Memenuhi
Anisaldehyde	31244	C8H8O2	136.15 g/mol	1.68	0	2	Memenuhi
Apiole	10659	C12H14O4	222.24 g/mol	2.85	0	4	Memenuhi
Bergapten	2355	C12H8O4	216.19 g/mol	2.29	0	4	Memenuhi
Beta-Phellandrene	11142	C10H16	136.23 g/mol	2.65	0	0	Memenuhi
Beta-Pinene	14896	C10H16	136.23 g/mol	2.59	0	0	Memenuhi
Camphene	6616	C10H16	136.23 g/mol	2.58	0	0	Memenuhi
Camphor	2537	C10H16O	152.23 g/mol	2.12	0	1	Memenuhi
Cis-Anethole	1549040	C10H12O	148.20 g/mol	2.51	0	1	Memenuhi
D-Limonene	440917	C10H16	136.23 g/mol	2.72	0	0	Memenuhi

Nama senyawa	CID	Rumus Molekul	Berat Molekul	Log P	HBD	HBA	Lipinski rule
Dianethole	165360102	C19H22O2	282.38 g/mol	3.83	0	2	Memenuhi
Estragole	8815	C10H12O	148.20 g/mol	2.47	0	1	Memenuhi
Fenchone	14525	C10H16O	152.23 g/mol	2.21	0	1	Memenuhi
Ferulic-Acid	445858	C10H10O4	194.18 g/mol	1.62	2	4	Memenuhi
Gamma-Terpinene	7461	C10H16	136.23 g/mol	2.73	0	0	Memenuhi
Imperatorin	10212	C16H14O4	270.28 g/mol	3.05	0	4	Memenuhi
Isopimpinellin	68079	C13H10O5	246.22 g/mol	2.49	0	5	Memenuhi
Linalool	6549	C10H18O	154.25 g/mol	2.70	1	1	Memenuhi
Methyl-Chavicol	8815	C10H12O	148.20 g/mol	2.47	0	1	Memenuhi
Myrcene	31253	C10H16	136.23 g/mol	2.89	0	0	Memenuhi
Myristicin	4276	C11H12O3	192.21 g/mol	2.67	0	3	Memenuhi
O-Coumaric-Acid	323	C9H6O2	146.14 g/mol	1.75	0	2	Memenuhi
P-Coumaric-Acid	637542	C9H8O3	164.16 g/mol	0.95	2	3	Memenuhi
P-Cymene	7463	C10H14	134.22 g/mol	2.51	0	0	Memenuhi

Nama senyawa	CID	Rumus Molekul	Berat Molekul	Log P	HBD	HBA	Lipinski rule
P-Hydroxy-Benzoic-Acid	135	C7H6O3	138.12 g/mol	0.85	2	3	Memenuhi
Protocatechuic-Acid	8468	C8H8O4	168.15 g/mol	1.40	2	4	Memenuhi
Psoralen	6199	C11H6O3	186.16 g/mol	2.01	0	3	Memenuhi
Sabinene	18818	C10H16	136.23 g/mol	2.65	0	0	Memenuhi
Scoparone	8417	C11H10O4	206.19 g/mol	2.23	0	4	Memenuhi
Scopoletin	5280460	C10H8O4	192.17 g/mol	1.86	1	4	Memenuhi
Seselin	68229	C14H12O3	228.24 g/mol	2.66	0	3	Memenuhi
Terpinen-4-Ol	11230	C10H18O	154.25 g/mol	2.51	1	1	Memenuhi
Terpinolene	11463	C10H16	136.23 g/mol	2.71	0	0	Memenuhi
Trans-Anethole	637563	C10H12O	148.20 g/mol	2.55	0	1	Memenuhi
Umbelliferone	5281426	C9H6O3	162.14 g/mol	1.44	1	3	Memenuhi
Vanillin	1183	C8H8O3	152.15 g/mol	1.57	1	3	Memenuhi
Xanthotoxin	4114	C12H8O4	216.19 g/mol	2.22	0	4	Memenuhi

Keterangan: Data prediksi sifat fisikokimia senyawa biji adas (*Foeniculum vulgare*)

Tabel 5.
Hasil Analisis ADMET Senyawa Aktif Biji Adas

Nama senyawa	Absorpsi				Distribusi		Metabolisme			Ekskresi	Toksitas
	GI Absorpsi	TPSA	Consensus Log P	Bioavailability Score	BB Permeant	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
Alpha-Phellandrene	Rendah	0.0	2.97	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.2	Tidak
Alpha-Pinene	Rendah	0.0	3.44	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.043	Tidak
Alpha-Terpene	Rendah	0.0	3.3	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.223	Tidak
Alpha-Terpeneol	Tinggi	20.23	2.58	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.219	Tidak

