

ANALISIS *DRUG LIKENESS*, TOKSISITAS GUSAR, DAN *DOCKING* SENYAWA *Antidesma bunius* SEBAGAI OBAT HIPOKOLESTEROLEMIK

Dwi Retno Fatmawati^{1*} & Yunira Setio Putri Inacahya²

^{1&2}Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro,
Jalan Prof. Soedarto Nomor 13, Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia

*Email: dwiretnofatmawati@lecturer.undip.ac.id

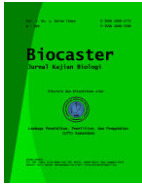
Submit: 12-07-2025; Revised: 20-07-2025; Accepted: 21-07-2025; Published: 31-07-2025

ABSTRAK: Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang membutuhkan alternatif terapi berbasis bahan alam untuk meminimalkan efek samping obat sintetis. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *Antidesma bunius* sebagai kandidat obat hipokolesterolemik melalui pendekatan *in silico* yang meliputi analisis *drug likeness*, prediksi toksisitas (GUSAR), dan *molecular docking* terhadap enzim HMG-CoA reductase (1HWK). Dari 104 senyawa hasil identifikasi GC-MS, sebanyak 52 senyawa memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five (Ro5) dan menunjukkan parameter farmakokinetik awal yang mendukung. Prediksi toksisitas dengan GUSAR menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki nilai LD₅₀ oral >2000 mg/kg, dengan klasifikasi toksisitas rendah hingga tidak toksik menurut OECD. Senyawa Farnesol, 3-Deoxy-d-mannonic lactone, dan Ambrettolide masuk kelas toksisitas 5 sampai non toxic berdasarkan nilai. Hasil *docking* menunjukkan bahwa Ambrettolide (-6,5 kcal/mol) dan Acenaphthylene (-6,4 kcal/mol) memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi dibandingkan Pravastatin (-6,2 kcal/mol), yang digunakan sebagai kontrol positif. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa alami tertentu dari *A. bunius* berpotensi memiliki aktivitas hipokolesterolemik yang sebanding atau bahkan melebihi obat standar. Selain itu, senyawa 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one juga menunjukkan kombinasi profil toksikologi, farmakokinetik, dan afinitas yang baik. Berdasarkan temuan ini, senyawa-senyawa bioaktif *A. bunius* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat terapi herbal hipokolesterolemik yang aman dan efektif.

Kata Kunci: *Antidesma bunius*, Hiperkolesterolemia, *Drug Likeness*, GUSAR, *Molecular Docking*, HMG-CoA Reductase.

ABSTRACT: Hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular disease and requires alternative therapies derived from natural products to minimize the side effects of synthetic drugs. This study aimed to evaluate the potential of bioactive compounds from *Antidesma bunius* as hypocholesterolemic drug candidates through an *in silico* approach, including drug likeness screening, toxicity prediction (GUSAR), and molecular docking against the HMG-CoA reductase enzyme (PDB ID: 1HWK). From 104 compounds identified via GC-MS, 52 met the Lipinski's Rule of Five (Ro5) criteria, indicating favorable oral pharmacokinetics. Toxicity prediction using GUSAR revealed that most compounds had oral LD₅₀ values >2000 mg/kg and were classified as having low to non-toxic profiles according to OECD standards. Compounds such as Farnesol, 3-Deoxy-d-mannonic lactone, and Ambrettolide were classified in toxicity class 5 to non-toxic based on their high LD₅₀ values, particularly through oral and subcutaneous routes, indicating a wide safety margin. Docking analysis showed that Ambrettolide (-6.5 kcal/mol) and Acenaphthylene (-6.4 kcal/mol) had stronger binding affinities than Pravastatin (-6.2 kcal/mol), a standard control drug, suggesting that certain natural compounds from *A. bunius* may possess comparable or superior hypocholesterolemic activity. Furthermore, 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one displayed a promising combination of safety, pharmacokinetic properties, and binding affinity. These findings suggest that *A. bunius* contains several natural compounds with the potential to be developed into safe and effective herbal therapies for hypercholesterolemia.

