

**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA PADA
DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) SEBAGAI AGEN ANTIHIPERLIPIDEMIA
DENGAN PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN
*MOLECULAR DOCKING***

MAKALAH SEMINAR HASIL



Oleh:

Merry Yolanda Serafin Sitorus

08061282025081

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Studi *In Silico* Potensi Senyawa pada Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Agen Antihiperlipidemia dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*

Nama Mahasiswa : Merry Yolanda Serafin Sitorus

NIM : 08061282025081

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 8 Januari 2024

Pembimbing :

1. Dr. Nirvan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

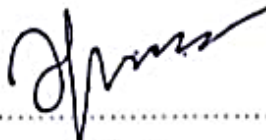
()

2. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

()

Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

()

2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt
NIP. 199308162019032025

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

()
Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Studi *In Silico* Potensi Senyawa pada Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Agen Antihiperlipidemia dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*

Nama Mahasiswa : Merry Yolanda Serafin Sitorus

NIM : 08061282025081

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Ketua :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

Anggota :

1. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

(.....)

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(.....)

3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.
NIP. 199308162019032025

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Merry Yolanda Serafin Sitorus

NIM : 08061282025081

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Penulis,



Merry Yolanda Serafin Sitorus
NIM. 08061282025081

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Merry Yolanda Serafin Sitorus

NIM : 08061282025081

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa pada Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Agen Antihiperlipidemia dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 12 Januari 2024

Penulis



Merry Yolanda Serafin Sitorus

NIM. 08061282025081

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Dengan mengucap syukur kepada Tuhan Yesus Kristus

“TUHAN adalah gembalaku, takkan kekurangan aku. Ia membaringkan aku di padang yang berumput hijau, Ia membimbing aku ke air yang tenang, Ia menyegarkan jiwaku. Ia menuntun aku di jalan yang benar oleh karena nama-Nya.”

(Mazmur 23:1-3)

“Hati manusia memikir-mikirkan jalannya, tetapi TUHAN-lah yang menentukan arah langkahnya”

(Amsal 16:9)

“Dengarkanlah nasihat dan terimalah didikan, supaya engkau menjadi bijak di masa depan. Banyaklah rancangan di hati manusia, tetapi keputusan Tuhanlah yang terlaksana”

(Amsal 19:20-21)

“Diberkatilah orang yang mengandalkan TUHAN, yang menaruh harapannya pada TUHAN”

(Yeremia 17:7)

"Janganlah hendaknya kamu kuatir tentang apapun juga, tetapi nyatakanlah segala keinginanmu kepada Allah dalam doa dan permohonan dengan ucapan syukur"

(Filipi 4:6)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus, orang tua, saudara, keluarga besar, almamater kebanggaan, sahabat, serta semua orang baik yang telah memberikan semangat dan doa.

Motto:

“Jangan pernah merasa sendiri, karena kamu tidak pernah sendiri”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa pada Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Agen Antihiperlipidemia dengan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

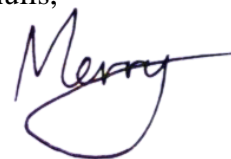
Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan kuasa-Nya setiap saat menemani saya dalam menyusun skripsi ini. Ia mengasihi dan menolongku, memberikan kekuatan, kesehatan dan sebagai tempat curhat terbaik bagi peneliti hingga menyelesaikan skripsi ini.
2. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan takut dalam menghadapi tantangan. Terima kasih untuk diriku sendiri yang telah kuat dan berjuang untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Kedua orang tua penulis, Bapak Zhen A. Sitorus dan Ibu Herli Sirait yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
4. Kakak-kakakku tersayang, kak dr. Fransisca S. A. Br Sitorus dan kak Cindy C. Sitorus S.Pd. yang tak henti memberi semangat, dukungan, dan seringkali memotivasi penulis, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
5. Keluarga besar penulis yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.

6. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyani, M.Si., selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
7. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. dan Ibu Apt. Vitri Agustiarini, M. Farm., selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
8. Kepada dosen-dosen Jurusan Farmasi lainnya, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt.; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.; Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm.; dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Kakak asuh, Masayu Putri, karena telah membantu penulis selama masa perkuliahan, memberikan saran dan masukan, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan baik. Semoga selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala hal yang kakak lakukan.
11. Teman-teman seperjuangan penelitian komputasi yang juga sahabatku, anggota Frutuoso, Shilvia Maharani a.k.a “silpik”, dan Fairuz Afifah Ramadhani a.k.a “pai”, yang telah berjuang bersama-sama siang-malam, menemani, dan memberikan semangat, serta memberikan dukungan dan masukan kepada penulis selama masa kuliah dan skripsian.

12. Sahabat-sahabatku semasa SMA sampai sekarang, anggota grup CANS, yaitu Mikha T. A. Br. Purba a.k.a “micu”, Dewi K. Nainggolan “dew”, dan Irene D. C. Sianipar a.k.a “air” yang walaupun jauh tapi selalu memberikan doa dan dukungannya yang luar biasa sehingga penulis semakin semangat dalam menyelesaikan skripsian ini.
13. Teman-teman Tim UNO, terkhusus Rohani V. T. Nababan a.k.a “via” yang tau suka duka dalam menyusun hingga menyelesaikan skripsi ini, terimakasih atas doa dan dukungannya, Tuhan memberkati kita.
14. Teman-teman RENA semasa parguru malua di Gereja HKBP Kebun Kopi yang masih berhubungan dan berkomunikasi denganku sampai sekarang ini terkhusus Erika Nainggolan a.k.a “ika”, Cyntia V. Siagian a.k.a “cinta”, Faisal H. Pasaribu, terima kasih atas doa dan dukungannya, aku mengasihi kalian.
15. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
16. Kakak-kakak Farmasi 2017, 2018, dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
17. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Inderalaya, 12 Januari 2024
Penulis,



Merry Yolanda Serafin Sitorus
NIM. 08061282025081

**IN SILICO STUDY OF THE POTENTIAL OF BETEL LEAF
(*Piper betle* L.) AS ANTIHYPERLYPIDEMIA AGENTS USING A
NETWORK PHARMACOLOGY AND
MOLECULAR DOCKING APPROACH**

**Merry Yolanda Serafin Sitorus
08061282025081**

ABSTRACT

Hyperlipidemia is characterized by increased normal levels of plasma lipids such as cholesterol, triglycerides, cholesterol esters, phospholipids, and sometimes plasma lipoproteins, including very low-density lipoproteins (VLDL) and low-density lipoproteins (LDL), along with decreased high-density lipoproteins (HDL). This study used an in silico approach to predict the molecular potential of betel leaf (*Piper betle* L.) target compounds for antihyperlipidemia activity. Potential compounds of betel leaf include 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl, 13-hexyl-oxa-cyclotridec-10-en-2-one, Cyclopropaneoctanoic acid, 9,11-Octadecadienoic acid, methyl ester, Linoleic acid chloride, (Z)6, (Z)9-Pentadecadien-1-ol, and ethanol, 2-(9,12-octadecadienyloxy). SwissADME and pkCSM evaluate and optimize the ADME/Tox profile of compounds and rely on experimental data. The Swiss ADME database predicts drug similarities of all active compounds of leaves that meet the Lipinski rules. STRING and Cytoscape will build and analyze complex relationships between compounds, targets, and pathways. The Cytoscape database with the Cluego plug-in analyzed GO and KEGG enrichment to obtain six hub genes associated with hyperlipidemia. Validation is considered valid if the RMSD value is less than 2 Å, the binding affinity value is low, it is in the same binding pocket, and it has the same amino acid residues as the original ligand. Visualization of the unity of docking results shows the docking result of 13-hexyl-oxa-cyclotridec-10-en-2-one with the 6WZM receptor has the lowest binding affinity value of -4.9 kcal/mol, is in the same binding pocket, and has the same amino acid residues as the original ligand.