Anethole	Tinggi	9.23	2.79	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.294	Tidak
Anisaldehyde	Tinggi	26.3	1.61	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.657	Tidak
Apiole	Tinggi	36.92	2.44	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.257	Tidak
Bergapten	Tinggi	52.58	2.16	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.777	Tidak
Beta-Phellandrene	Rendah	0.0	3.07	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.196	Tidak
Beta-Pinene	Rendah	0.0	3.42	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.03	Tidak
Camphene	Rendah	0.0	3.43	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.049	Tidak

Camphor	Tinggi	17.07	2.37	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.109	Tidak
Cis-Anethole	Tinggi	9.23	2.78	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.294	Tidak
D-Limonene	Rendah	0.0	3.37	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.213	Tidak
Dianethole	Tinggi	18.46	4.57	0.55	Ya	Tidak	Ya	Ya	Ya	0.268	Ya
Estragole	Tinggi	9.23	2.78	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.334	Tidak
Fenchone	Tinggi	17.07	2.66	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.085	Tidak
Ferulic-Acid	Tinggi	66.76	1.36	0.85	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.623	Tidak
Gamma-Terpene	Rendah	0.0	3.35	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.227	Tidak

Imperat orin	Tingg i	5 2. 5 8	3.31	0.55	Ya	Tida k	Ya	Tid ak	Tid ak	0.96 8	Tidak
Isopim pinellin	Tingg i	6 1. 8 1	2.16	0.55	Ya	Tida k	Ya	Tid ak	Ya	0.71 9	Tidak
Linaloo l	Tingg i	2 0. 2 3	2.66	0.55	Ya	Tida k	Tid ak	Tid ak	Tid ak	0.45 6	Tidak
Methyl- Chavic ol	Tingg i	9. 2 3	2.78	0.55	Ya	Tida k	Ya	Tid ak	Tid ak	0.31 9	Tidak
Myrcen e	Rend ah	0. 0	3.43	0.55	Ya	Tida k	Tid ak	Tid ak	Tid ak	0.44 9	Tidak
Myristi cin	Tingg i	2 7. 6 9	2.49	0.55	Ya	Tida k	Ya	Tid ak	Tid ak	0.12 8	Tidak
O- Couma ric-Acid	Tingg i	3 0. 2 1	1.82	0.55	Ya	Tida k	Ya	Tid ak	Tid ak	0.97 1	Tidak
P- Couma ric-Acid	Tingg i	5 7. 5 3	1.26	0.85	Ya	Tida k	Tid ak	Tid ak	Tid ak	0.68	Tidak

P-Cymene	Rendah	0.0	3.5	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	0.25	Tidak
P-Hydroxy-Benzoi c-Acid	Tinggi	57.53	1.26	0.85	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.68	Tidak
Protocatechuic-Acid	Tinggi	66.76	1.08	0.85	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.628	Tidak
Psoralen	Tinggi	43.35	2.12	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.773	Tidak
Sabine ne	Rendah	0.0	3.25	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.071	Tidak
Scopar one	Tinggi	48.67	1.84	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.793	Tidak
Scopol etin	Tinggi	59.67	1.52	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.73	Tidak

Seselin	Tinggi	39.44	2.81	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.659	Tidak
Terpinen-4-ol	Tinggi	20.23	2.6	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.269	Tidak
Terpinolene	Rendah	0.0	3.4	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.218	Tidak
Trans-Anethole	Tinggi	9.23	2.79	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.268	Tidak
Umbelliferone	Tinggi	50.44	1.51	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.706	Ya
Vanillin	Tinggi	46.53	1.2	0.55	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.601	Tidak
Xanthoxin	Tinggi	52.58	2.16	0.55	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.744	Tidak

Keterangan: Data prediksi ADMET senyawa biji adas (*Foeniculum vulgare*)

PEMBAHASAN

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Biji Adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap *Cannabinoid 1 receptor*

Berdasarkan analisis *molecular docking* terhadap reseptor CB1 (PDB ID: 5XRA), lima senyawa aktif biji adas (*Foeniculum vulgare*) teridentifikasi sebagai kandidat terbaik, yaitu Dianethole, Seselin, Imperatorin, Psoralen, dan Bergapten. Pemilihan ini didasarkan pada nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang rendah serta kemiripan residu interaksi dengan ligan kontrol AM11542 (Hua *et al.*, 2018).