Keywords: *Antidesma bunius*, Hypercholesterolemia, *Drug Likeness*, GUSAR, *Molecular Docking*, HMG-CoA Reductase.



How to Cite: Fatmawati, D. R., & Inacahya, Y. S. P. (2025). Analisis *Drug Likeness*, Toksisitas GUSAR, dan *Docking* Senyawa *Antidesma bunius* sebagai Obat Hipokolesterolemik. *Biocaster : Jurnal Kajian Biologi*, 5(3), 442-460. <https://doi.org/10.36312/biocaster.v5i3.575>



Biocaster : Jurnal Kajian Biologi is Licensed Under a CC BY-SA [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

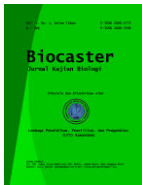
PENDAHULUAN

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang masih menjadi masalah kesehatan global maupun nasional (Hedayatnia *et al.*, 2020). Penggunaan obat penurun kolesterol sintesis seperti statin memang efektif, namun sering menimbulkan efek samping seperti nyeri otot, gangguan pencernaan, hingga peningkatan risiko diabetes tipe 2 (Ward *et al.*, 2019). Selain itu, penggunaan jangka panjang juga dapat menimbulkan resistensi terhadap pengobatan. Oleh karena itu, dibutuhkan agen terapi alternatif yang lebih aman dan alami, salah satunya melalui eksplorasi sumber daya hayati dari tumbuhan (Oktavelia & Kusuma, 2022; Azzahra & Zuhrotun, 2022).

Salah satu tanaman lokal yang berpotensi adalah *Antidesma bunius* (buni), yang telah digunakan masyarakat suku Bugis Indonesia sebagai obat tradisional (Raslina *et al.*, 2018; Yasser *et al.*, 2021). *A. bunius* dipercaya memiliki aktivitas penurun kolesterol, dan telah dilaporkan memiliki beragam aktivitas farmakologi (Islam *et al.*, 2018). *A. bunius* diketahui memiliki senyawa bioaktif yang beragam, termasuk alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan asam lemak esensial, yang berkontribusi terhadap efek antioksidan dan antihipertensi (Muñoz *et al.*, 2021; Yellianty *et al.*, 2022). Salah satu senyawa bioaktif utama dari *A. bunius* adalah ellagic acid, yang dapat meningkatkan *reverse cholesterol transport* (RCT) melalui aktivasi *ATP-binding cassette (ABC) transporters*, yaitu protein penting dalam proses efusi kolesterol dari makrofag (Park *et al.*, 2024).

Berbagai studi terdahulu telah melaporkan aktivitas antikolesterol *A. bunius* secara *in vivo*. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak buah buni mampu menurunkan trigliserida dan LDL, serta meningkatkan HDL melalui penghambatan enzim-enzim lipid seperti GPAT dan ACC (Ngamlerst *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2025; Weerawatanakorn *et al.*, 2024). Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi senyawa *A. bunius* juga diketahui menurunkan stres oksidatif dan inflamasi, yang merupakan faktor penting dalam patogenesis aterosklerosis (Udomkasemsab *et al.*, 2018; Alamgeer *et al.*, 2020). Efek tersebut mengindikasikan potensi senyawa dalam *A. bunius* sebagai agen antikolesterol.

Meskipun berbagai penelitian *in vivo* telah menunjukkan potensi antikolesterol *A. bunius*, kajian interaksi molekuler senyawa bioaktif *A. bunius* dengan target protein metabolisme kolesterol melalui pendekatan *in silico* masih sangat terbatas, khususnya terhadap enzim kunci seperti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase). Padahal, pemodelan interaksi molekuler melalui pendekatan *in silico* seperti analisis *drug likeness*, prediksi toksisitas, dan *molecular docking* dapat menjadi metode yang efisien dalam menyaring kandidat potensi agen terapeutik, serta sebagai dasar perencanaan studi eksperimental lanjutan. Oleh karena itu, berbeda dari studi sebelumnya yang



berfokus pada pendekatan *in vivo*, penelitian ini secara khusus mengevaluasi potensi molekuler senyawa *A. bunius* terhadap enzim target utama HMG-CoA reductase dalam biosintesis kolesterol secara *in silico*.