Key Words: Betel leaf, hyperlipidemia, active compound, network pharmacology, molecular docking

**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA PADA
DAUN SIRIH (*Piper betle L.*) SEBAGAI AGEN ANTIHIPERLIPIDEMIA
DENGAN PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN
*MOLECULAR DOCKING***

**Merry Yolanda Serafin Sitorus
08061282025081**

ABSTRAK

Hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan kadar normal lipid plasma seperti kolesterol, trigliserida, ester kolesterol, fosfolipid dan kadang-kadang lipoprotein plasma termasuk lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) dan lipoprotein densitas rendah (LDL) bersama dengan penurunan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk memprediksi potensi molekuler dari target senyawa daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap aktivitas antihiperlipidemia. Senyawa potensial daun sirih antara lain *4H-Pyran-4-one*, *2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*, *13-hexyl-oxa-cyclotridec-10-en-2-one*, *Cyclopropaneoctanoic acid*, *9,11-Octadecadienoic acid, methyl ester*, *Linoleic acid chloride*, *(Z)6,(Z)9-Pentadecadien-1-ol*, *Ethanol*, *2-(9,12-octadecadienyloxy)*. SwissADME dan pkCSM mengevaluasi dan mengoptimalkan profil ADME/Tox senyawa dan bergantung pada data eksperimen. *Database* SwissADME memprediksi kemiripan dengan obat semua senyawa aktif daun sirih yang memenuhi aturan Lipinski. STRING dan Cytoscape akan membangun dan menganalisis hubungan kompleks antara senyawa, target, dan jalur. *Database* Cytoscape dengan *plug in* Cluego menganalisis GO dan KEGG *enrichment* sehingga diperoleh 6 gen hub yang berhubungan dengan hiperlipidemia. Validasi dianggap valid jika nilai RMSD kurang dari 2 Å, nilai *binding affinity* rendah, berada dalam *binding pocket* yang sama, dan memiliki residu asam amino yang sama dengan ligan asli. Visualisasi kesatuan hasil *docking* menunjukkan hasil *docking* dari *13-hexyl-oxa-cyclotridec-10-en-2-one* dengan reseptor 6WZM memiliki nilai *binding affinity* paling rendah -4.9 kcal/mol, berada dalam *binding pocket* yang sama, dan memiliki residu asam amino yang sama dengan ligan asli.

Kata Kunci: Daun sirih, hiperlipidemia, senyawa aktif, *network pharmacology*, *molecular docking*

DAFTAR ISI

ABSTRACT.....	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Hiperlipidemia.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Terapi Obat.....	8
2.2 Tanaman.....	9
2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi.....	9
2.2.2 Kandungan dan Khasiat.....	11
2.2.3 <i>Ultrasound Assisted Extraction</i> (UAE).....	13
2.3 Studi <i>In Silico</i>	16
2.3.1 <i>Network Pharmacology</i>	16
2.3.2 Analisis Druglikeness Lipinski.....	17
2.3.3 Analisis Toksisitas Senyawa.....	18
2.3.4 <i>Enrichment Analysis</i>	19
2.3.5 <i>Molecular Docking</i>	20
2.3.6 <i>Database</i> dan Aplikasi Pendukung.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	36
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	36
3.2 Alat dan Bahan.....	36
3.2.1 Alat.....	36
3.2.2 Bahan.....	37
3.3 Prosedur Penelitian.....	37
3.3.1 Determinasi Sampel.....	37
3.3.2 Studi <i>In Silico</i>	38
3.4 <i>Workflow</i> Penelitian.....	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	48

4.1	Determinasi Sampel	48
4.1.1	Hasil Ekstraksi <i>Ultrasound Assisted Extraction</i> (UAE) dan Analisis <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i> (GCMS)	48
4.2	<i>Network Pharmacology</i>	50
4.2.1	Hasil Pengumpulan Data Senyawa Metabolit Sekunder pada Ekstrak Etanol Daun Sirih	50
4.2.2	Hasil Analisis Abropsi Distribusi Metabolisme Ekskresi (ADME)/Toksistas	52
4.2.3	Hasil Analisis <i>Druglikeness</i>	57
4.2.4	Hasil Prediksi Protein Target Senyawa	60
4.2.5	Hasil Prediksi Protein Target Gen Antihiperlipidemia	61
4.2.6	Hasil <i>Network Construction</i>	62
4.2.7	Hasil Interaksi Protein Protein Target	64
4.2.8	Hasil <i>Enrichment Analysis</i>	70
4.3	<i>Molecular Docking</i>	82
4.3.1	Hasil Preparasi Reseptor	82
4.3.2	Hasil Virtual Skrining Reseptor dan Ligan	86
4.3.3	Hasil Validasi Metode <i>Docking</i>	87
4.3.4	Hasil <i>Docking</i> Ligan Uji dengan Reseptor	100
4.3.5	Hasil Visualisasi Kesatuan Hasil <i>Docking</i>	106
BAB V KESIMPULAN		120
5.1	Kesimpulan	120
5.2	Saran	120
DAFTAR PUSTAKA		122
LAMPIRAN		134

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman daun sirih (Sarjani et al., 2017)	9
Gambar 2. Tampilan basis data PubChem	22
Gambar 3. Tampilan basis data PDB	23
Gambar 4. Tampilan basis data SwissTargetPrediction.....	24
Gambar 5. Tampilan basis data STRING	25
Gambar 6. Tampilan basis data Cytoscape	27
Gambar 7. Tampilan basis data PyMOL.....	28
Gambar 8. Tampilan basis data PyRx	29
Gambar 9. Tampilan basis data SwissADME.....	30
Gambar 10. Tampilan basis data BIOVIA Discovery Studio	31
Gambar 11. Tampilan basis data Funrich	35
Gambar 12. Workflow penelitian.....	47
Gambar 13. Diagram venn protein target senyawa dan hiperlipidemia.....	62
Gambar 14. Diagram jaringan senyawa dan protein target.....	63
Gambar 15. Interaksi protein-protein target.....	64
Gambar 16. 10 gen hub teratas sebagai pengobatan hiperlipidemia.....	65
Gambar 17. Visualisasi hasil GO proses biologis.....	72
Gambar 18. Visualisasi hasil GO fungsi molekuler.....	76
Gambar 19. Visualisasi hasil KEGG.....	79
Gambar 20. Hasil virtual skrining reseptor dan ligan	87
Gambar 21. Visualisasi kesatuan docking reseptor 1H10 dengan tiga ligan	107
Gambar 22. Visualisasi kesatuan docking reseptor 1NMS dengan tiga ligan	108
Gambar 23. Visualisasi kesatuan docking reseptor 1ICM dengan tiga ligan	109
Gambar 24. Visualisasi kesatuan docking reseptor 6WZM dengan tiga ligan ...	110
Gambar 25. Visualisasi kesatuan docking reseptor 3SZ1 dengan tiga ligan	111
Gambar 26. Visualisasi kesatuan docking reseptor 6OOY dengan tiga ligan	112