Binding free energy merupakan indikator penting dalam menilai kekuatan dan kestabilan interaksi ligan–reseptor. Karakterisasi ini mencakup konformasi protein, posisi ligan saat berikatan, serta dinamika ikatan dan pelepasan, yang dapat meningkatkan efisiensi perancangan obat secara komputasi (Hata *et al.*, 2021).

Dianethole menunjukkan ΔG paling rendah sebesar $-9,3$ kcal/mol dengan kemiripan residu sebesar 60%, diikuti Seselin ($-9,2$; 40%) dan Imperatorin ($-9,0$; 30%). Sementara itu, Psoralen dan Bergapten memiliki ΔG masing-masing $-8,1$ dan $-8,0$ kcal/mol, keduanya dengan kesamaan residu 30%. Pola interaksi kelima senyawa melibatkan residu-residu kunci seperti Phe-170, Phe-268, dan Ser-383, yang juga merupakan titik pengikatan penting ligan AM11542 (Hua *et al.*, 2018). Kemiripan interaksi ini menunjukkan bahwa obat-obatan ini mungkin berfungsi sebagai agonis CB1 melalui mekanisme pengikatan yang mirip dengan ligan endogen (Hua *et al.*, 2018).

Reseptor CB1 berperan penting dalam pengaturan perilaku makan melalui sistem endokannabinoid, terutama di area otak seperti hipotalamus dan nukleus akumbens. Aktivasi CB1 oleh ligan endogen seperti anandamide maupun agonis eksogen seperti THC memodulasi jalur dopaminergik, GABAergik, dan glutamatergik, sehingga dapat meningkatkan asupan makanan secara dosis-responsif (Koch, 2017). Dengan membentuk interaksi pada residu kunci yang sama dengan ligan CB1, senyawa aktif biji adas yang teridentifikasi dalam studi ini diperkirakan memiliki kemampuan untuk mengaktifkan reseptor CB1 dan dapat dikembangkan sebagai kandidat stimulan nafsu makan, khususnya dalam konteks malnutrisi akut seperti MAM.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Biji Adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap *Dopamine 1 receptor*

Berdasarkan analisis *molecular docking* terhadap reseptor dopamine D1 (PDB ID: 7JOZ), lima senyawa aktif biji adas teridentifikasi sebagai kandidat terbaik, yaitu Seselin, Psoralen, Xanthotoxin, Bergapten, dan Imperatorin. Seleksi ini didasarkan pada nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang

rendah, berkisar antara $-7,2$ hingga $-6,7$ kcal/mol, serta kemiripan residu interaksi dengan ligan kontrol yang mencapai 66% pada Psoralen dan Bergapten.

Pola interaksi kelima senyawa menunjukkan keterlibatan residu aromatik Phe-288 dan Phe-289 yang terletak pada transmembran 6 (TM6) reseptor D1. Interaksi π - π T-shaped pada residu ini diketahui dapat memicu aktivasi D1R melalui perubahan konformasi pada domain transmembran internal, tanpa ketergantungan pada ikatan hidrogen klasik (Sun *et al.*, 2021). Dengan demikian, kesesuaian afinitas, kemiripan residu, dan keterlibatan langsung pada residu kunci ini mendukung dugaan bahwa senyawa aktif biji adas memiliki kemampuan untuk mengaktivasi D1R melalui mekanisme agonistik non-katekolamin.

Selain lima senyawa tersebut, Dianethole yang merupakan ligan dengan afinitas terbaik terhadap CB1 juga menunjukkan nilai ΔG yang cukup rendah terhadap D1R ($-6,3$ kcal/mol), dengan interaksi π - π T-shaped terhadap Phe-288. Meskipun tidak termasuk dalam lima besar berdasarkan afinitas terhadap D1R, keterlibatannya dalam dua sistem reseptor yang relevan mengindikasikan potensinya sebagai ligan multi-target dalam regulasi nafsu makan (Sun *et al.*, 2021).