METODE

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif eksploratif secara *in silico* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *Antidesma bunius* sebagai kandidat obat hipokolesterolemik. Pendekatan dilakukan melalui beberapa tahapan komputasional, meliputi analisis *drug likeness*, prediksi toksisitas menggunakan GUSAR, dan *molecular docking* terhadap enzim target HMG-CoA reductase.

Druglikeness Lipinski's Rule of Five (Ro5)

Senyawa bioaktif dari ekstrak *Antidesma bunius* hasil GC-MS yang berjumlah 104 (Muñoz *et al.*, 2021; Yasser *et al.*, 2020, 2021; Yellianty *et al.*, 2022) dianalisis sebagai potensi obat berdasarkan Druglikeness Lipinski's Ro5 melalui <http://www.swissadme.ch/index.php> dengan memasukkan *canonical SMILE* ligand satu per satu. Canonical SMILE ligand diambil dari *datedbased PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Yalcin, 2020).

Prediksi Toksisitas dengan GUSAR

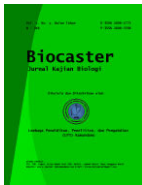
Prediksi toksisitas *half-lethal dose* (LD₅₀) untuk tikus secara *in silico* dilakukan menggunakan GUSAR (*General Unrestricted Structure–Activity Relationships*) melalui laman <https://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html> (Askerova, 2023).

Preparasi Ligan and Protein Target

Ligan yang dipakai untuk *molecular docking* berupa senyawa bioaktif *A. bunius* yang sudah memenuhi syarat druglike Lipinski's Ro5 dan toksisitas GUSAR, dengan jumlah 52 ligan. Struktur 3D ligan diunduh dengan format SDF 3D conformer melalui laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur protein HMG-CoA Reduktase (PDB ID: 1HWK) diunduh melalui laman <https://www.rcsb.org/> dengan memenuhi kriteria berupa spesies asal, hasil *x-ray diffraction*, resolusi, berat molekul, presisi dan terkompleks dengan native ligan (Patel, 2023). Protein dipreparasi dengan cara menghilangkan residu all nonstandard dan atom/ bonds menggunakan Chimera 1.19, sedangkan menghilangkan air, menambahkan hydrogen, compute gesteiger charge, serta assign AD4 type menggunakan Autodoktools 1.5.6 untuk disimpan dalam format .pdbqt (Thomas, 2023). Simvastatin, lovastatin, dan pravastatin digunakan sebagai ligan kontrol yang sudah terbukti menjadi obat antikolesterol karena statins diketahui mampu menjadi inhibitor enzim HMG-CoA reductase (Sa'adah *et al.*, 2022).

Molecular Docking

Docking dilakukan dengan *softwate* PyRx versi 0.8 (<https://sourceforge.net/projects/pyrx/>). Proses *docking* dilakukan dengan metode *blind docking* menggunakan *grid box* berukuran 25 × 25 × 25 Å yang kemudian di *maximize*, dipusatkan pada situs aktif enzim HMG-CoA reductase (PDB ID: 1HWK). Hasil *docking* PyRx diurutkan untuk mendapatkan 10 ligan dengan



binding affinity tertinggi dilihat dari besar nilai negatif masing-masing ligand (Patel, 2023).

Visualization of Docking Result Using Biovia Discovery Studio 2025

Dokumen hasil *docking* dibuka menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2025 untuk melihat struktur 3D protein dan ligan. “Receptor-ligand interaction” secara 3D terbaca saat bagian “*ligand interaction, receptor, ligand, interacting atoms, dan pocket atoms*” aktif. *Binding pocket* terbaca saat kolom “Show 2D Diagram” aktif (Sa’adah *et al.*, 2022).