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil analisis GCMS ekstrak daun sirih (Piper betle L.)	48
Tabel 2. Hasil pengumpulan data senyawa kimia Piper betle L.	50
Tabel 3. Hasil analisis parameter ADME senyawa kimia daun sirih (Piper betle L.).....	52
Tabel 4. Analisis parameter toksisitas senyawa kimia daun sirih (Piper betle L.)	56
Tabel 5. Analisis parameter druglikeness senyawa kimia daun sirih (Piper betle L.).....	58
Tabel 6. Jumlah protein senyawa aktif daun sirih (Piper betle L.)	61
Tabel 7. Jumlah protein target penyakit.....	61
Tabel 8. Top 10 gen hub teratas	66
Tabel 9. Hasil analisis ontologi proses biologis.....	72
Tabel 10. Hasil analisis ontologi fungsi molekuler.....	76
Tabel 11. Hasil analisis Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) .	79
Tabel 12. Visualisasi reseptor PDB dan ligan.....	83
Tabel 13. PDB ID reseptor dan interaksi ligan	85
Tabel 14. Hasil docking reseptor dengan ligan asli	88
Tabel 15. Visualisasi ikatan hasil interaksi reseptor dengan ligan asli	90
Tabel 16. Hasil ikatan pada interaksi residu reseptor dengan ligan asli	93
Tabel 17. Hasil docking reseptor dengan obat (Simvastatin)	94
Tabel 18. Visualisasi ikatan pada interaksi reseptor dengan obat (Simvastatin) .	98
Tabel 19. Hasil ikatan pada interaksi reseptor dengan obat (Simvastatin)	99
Tabel 20. Hasil docking reseptor dengan ligan uji.....	101
Tabel 21. Visualisasi ikatan pada interaksi reseptor dengan ligan uji	103
Tabel 22. Hasil ikatan pada interaksi reseptor dengan ligan uji	104
Tabel 23. Interaksi ikatan reseptor dengan tiga ligan	113

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Proses dan hasil ekstraksi	134
Lampiran 2. Sertifikat pengujian GC-MS.....	135
Lampiran 3. Hasil GC-MS <i>peak</i> 1.....	136
Lampiran 4. Hasil GC-MS <i>peak</i> 2.....	137
Lampiran 5. Hasil GC-MS <i>peak</i> 3.....	138
Lampiran 6. Hasil GC-MS <i>peak</i> 4.....	139
Lampiran 7. Hasil GC-MS <i>peak</i> 5.....	140
Lampiran 8. Hasil GC-MS <i>peak</i> 6.....	141
Lampiran 9. Hasil GC-MS <i>peak</i> 7.....	142
Lampiran 10. Hasil protein target senyawa <i>Ethanol, 2-(9,12-octadecadienyloxy)</i>	143
Lampiran 11. Hasil protein target senyawa <i>(Z)6,(Z)9-Pentadecadien-1-ol</i>	144
Lampiran 12. Hasil protein target senyawa <i>Linoleic acid chloride</i>	145
Lampiran 13. Hasil protein target senyawa <i>9,11-Octadecadienoic acid, methyl ester</i>	146
Lampiran 14. Hasil protein target senyawa <i>Cyclopropaneoctanoic acid</i>	147
Lampiran 15. Hasil protein target senyawa <i>13-Hexyl-Oxa-Cyclotridec-10-En-2-One</i>	148
Lampiran 16. Hasil protein target senyawa <i>4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl</i>	149
Lampiran 17. Hasil prediksi protein target hiperlipidemia	150
Lampiran 18. <i>Input</i> data Funrich.....	151
Lampiran 19. Hasil <i>docking</i> 1H10 dengan 6 ligan uji	152
Lampiran 20. Hasil <i>docking</i> 1ICM dengan 6 ligan uji.....	153
Lampiran 21. Hasil <i>docking</i> 1NMS dengan 6 ligan uji.....	154
Lampiran 22. Hasil <i>docking</i> 6WZM dengan 6 ligan uji.....	155
Lampiran 23. Hasil <i>docking</i> 3SZ1 dengan 6 ligan uji.....	156
Lampiran 24. Hasil <i>docking</i> 6OOY dengan 6 ligan uji.....	157

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah salah satu faktor risiko utama penyebab penyakit kardiovaskular yang menjadi penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia. Kondisinya dapat didefinisikan sebagai peningkatan kadar lipid dibandingkan dengan kisaran normal. Secara individual nilainya abnormal yaitu kadar trigliserida (>200 mg/dL), kolesterol total (240 mg/dL), lipoprotein densitas rendah (LDL, >130 mg/dL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL, <40 mg/dL) (Nining & Nursal, 2022). Enzim HMG-CoA reduktase yang berfungsi untuk mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat yang selanjutnya menjadi kolesterol. Penghambatan enzim HMG-CoA reduktase dapat mengurangi sintesis kolesterol dalam hati, sehingga akan terjadi peningkatan jumlah reseptor LDL, LDL masuk ke hati kemudian diekskresi melalui empedu dan kadar LDL dalam plasma menurun (Susanti, N. M. P., *et al.*, 2016).

Berdasarkan data Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sudah sangat tinggi, 72,8% penduduk usia ≥ 15 tahun memiliki kadar LDL diatas 100 mg/dL dan 28.8% memiliki kadar kolesterol total di atas 200 mg/dL. Hiperlipidemia telah menjadi penyebab utama disfungsi metabolik yang dapat menyebabkan beberapa penyakit umum seperti penyakit jantung, aterosklerosis, tekanan darah tinggi, diabetes melitus, hiperkolesterolemia, obesitas, dan sebagainya yang mengakibatkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. kejadian kematian di seluruh dunia (Farzana *et al.*, 2022).

Monoterapi maupun terapi kombinasi obat antihiperlipidemia telah menjelaskan kemanjuran dalam pengobatan hiperlipidemia. Khususnya, ada lima kelas utama obat antihiperlipidemia yaitu statin termasuk Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin; resin pengikat asam empedu seperti, Kolesteramin dan Kolestipol; turunan asam fibrat termasuk Gemfibrozil, Bezafibrat, Fenofibrat; turunan asam nikotinat seperti Niasin; dan penghambat penyerapan kolesterol seperti, Ezetimibe. Namun, terapi antihiperlipidemia yang tersedia secara komersial seperti statin, memberikan beberapa efek samping utama termasuk ketidaknyamanan gastrointestinal, mialgia, miopati dan pusing yang mengurangi kredibilitas terapi tersebut. Efek samping ini lebih umum terjadi pada statin dosis tinggi (Farzana *et al.*, 2022).