Reseptor dopamin tipe 1 (D1R) memainkan peran penting dalam sistem penghargaan (*reward system*) yang memengaruhi motivasi makan dan perilaku pencarian makanan. Salah satu struktur utama dalam sistem ini adalah *nucleus accumbens* (NAc), yang menerima input dopaminergik dan mengatur sinyal untuk mendorong atau menekan perilaku konsumsi (Walle *et al.*, 2024). Aktivasi D1R di wilayah ini terbukti dapat meningkatkan motivasi terhadap makanan, terutama makanan yang bersifat palatable. Aktivitas neuron D1R (D1-MSNs) dalam NAc juga telah dikaitkan dengan regulasi perilaku makan melalui jalur dopaminergik (Walle *et al.*, 2024). Oleh karena itu, senyawa aktif dari biji adas yang menunjukkan afinitas terhadap D1R dan membentuk interaksi pada residu-residu penting seperti Phe-288 dan Phe-289 berpotensi meniru aktivitas agonis dopamin dan dapat dipertimbangkan sebagai kandidat stimulan nafsu makan, terutama dalam konteks malnutrisi akut (Sun *et al.*, 2021).

Prediksi Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Biji Adas

Evaluasi terhadap sifat fisikokimia kelima senyawa terpilih hasil *docking*, yaitu Dianethole, Seselin, Imperatorin, Psoralen, dan Bergapten, menunjukkan bahwa seluruhnya memenuhi kriteria kelayakan obat oral berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*. Kompatibilitas ini mencakup berat molekul < 500 g/mol, nilai $\log P < 5$, dan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam kisaran yang ditentukan (Tabel 4). Kecocokan karakteristik senyawa dengan parameter ini menunjukkan potensi difusi yang baik melalui membran sel serta kemungkinan diserap secara optimal melalui jalur oral (Pillai, Dhanikula, & Panchagnula, 2001).

Nilai logP senyawa berkisar antara 2 hingga 3,8, menandakan sifat lipofilik yang cukup untuk melintasi membran sel tanpa mengorbankan kelarutan. TPSA seluruh senyawa juga berada di bawah ambang 90 Å², yang memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa ini mampu menembus sawar darah otak (Daina, Michielin, & Zoete, 2017). Aspek ini menjadi penting mengingat reseptor CB1 dan D1R merupakan target di sistem saraf pusat, sehingga kandidat ligan perlu menunjukkan profil kimiawi yang mendukung distribusi ke jaringan otak (Hua *et al.*, 2018); (Sun *et al.*, 2021).

Analisis farmakokinetik memberikan pemahaman lebih lanjut terhadap sejauh mana senyawa aktif mampu menunjukkan performa biologis yang optimal di dalam tubuh. Dalam konteks ini, parameter seperti bioavailabilitas, kemampuan menembus sawar darah otak (BBB), dan potensi toksisitas menjadi aspek krusial dalam seleksi kandidat obat (Leonard, Sayang, & Farm, 2020). Beberapa senyawa seperti Ferulic acid, P-hydroxy benzoic acid, dan P-coumaric acid menonjol dengan bioavailabilitas tinggi (0,85) dan distribusi sistemik yang baik tanpa indikasi hepatotoksitas maupun inhibisi enzim CYP450 (Tabel 5). Karakteristik ini memperkuat potensi ketiganya sebagai kandidat yang lebih aman dan efisien dalam formulasi oral (Price & Patel, 2020).

Sebaliknya, meskipun beberapa senyawa hasil *docking* seperti Dianethole, Seselin, dan Imperatorin menunjukkan interaksi molekuler yang kuat, kehadiran sifat inhibitor terhadap enzim CYP dapat menjadi kendala dalam pengembangan klinis. Inhibisi terhadap CYP450 diketahui dapat meningkatkan risiko interaksi obat dan efek toksik akibat akumulasi senyawa lain dalam tubuh (Gilani & Cassagnol, 2025). Oleh karena itu, penilaian terhadap parameter ADME dan toksisitas menjadi pelengkap penting untuk menilai kelayakan senyawa tidak hanya dari sisi afinitas, tetapi juga dari aspek keamanan farmakologis (Pillai, Dhanikula, & Panchagnula, 2001).

KESIMPULAN

Hasil analisis *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam biji adas (*Foeniculum vulgare*) seperti Dianethole, Seselin, Imperatorin, Psoralen, dan Bergapten dapat berinteraksi dengan situs pengikatan protein CB1 (5XRA), sementara Senyawa seperti Seselin, Psoralen, Xanthotoxin, Bergapten, dan Imperatorin menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor D1 (7JOZ). Pola interaksi yang melibatkan residu-residu kunci seperti Phe-170, Phe-268, dan Ser-383 pada CB1 serta Phe-288 dan Phe-289 pada D1 mengindikasikan potensi agonistik senyawa terhadap kedua reseptor tersebut. Berdasarkan hasil ini, senyawa aktif biji adas diprediksi berpotensi sebagai stimulan nafsu makan melalui mekanisme aktivasi CB1 dan D1R.