Penanganan pada pasien hiperlipidemia yaitu modifikasi gaya hidup (olahraga dan diet), obat-obatan, suplemen makanan, terapi eksperimental. Obat yang paling umum digunakan untuk mengobati hiperlipidemia adalah statin; namun, efek sampingnya dapat mengganggu kepatuhan terapi dan meningkatkan risiko efek toksik jangka panjang seperti perubahan karsinogenik, teratogenik, dan mutagenik selama penggunaan seumur hidup. Masyarakat lebih memilih obat komplementer dan alternatif seperti herbal dan nutrasetikal karena lebih murah, tidak memerlukan resep dokter, alami, sebagian besar aman dan ditoleransi dengan sangat baik dalam mengontrol lipid serum (Nining & Nursal, 2022).

Pengobatan dengan statin, seperti Simvastatin, adalah intervensi yang pertama kali dilakukan. Penggunaan obat Simvastatin ditingkatkan oleh banyak pasien dengan hiperlipidemia, yang sebagian besar disebabkan oleh pola hidup

yang tidak sehat. Keunggulan Simvastatin sebagai obat penurun kadar lemak darah, namun terdapat efek samping yang perlu diperhatikan seperti meningkatkan resiko kerusakan hati, ginjal, kebingungan, kelemahan otot dan diabetes tipe 2 (Satrianugraha *et al.*, 2018). Hal yang dapat dilakukan untuk mengatasi efek samping yang ditimbulkan tersebut yaitu pengobatan dengan tanaman herbal sebagai alternatif bagi pasien, dikarenakan minimnya efek samping yang didapat pada pengobatan dengan tanaman herbal.

Sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang telah dipercayai dan dimanfaatkan sebagai tanaman berkhasiat obat. Sirih merupakan tumbuhan herbal yang mudah ditemukan karena mudah dikembangbiakkan (Rohadi *et al.*, 2022). *Piper betle* L. sudah lama di gunakan dalam terapi demam, batuk, kejang perut, antialergi, analgesik, penyembuhan luka, infeksi mata, antibakteri, antiproliferative dan antioksidan. Masyarakat Indonesia memiliki kebiasaan mengunyah daun sirih yang dikenal juga dengan istilah menyirih. Selain dikunyah, masyarakat banyak mengkonsumsi sirih dengan cara direbus baik dalam bentuk daun segar atau sudah dalam bentuk yang dikeringkan (simplisia) (Suarantika *et al.*, 2023).

Masyarakat mengonsumsi sirih dengan berbagai metode atau teknik pengolahan diantaranya dengan menggunakan daun segar yang direbus hingga mendidih, daun sirih segar yang diseduh dan ada yang menggunakan simplisia lalu direbus sampai mendidih. Daun sirih (*Piper betle* L.) memiliki aktivitas antioksidan yang baik, terdiri dari golongan senyawa fenol, flavonoid, kavikol, hidroksi kavikol, eugenol, kavibetol, karvakrol, safrol. Flavonoid merupakan kelompok terbesar dari fenol alami yang dimana ditemukan di semua tanaman hijau serta

golongan flavonoid memiliki sifat antioksidan yang baik pada lipid cair dan lipid makanan (Suarantika *et al.*, 2023).

Ekstrak daun sirih ditemukan mengandung beberapa molekul bioaktif seperti polifenol, alkaloid, steroid, saponin, dan tanin. Hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan efek penurun lipid diduga (aktivitas antioksidan) dari ekstrak etanol *Piper betle* L. dan eugenol, konstituen utama ekstrak *Piper betle* L. Aktivitas penurun kolesterol ekstrak *Piper betle* disebabkan oleh peningkatan katabolisme kolesterol LDL melalui reseptor hati (Venkadeswaran *et al.*, 2014). Berdasarkan penjelasan di atas, ekstrak daun sirih dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengobatan hiperlipidemia karena efek samping obat golongan statin, seperti simvastatin, yang mungkin berbahaya.

Network pharmacology adalah metode penelitian obat sistematis yang mencoba memahami aksi dan interaksi obat dengan berbagai target. *Network pharmacology* telah mengubah paradigma dari 'obat satu target' menjadi 'obat multi-target' yang sangat ampuh. Pendekatan sinergis saat ini menghadapi banyak tantangan terutama dalam menggali informasi yang efektif seperti target obat, mekanisme aksi, dan interaksi obat dari data heterogen yang masif. Hal ini memberikan bantuan bermanfaat untuk memperkirakan efek di luar target pada efisiensi lebih tinggi (Zhang *et al.*, 2013). Metode *docking molecular* dapat digunakan sebagai pengujian awal untuk mengetahui aktivitas dari suatu senyawa karena dapat memberikan gambaran mengenai proses atau mekanisme yang terjadi antara protein target dengan senyawa (ligan) (Susanti, N. M. P., *et al.*, 2016).

Desain obat secara rasional menggunakan bantuan komputer mulai membuahkan hasil. Senyawa obat baru hasil rancang obat dapat dihitung aktivitas ikatannya secara komputasi pada protein yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Rancangan obat rasional dikembangkan melalui penggunaan komputasi untuk menemukan konformasi ikatan ligan untuk target makromolekul struktur yang telah diketahui (Santoso, 2015).

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya ditemukan bahwa *molecular docking* mampu melakukan skrining pustaka senyawa dan melakukan kalkulasi ikatan terkuat antara senyawa bioaktif dengan protein target melalui berbagai fungsi skoring. Hal ini merupakan cara mengeksplorasi dua molekul seperti kandidat obat dengan suatu enzim target, saling berikatan satu dengan yang lain. Molekul bioaktif atau ligan dapat berikatan pada suatu reseptor tertentu. Interaksi kompleks ligan-reseptor ini diidentifikasi oleh program *docking* dan afinitas ikatan dievaluasi menggunakan simulasi energi bebas (Hanafi & Vivitri Dewi Prasasty, 2015).

Penelitian ini diharapkan dapat mengeksplorasi senyawa potensial dari daun sirih terkait dengan aktivitas antihiperlipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi molekuler target senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia berdasarkan *network pharmacology* yang sebelumnya diketahui memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia secara *in vitro*. Analisis lebih lanjut menggunakan parameter *binding affinity*, nilai RMSD, posisi *binding pocket* reseptor ligan, dan interaksi residu asam amino dalam *molecular docking* yang mendasari senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang didapat dari latar belakang penelitian terdiri dari:

1. Apa saja senyawa potensial dari daun sirih terkait dengan aktivitas antihiperlipidemia?
2. Bagaimana potensi molekuler target senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia berdasarkan *network pharmacology*?
3. Bagaimana parameter dalam *molecular docking* yang mendasari senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini terdiri dari:

1. Mengeksplorasi senyawa potensial dari daun sirih terkait dengan aktivitas antihiperlipidemia.
2. Memprediksi potensi molekuler target senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia berdasarkan *network pharmacology* dengan analisis GO dan KEGG *enrichment*.
3. Menguraikan parameter *binding affinity*, nilai RMSD, posisi *binding pocket* reseptor ligan, dan interaksi residu asam amino dalam *molecular docking* yang mendasari senyawa daun sirih sebagai antihiperlipidemia.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memprediksi dan menguraikan senyawa pada daun sirih (*Piper betle* L.) sebagai agen antihiperlipidemia dengan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*. Penelitian ini dilakukan sebagai dasar teori dalam penemuan dan pengembangan obat baru antihiperlipidemia dan juga dapat memprediksi aktivitas senyawa kimia sebelum menuju ke tahap penelitian *in vitro* dan/atau *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S. (2016). An overview of Molecular Docking. *JSM Chem*, 4(2)(June), 1–4.
- Akbar, N.A., Amin, S., & Wulandari, W. T. (2022). Studi In Silico Senyawa Yang Terkandung Dalam Tanaman Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* Ruitz & Pav) Sebagai Kandidat Anti Sars Cov-2. *Ejurnal Universitas Bth*, 2, 378–391. [https://repository.universitas-bth.ac.id/2246/%0Ahttps://repository.universitas-bth.ac.id/2246/3/DAFTAR PUSTAKA.pdf](https://repository.universitas-bth.ac.id/2246/%0Ahttps://repository.universitas-bth.ac.id/2246/3/DAFTAR%20PUSTAKA.pdf)
- Ali, A., Chua, B. L., & Ashok, G. A. (2018). Effective extraction of natural antioxidants from piper betle with the aid of ultrasound: Drying and extraction kinetics. *Journal of Engineering Science and Technology*, 13(Special Issue on the eighth eureka 2017), 1–16.
- Ashburner et al., 2000. (2000). Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Hydrologie Und Wasserbewirtschaftung*, 25(1), 25–29. <https://doi.org/10.1038/75556.Gene>
- Azahar, N. I., Mokhtar, N. M., & Arifin, M. A. (2020). Piper betle: a review on its bioactive compounds, pharmacological properties, and extraction process. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 991(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/991/1/012044>
- Bakheit, A. H., Attwa, M. W., Kadi, A. A., Ghabbour, H. A., & Alkahtani, H. M. (2023). Exploring the Chemical Reactivity, Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulation and ADMET Properties of a Tetrahydrothienopyridine Derivative Using Computational Methods. *Crystals*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/cryst13071020>
- Bateman, A., Martin, M. J., O'Donovan, C., Magrane, M., Apweiler, R., Alpi, E., Antunes, R., Arganiska, J., Bely, B., Bingley, M., Bonilla, C., Britto, R., Bursteinas, B., Chavali, G., Cibrian-Uhalte, E., Da Silva, A., De Giorgi, M., Dogan, T., Fazzini, F., ... Zhang, J. (2015). UniProt: A hub for protein information. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D204–D212. <https://doi.org/10.1093/nar/gku989>
- Bindea, G., Mlecnik, B., Hackl, H., Charoentong, P., Tosolini, M., Kirilovsky, A., Fridman, W. H., Pagès, F., Trajanoski, Z., & Galon, J. (2009). ClueGO: A Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. *Bioinformatics*, 25(8), 1091–1093. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp101>
- Boyles, J. S., Beidler, C. B., Striffler, B. A., Girard, D. S., Druzina, Z., Durbin, J. D., Swearingen, M. L., Lee, L. N., Kikly, K., Chintharlapalli, S., & Witcher, D. R.

- (2020). Discovery and characterization of a neutralizing pan-ELR+CXC chemokine monoclonal antibody. *MAbs*, *12*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1831880>
- Burg & Espenshade, 2011. (2011). Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast John. *Occup Environ Med*, *23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.07.002.Regulation>
- Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): The single global macromolecular structure archive. *Methods in Molecular Biology*, *1607*, 627–641. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26
- Celestino, J., Bernardes, A., Giampietro, L., Celestino, J., Bernardes, A., Giampietro, L., & Ammazalorso, A. (2015). Different binding and recognition modes of GL479, a dual agonist of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha/Gamma. *Journal of Structural Biology*, *191*, 332–340.
- Chao, L., Yu, D., & Zhang, J. (2021). The mechanism of Jiaweisinisan in the treatment of liver fibrosis: A study based on network regulation and molecular docking technology. *Gastroenterology and Hepatology Research*, *3*(1), 1. <https://doi.org/10.53388/ghr2021-03-027>
- Chen, H., Yuan, B., Miao, H., Tan, Y., Bai, X., Zhao, Y. Y., & Wang, Y. (2015). Urine metabolomics reveals new insights into hyperlipidemia and the therapeutic effect of rhubarb. *Analytical Methods*, *7*(7), 3113–3123. <https://doi.org/10.1039/c5ay00023h>
- Chen, L., Zhang, Y. H., Wang, S. P., Zhang, Y. H., Huang, T., & Cai, Y. D. (2017). Prediction and analysis of essential genes using the enrichments of gene ontology and KEGG pathways. *PLoS ONE*, *12*(9), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184129>
- Chen, Q., & Zhong, L. (2022). Effects of Gynostemma pentaphyllum on hypolipidemic and the mechanism of network pharmacology and molecular docking in treating hyperlipidaemia. *Research Square*, *1*, 1–30.
- Chinetti, G., Fruchart, J. C., & Staels, B. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Research*, *49*(10), 497–505. <https://doi.org/10.1007/s000110050622>
- Dechkhajorn, W., Maneerat, Y., Prasongsukarn, K., Kanchanaphum, P., & Kumsiri, R. (2020). Interleukin-8 in Hyperlipidemia and Coronary Heart Disease in Thai Patients Taking Statin Cholesterol-Lowering Medication while Undergoing