SARAN

Diperlukan penelitian *in vitro* dan *in vivo* tambahan untuk menjelaskan mekanisme kerja zat kimia aktif sebagai perangsang nafsu makan melalui reseptor protein *Cannabinoid* 1 (CB1) dan *Dopamine* 1 (D1). Hal ini penting mengingat pendekatan *molecular docking* hanya berfungsi sebagai metode prediktif awal tanpa validasi biologis pada hewan uji. Selain itu, isolasi senyawa secara eksperimental memungkinkan dilakukannya analisis lebih mendalam terhadap aktivitas dan efektivitas biologis senyawa tersebut.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran UNISMA, Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM), dan mitra bestari Yoni Rina Bintari, S.Si, M.Sc. dan Rio Risandiansyah, S.Ked, M.P., Ph.D., yang telah memebikan kritik dan arahan yang bermanfaat selama proses penyusunan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badgujar, S. B., Patel, V. V., & Bandivdekar, A. H. (2014). *Foeniculum vulgare* Mill: A review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed Research International*, 2014, 1–32.
- Budiwati, B. (2016). Mengenal adas (*Foeniculum vulgare* Mill) sebagai tanaman obat. *Jurnal Ilmiah WUNY*, 18(1), 1–116.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 1–13.
- Dipasquale, V., Cucinotta, U., & Romano, C. (2020). Acute malnutrition in children: Pathophysiology, clinical effects and treatment. *Nutrients*, 12(8), 1–9.
- Gilani, B., & Cassagnol, M. (2025). Biochemistry, cytochrome P450. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Hata, H., Tran, D. P., Sobeh, M. M., & Kitao, A. (2021). Binding free energy of protein/ligand complexes calculated using dissociation parallel cascade selection molecular dynamics and Markov state model. *Biophysics and Physicobiology*, 18, 305–316.
- Hua, T., Vemuri, K., Nikas, S. P., Laprairie, R. B., Wu, Y., Pu, M., et al. (2018). Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Nature*, 547(7664), 468–471.
- Koch, M. (2017). Cannabinoid receptor signaling in central regulation of feeding behavior: A mini-review. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 1–8.
- Leonard, A., Sayang, A., & Farm, M. (2020). *Buku ajar farmakologi*. Jakarta: Penerbit Akademik.
- Mihret, S. T., Biset, G., & Nurye, N. A. (2023). Prevalence of acute malnutrition and associated factors among children aged 6–59 months in South Wollo Zone, East Amhara, Northeast Ethiopia: A community-based cross-sectional study. *BMJ Open*, 13(10), 8–10.
- Pillai, O., Dhanikula, A. B., & Panchagnula, R. (2001). Drug delivery: An odyssey of 100 years. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(4), 439–446.
- Price, G., & Patel, D. A. (2020). Drug bioavailability: Definition and introduction. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi docking molekuler senyawa dalam minyak atsiri pala (*Myristica fragrans* H.) dan senyawa turunan miristisin terhadap target terapi kanker kulit. *Majalah Farmasi*, 17(2), 233–240.
- Putri, M. E., & Putri, D. P. (2023). The influence of Czech herbal medicine in increasing appetite on toddlers. *International Journal of Health Pharmacy*, 3(3), 550–554.

- Rather, M. A., Dar, B. A., Sofi, S. N., Bhat, B. A., & Qurishi, M. A. (2016). *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1574–S1583.
- Rokom. (2024). *WHO rilis pedoman baru malnutrisi akut*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rosa, S. S., Mirza, D. M., & Sulistyowati, E. (2022). Analisa molecular docking rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* untuk menghambat inflamasi jalur COX-2 dan 5-LOX pada osteoarthritis. *Jurnal Ilmiah*, (0341), 1–10.
- Saunders, J., & Smith, T. (2010). Malnutrition: Causes and consequences. *Clinical Medicine*, 10(6), 624–627.
- Sun, B., Feng, D., Chu, M. L. H., Fish, I., Lovera, S., Sands, Z. A., et al. (2021). Crystal structure of dopamine D1 receptor in complex with G protein and a non-catechol agonist. *Nature Communications*, 12(1), 1–9.
- UNICEF, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, & Bappenas. (2021). *Tata laksana anak balita wasting di Indonesia: Pendekatan yang efektif untuk menyelamatkan jiwa*. UNICEF Indonesia.