- Coronary Artery Bypass Grafting Treatment. *Scientifica*, 2020(II). <https://doi.org/10.1155/2020/5843958>
- Desmiaty, Y., Rahmat, D., & Maulidina, N. S. (2016). Pembuatan Nanopartikel Berbasis Kitosan Dari Infus Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn) Sebagai Antioksidan. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 3(4), 307–312. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v3i4.119>
- Dey, D., Hossain, R., Biswas, P., Paul, P., Islam, M. A., Ema, T. I., Gain, B. K., Hasan, M. M., Bibi, S., Islam, M. T., Rahman, M. A., & Kim, B. (2023). Amentoflavone derivatives significantly act towards the main protease (3CLPRO/MPRO) of SARS-CoV-2: in silico admet profiling, molecular docking, molecular dynamics simulation, network pharmacology. *Molecular Diversity*, 27(2), 857–871. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10459-9>
- Doncheva, N. T., Morris, J. H., Gorodkin, J., & Jensen, L. J. (2019). Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data. *Journal of Proteome Research*, 18(2), 623–632. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00702>
- Dunning, K. R., Anastasi, M. R., Zhang, V. J., Russell, D. L., & Robker, R. L. (2014). Regulation of fatty acid oxidation in mouse cumulus-oocyte complexes during maturation and modulation by PPAR agonists. *PLoS ONE*, 9(2), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087327>
- Eads, J., Sacchettini, J. C., Kromminga, A., & Gordon, J. I. (1993). Escherichia coli-derived rat intestinal fatty acid binding protein with bound myristate at 1.5 Å resolution and I-FABPArg106→Gln with bound oleate at 1.74 Å resolution. *Journal of Biological Chemistry*, 268(35), 26375–26385. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)74325-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)74325-7)
- Erlanson, D. A., Lam, J. W., Wiesmann, C., Luong, T. N., Simmons, R. L., DeLano, W. L., Choong, I. C., Burdett, M. T., Flanagan, W. M., Lee, D., Gordon, E. M., & O'Brien, T. (2003). In situ assembly of enzyme inhibitors using extended tethering. *Nature Biotechnology*, 21(3), 308–314. <https://doi.org/10.1038/nbt786>
- Fadlan, A., & Nusantoro, Y. R. (2021). The Effect of Energy Minimization on The Molecular Docking of Acetone-Based Oxindole Derivatives. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)*, 6(1), 69. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v6i1.45467>
- Farzana, Gifari², M. R. A. M. ^{2, 2}, S. A., Gifari², M. A. J., XiBo Jing¹, Md. Moklesur Rahman Sarker^{2, 3*}, Hasan⁹, R., Ahmad⁶, S. U., Soma⁶, K. M. A., & , Md. Sanower Hossain⁷, Long Chiau Ming⁸ , Shihab Uddin Ahmad⁶, R. H. (2022). Improvement of lipid profile and hepatic oxidative stress in high-fat-diet- induced hyperlipidemic Swiss albino rats by Piper betle juice: evidences from in vivo and

in silico studies. *Cellular and Molecular Biology*, 68(9), 1.

- Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*, 120(4), 713–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
- Frimayanti, N. (2021). Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(2), 56–60. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v9i2.852>
- Ge, C., & He, Y. (2020). In Silico Prediction of Molecular Targets of Astragaloside IV for Alleviation of COVID-19 Hyperinflammation by Systems Network Pharmacology and Bioinformatic Gene Expression Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 11(September). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.556984>
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), 32–38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
- Giordano Attianese, G. M. P., & Desvergne, B. (2015). Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function. *Nuclear Receptor Signaling*, 13, e001. <https://doi.org/10.1621/nrs.13001>
- Guijas, C., Rodríguez, J. P., Rubio, J. M., Balboa, M. A., & Balsinde, J. (2014). Phospholipase A2 regulation of lipid droplet formation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(12), 1661–1671. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.10.004>
- Hanafi, M., & Vivitri Dewi Prasasty, dan. (2015). *Skrining in Silico Potensi Senyawa Allicin Dari Allium Sativum Sebagai Antiplasmodium in Silico Screening of Potential Allicin Compound From Allium Sativum As Antiplasmodium*. 17(2), 175–184.
- Hariono, M., Rollando, R., Karamoy, J., Hariyono, P., Salin, N., & Wahab, H. (2020). Bioguided Fractionation of Local Plants against Matrix Metalloproteinase9 and Its Cytotoxicity against Breast. *Molecules*, 25(4691), 1–17.
- Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism*, 50(April), 101238. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>
- Hikam, A. M., Mubarakati, N. J., Probojati, R. T., Widyananda, M. H., Kharisma, V. D., & Ansori, A. N. M. (2021). Exploring active compounds of kelor (*Moringa oleifera* Lam.) leaves as an alternative medicine to improve immunity in facing

- COVID-19 via in silico study. *Genbinesia Journal of Biology*, 1(1), 44–53. <https://doi.org/10.55655/genbinesia.v1i1.7>
- Huang, H. M., Jiang, X., Hao, M. L., Shan, M. J., Qiu, Y., Hu, G. F., Wang, Q., Yu, Z. Q., Meng, L. B., & Zou, Y. Y. (2019). Identification of biomarkers in macrophages of atherosclerosis by microarray analysis. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1056-x>
- Jack, K. S., Asaruddin, M. R. Bin, & Bhawani, S. A. (2022). Pharmacophore study, molecular docking and molecular dynamic simulation of virgin coconut oil derivatives as anti-inflammatory agent against COX-2. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 9(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s40538-022-00340-0>
- Julaiha, Widodo, G. P., & Herowati, R. (2019). Predicting ADME and Molecular Docking Analysis of Andrographis paniculata and Strobilanthes crispus Chemical Constituents Against Antidiabetic Molecular Targets. *Journal of the Indonesian Chemical Society*, 2(2), 106. <https://doi.org/10.34311/jics.2019.02.2.106>
- Kamel, M. S., Belal, A., Aboelez, M. O., Shokr, E. K., Abdel-Ghany, H., Mansour, H. S., Shawky, A. M., & El-Remaly, M. A. E. A. A. A. (2022). Microwave-Assisted Synthesis, Biological Activity Evaluation, Molecular Docking, and ADMET Studies of Some Novel Pyrrolo [2,3-b] Pyrrole Derivatives. *Molecules*, 27(7). <https://doi.org/10.3390/molecules27072061>
- Kayaputri, I. L., Sumanti, D. M., Djali, M., Indiarso, R., & Dewi, D. L. (2014). Kajian Fitokimia Ekstrak Kulit Biji Kakao (Theobroma cacao L.). *Chimica et Natura Acta*, 2(1), 83–90. <https://doi.org/10.24198/cna.v2.n1.9140>
- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B. A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>
- Kola-Mustapha, A. T., Raji, M. A., Adedeji, O., & Ambrose, G. O. (2023). Network Pharmacology and Molecular Modeling to Elucidate the Potential Mechanism of Neem Oil against Acne vulgaris. *Molecules*, 28(6). <https://doi.org/10.3390/molecules28062849>
- Kong, X., Gao, Y., Geng, X., Xie, G., Hao, S., Li, Y., & Zhang, Z. (2018). Effect of lipid lowering tablet on blood lipid in hyperlipidemia model rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(4), 715–718. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.12.002>
- Kreisberg, R. A., & Oberman, A. (2003). Medical management of

- hyperlipidemia/dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6), 2445–2461. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030388>
- Krisnayana, I. G. B. (2022). *Studi In Silico Theaflavin sebagai Agen Anti- Photoaging*. 4(1), 6–12.
- Lailiyah, H., Amaliah, A., & Lisdiana, L. (2023). *In Silico Assay of Antibacterial Activity of Binahong (Anredera cordifolia) Leaf Extract to Streptococcus pneumoniae*. 02005, 0–4.
- Li, L. Z., Wang, H. Y., Huang, J. H., Liu, K., Feng, X. J., Wang, X. M., Zhu, L. J., He, X. L., Zheng, X., Li, H. L., Dong, Y. J., Li, B., Wu, H. S., Jiang, N. H., Lv, G. Y., & Chen, S. H. (2022). The Mechanism of *Dendrobium officinale* as a Treatment for Hyperlipidemia Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5821829>
- Lin, Z., Tong, Y., Li, N., Zhu, Z., & Li, J. (2020). Network pharmacology-based study of the mechanisms of action of anti-diabetic triterpenoids from *Cyclocarya paliurus*. *RSC Advances*, 10(61), 37168–37181. <https://doi.org/10.1039/d0ra06846b>
- Liu, C., Shen, Y. J., Tu, Q. B., Zhao, Y. R., Guo, H., Wang, J., Zhang, L., Shi, H. W., & Sun, Y. (2018). Pedunculoside, a novel triterpene saponin extracted from *Ilex rotunda*, ameliorates high-fat diet induced hyperlipidemia in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 101(January), 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.131>
- Madhumita, M., Guha, P., & Nag, A. (2020). Bio-actives of betel leaf (*Piper betle* L.): A comprehensive review on extraction, isolation, characterization, and biological activity. *Phytotherapy Research*, 34(10), 2609–2627. <https://doi.org/10.1002/ptr.6715>
- Marino, F., Maresca, A. M., Castiglioni, L., Cosentino, M., Maio, R. C., Schembri, L., Klersy, C., Mongiardi, C., Robustelli Test, L., Grandi, A. M., & Guasti, L. (2014). Simvastatin down-regulates the production of Interleukin-8 by neutrophil leukocytes from dyslipidemic patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14, 1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-37>
- Meaney, S. (2014). Epigenetic regulation of cholesterol homeostasis. *Frontiers in Genetics*, 5(AUG), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00311>
- Medina-Torres, N., Ayora-Talavera, T., Espinosa-Andrews, H., Sánchez-Contreras, A., & Pacheco, N. (2017). Ultrasound assisted extraction for the recovery of phenolic compounds from vegetable sources. *Agronomy*, 7(3).

<https://doi.org/10.3390/agronomy7030047>

- Momoh, B. J., Okere, S. O., & Anyanwu, G. O. (2022). The Anti-obesity Effect of *Allium cepa* L. leaves on High Fat Diet Induced Obesity in Male Wistar Rats. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*, 2(3), 100035. <https://doi.org/10.1016/j.ccmp.2022.100035>
- Muchtaridi, M., Dermawan, D., & Yusuf, M. (2018). *Molecular Docking , 3D Structure-Based Pharmacophore Modeling , and ADME Prediction of Alpha Mangostin and its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha*. 10(3), 252–259. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.58>
- Muhammad, S., Hira, S., & Al-sehemi, A. G. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Münzel, T., & Gori, T. (2009). Editorial: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a marker of vascular inflammation and systemic vulnerability. *European Heart Journal*, 30(23), 2829–2831. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp311>
- Niemsiri, V., Wang, X., Pirim, D., Radwan, Z. H., Bunker, C. H., Barmada, M. M., Kamboh, M. I., & Demirci, F. Y. (2015). Genetic contribution of SCARB1 variants to lipid traits in African Blacks: A candidate gene association study. *BMC Medical Genetics*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0250-6>
- Nining, N., & Nursal, F. K. (2022). Kajian Literatur: Sediaan Suspensi Poliherbal (Bawang Putih, Jahe Merah, Lemon, Cuka Apel, Madu) sebagai Antihiperlipidemia. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.1.1-11.2022>
- O’Connell, J., Porter, J., Kroeplien, B., Norman, T., Rapecki, S., Davis, R., McMillan, D., Arakaki, T., Burgin, A., Fox, D., Ceska, T., Lecomte, F., Maloney, A., Vugler, A., Carrington, B., Cossins, B. P., Bourne, T., & Lawson, A. (2019). Small molecules that inhibit TNF signalling by stabilising an asymmetric form of the trimer. *Nature Communications*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13616-1>
- Pai, M. Y., Lomenick, B., Hwang, H., Schiestl, R., McBride, W., Loo, J. A., & Huang, J. (2015). Drug affinity responsive target stability (DARTS) for small-molecule target identification. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1263). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_22
- Pan, Q., Zhang, Z. Q., Tian, C. Y., Yu, T., Yang, R., & Chai, X. Lou. (2021). Effect

- and Signaling Pathways of Nelumbinis Folium in the Treatment of Hyperlipidemia Assessed by Network Pharmacology. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 7(4), 445–455. <https://doi.org/10.4103/2311-8571.328619>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pires, D. E. V., Kaminskas, L. M., & Ascher, D. B. (2018). Prediction and optimization of pharmacokinetic and toxicity properties of the ligand. *Methods in Molecular Biology*, 1762, 271–284. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7756-7_14
- Puhl, A. C., Bernardes, A., Silveira, R. L., Yuan, J., Campos, J. L. O., Saidemberg, D. M., Palma, M. S., Cvorov, A., Ayers, S. D., Webb, P., Reinach, P. S., Skaf, M. S., & Polikarpov, I. (2012). Mode of peroxisome proliferator-activated receptor γ activation by luteolin. *Molecular Pharmacology*, 81(6), 788–799. <https://doi.org/10.1124/mol.111.076216>
- Rahmawaty, A., Cahyani, F. R., Safitri, N., Ayu, A., Carolina, N., Hapitria, E. N., Megantara, S., Rahmawaty, A., Cahyani, F. R., Safitri, N., Ayu, A., Carolina, N., & Hapitria, E. N. (2022). Uji In Silico Kandungan Senyawa Tanaman Anggur (*Vitis Vinifera L.*) Untuk Kandidat Obat Anti Hiperlipidemia. 26(2). <https://doi.org/10.20956/mff.v26i2.19859>
- Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022>
- Rohadi, D., Hidayati, N. R., & Aprian, A. (2022). Uji Daya Hambat Ekstrak Metanol Daun Sirih Hijau (*Piper Betle L.*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes* Inhibitory Test Of Methanol Extract Of Green Betel Leaf (*Piper Betle L.*) Against *Propionibacterium Acnes* Bacteria. 2(2), 99–106.
- Sa'adah, N. N., Riantica, E., Nurhayati, A. P. D., Ashuri, N. M., & Hidayati, D. (2022). Molecular Docking of Anthocyanin Compound as Anti-Hyperlipidemia Against PPAR α , HMG-CoA Reductase and ACAT Proteins. *Proceedings of the 7th International Conference on Biological Science (ICBS 2021)*, 22(Icbs), 225–237. <https://doi.org/10.2991/absr.k.220406.033>
- Sahil, K., Prashant, B., Akanksha, M., Premjeet, S., & Devashish, R. (2015). *Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Applications Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Applications. January 2011.*

- Santoso, B. (2015). Docking Analog Kurkumin Turunan Piperazindion Dengan Tubulin (1Tub) Rantai α Menggunakan Vina Dan Autodock1. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(1), 14–18. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v12i1.43>
- Sarjani, T. M., Pandia, E. S., & Wulandari, D. (2017). FAMILI Piperaceae DI KOTA LANGSA. *IPA Dan Pembelajaran IPA*, 1(2), 182–191.
- Satrianugraha, M. D., Naldi, Y., & Paridah, I. (2018). Perbandingan efektivitas ekstrak angkak (*Monascus purpureus*) dan simvastatin terhadap penurunan kolesterol total , ldl dan hdl pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur sprague dawley dengan hiperlipidemia. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(2), 78–84.
- Savitri, A. D., Hidayati, H. B., Veterini, L., Widyaswari, M. S., Muhammad, A. R., Fairus, A., Zulfikar, M. Q. B., Astri, M., Ramasima, N. A., Anggraeni, D. P., Nainatika, R. S. A., & Juliana. (2023). An In-Silico Study on Allicin Compound in Garlic (*Allium Sativum*) as A Potential Inhibitor of Human Epidermal Growth Factor Receptor (Her)-2 Positive Breast Cancer. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 16(1), 7–12. <https://doi.org/10.54319/jjbs/160102>
- Seeliger, D., & De Groot, B. L. (2010). Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 24(5), 417–422. <https://doi.org/10.1007/s10822-010-9352-6>
- Shah, S. K., Garg, G., Jhade, D., & Patel, N. (2016). Piper betle: Phytochemical, pharmacological and nutritional value in health management. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 38(2), 181–189.
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Iny Stein, T., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. (2016). The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2016(June), 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- Su, J., Huo, M., Xu, F., & Ding, L. (2023). Molecular mechanism of lycorine in the treatment of glioblastoma based on network pharmacology and molecular docking. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02702-3>
- Suarantika, F., Patricia, V. M., & Rahma, H. (2023). Optimasi Proses Ekstraksi Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) yang Memiliki Aktivitas Antioksidan Berdasarkan Penggunaan secara Empiris. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 16–21. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.5253>

- Sukmawaty, E., Susanti, S., & Masriany, M. (2021). Penambatan Molekuler Senyawa Cendawan Endofit *Trichoderma* Sp. Sebagai Inhibitor Protein Low Density Lipoprotein, Enzim Lanasterol 14 Demetilase Dan Lipase Yang Bertanggung Jawab Dalam Dermatitis Seboroik. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 98–107. <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i1.636>
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., K. A. S. D., & Oka, M. (2016). Andrografolid merupakan kandungan utama yang terdapat dalam sambiloto (. *Jurnal Farmasi Udayana*, 5(2), 58–62.
- Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 221. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16>
- Tahir, M., Baharuddin, M., & Najib, A. (2023). In silico screening of brotowali (*Tinospora crispa* L.) chemical compounds as α -glucosidase inhibitor using the pyrX program. *AIP Conference Proceedings*, 2595(January). <https://doi.org/10.1063/5.0123693>
- Thomas, C. C., Deak, M., Alessi, D. R., & Van Aalten, D. M. F. (2002). High-resolution structure of the pleckstrin homology domain of protein kinase B/Akt bound to phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate. *Current Biology*, 12(14), 1256–1262. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00972-7](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00972-7)
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 1–29. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Umar, H. I., Saliu, T. P., Josiah, S. S., Ajayi, A., & Danjuma, J. B. (2021). In silico studies of bioactive compounds from selected African plants with inhibitory activity against nitric oxide synthase and arginase implicated in asthma. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00175-8>
- Venkadeswaran, K., Muralidharan, A. R., Annadurai, T., Ruban, V. V., Sundararajan, M., Anandhi, R., Thomas, P. A., & Geraldine, P. (2014). *Antihypercholesterolemic and Antioxidative Potential of an Extract of the Plant , Piper betle , and Its Active Constituent , Eugenol , in Triton WR-1339-Induced Hypercholesterolemia in Experimental Rats. 2014.*
- Verma, K., Makwana, S., Paliwal, S., Paliwal, V., Jain, S., Paliwal, S., & Sharma, S. (2022). Simvastatin ameliorates oxidative stress levels in HepG2 cells and hyperlipidemic rats. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3(August 2021), 100088. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100088>

- Wahyuningsih, D., Purnomo, Y., & Tilaqza, A. (2022). In Silico Study of Pulutan (*Urena lobata*) Leaf Extract as Anti Inflammation and their ADME Prediction. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 6(1), 30–37. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v6i1.323>
- Wang., et al. (2022). *Prediction and validation of potential molecular targets for the combination of*. 26(February).
- Wang, Y., Zhang, S., Li, F., Zhou, Y., Zhang, Y., Wang, Z., Zhang, R., Zhu, J., Ren, Y., Tan, Y., Qin, C., Li, Y., Li, X., Chen, Y., & Zhu, F. (2020). Therapeutic target database 2020: Enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D1031–D1041. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz981>
- Weber, C., & Noels, H. (2011). Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Medicine*, 17(11), 1410–1422. <https://doi.org/10.1038/nm.2538>
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal*, 183(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.011>
- Xia, M., Liu, D., Liu, H., Zhao, J., Tang, C., Chen, G., Liu, Y., & Liu, H. (2021). Based on Network Pharmacology Tools to Investigate the Mechanism of *Tripterygium wilfordii* Against IgA Nephropathy. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.794962>
- Xiao, G., Zeng, Z., Jiang, J., Xu, A., Li, S., Li, Y., Chen, Z., Chen, W., Zhang, J., & Bi, X. (2022). Network pharmacology analysis and experimental validation to explore the mechanism of Bushao Tiaozhi capsule (BSTZC) on hyperlipidemia. *Scientific Reports*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11139-2>
- Xiuping et al., 2008. (2008). TNF-a, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochemistry and Function*, 26(7), 813–816. <https://doi.org/10.1002/cbf.1512>
- Yuan, G., Shi, S., Jia, Q., Shi, J., Shi, S., Zhang, X., Shou, X., Zhu, X., & Hu, Y. (2021). Use of Network Pharmacology to Explore the Mechanism of Gegen (*Puerariae lobatae Radix*) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Hyperlipidemia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6633402>
- Zaib, M., Malik, M. N. H., Shabbir, R., Mushtaq, M. N., Younis, W., Jahan, S., Ahmed, I., & Kharl, H. A. A. (2023). Imine Derivatives of Benzoxazole Attenuate High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemia by Modulation of Lipid-Regulating Genes. *ACS Omega*, 8(17), 15306–15317. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00443>
- Zeb, M. A., Rahman, T. U., Sajid, M., Xiao, W., Musharraf, S. G., Bibi, S., Akitsu, T.,

& Liaqat, W. (2021). GC-MS Analysis and In Silico Approaches of Indigofera heterantha Root Oil Chemical Constituents. *Compounds*, 1(3), 116–124. <https://doi.org/10.3390/compounds1030010>

Zhang, G., Li, Q., Chen, Q., & Su, S. (2013). *Network Pharmacology: A New Approach for Chinese Herbal Medicine Research*. 2013.

Zhou, W., Li, S., Sun, G., Song, L., Feng, W., Li, R., Liu, H., Dong, Y., Chen, S., Yang, S., Li, J., & Li, Y. (2022). Early Warning of Ischemic Stroke Based on Atherosclerosis Index Combined With Serum Markers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(7), 1956–1964. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac176>