Analisis Data

Penelitian bersifat deskriptif, hasil *molekuler docking* dilakukan dengan melihat nilai *binding affinity* (kcal/mol) pada setiap interaksi protein dengan ligan. Semakin negative nilai *binding affinity*, semakin stabil dan kuat ikatan yang terbentuk. Ikatan protein dan ligan yang terbentuk juga dilihat melalui visualisasi *docking DS visualizer* (Sa’adah *et al.*, 2022).

HASIL DAN PEMBAHASAN

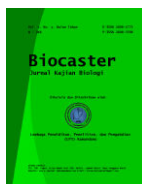
Hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyakit yang sering ditemui di Indonesia. Berbagai obat telah beredar, tetapi masih perlu pengembangan obat dengan sumber alami seperti senyawa alami dari tumbuhan. Hasil penelitian ini merupakan hasil prediksi komputasi sebagai dasar dikembangkannya analisis eksperimen lebih lanjut.

Druglikeness Lipinski’s Rule of Five (Ro5)

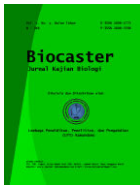
Dari 104 senyawa *Antidesma bunius* hasil GC-MS, terdapat 52 senyawa (50%) yang memenuhi Ro5 dan berpotensi sebagai obat secara farmatokinesis, sebagaimana disajikan pada Tabel 1. Kriteria Ro5 yang terpenuhi yaitu memiliki Bioavailability score >10%, Lipofilitas (LogP) ≤4.15, violation ≤2, donor ikatan hidrogen ≤5, aseptor ikatan hidrogen ≤10, dan Mr (gr/mol) ≤500 (Lipinski *et al.*, 2001). Secara keseluruhan, hasil evaluasi *druglikeness* ini memberikan dasar kuat bahwa sebagian besar senyawa bioaktif *A. bunius* memiliki profil farmakokinetik awal yang mendukung untuk dikembangkan sebagai kandidat obat hipokolesterolemik.

Tabel 1. Druglikeness Lipinski’s rule of five (Ro5) dari 52 senyawa *A. bunius*.

No.	Nama Senyawa	BS	LP	V	HBD	HBA	Mr (gr/mol)
1)	1,2-Cyclopentanedione	0.55	0.65	0	0	2	98.10
2)	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one	0.85	1.24	0	2	4	144.13
3)	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	0.85	1.19	0	2	4	144.13
4)	2-Furancarboxaldehyde, 5-(Hydroxymethyl)-	0.55	0.91	0	1	3	126.11
5)	1-Propanamine, 3-propoxy-	0.55	1.99	0	1	2	117.19
6)	Eugenol	0.55	2.37	0	1	2	164.20
7)	Caryophyllene	0.55	3.25	1	0	0	204.35
8)	Ethanol, 2-(2-butoxyethoxy)-, acetate	0.55	3.16	0	0	4	204.26
9)	3-Deoxy-d-mannonic lactone	0.55	0.72	0	3	5	162.14
10)	Silanediol, dimethyl	0.55	1.04	0	2	2	92.17



No.	Nama Senyawa	BS	LP	V	HBD	HBA	Mr (gr/mol)
11)	Hexanal	0.55	1.77	0	0	1	100.16
12)	D-Limonene	0.55	2.72	0	0	0	136.23
13)	(+)-2-Bornanone	0.55	0	0	0	1	152.23
14)	Cyclohexanol, 5-methyl-2- (1-methyl)-,(1-alpha.,2.beta.,5.alpha.)- (.+/-)-	0.55	2.55	0	1	1	156.27
15)	Octanoic acid ethyl ester	0.55	2.78	0	0	2	172.26
16)	Benzoic acid,2-hydroxy-,ethyl ester	0.55	2.05	0	1	3	166.17
17)	Benzoic acid,2-hydroxy-,ethyl ester	0.55	1.84	0	1	3	166.17
18)	Decanoic acid, ethyl ester	0.55	3.29	0	0	2	200.32
19)	Acenaphthylene	0.55	2.23	1	0	0	152.19
20)	Diethoxymethyl Acetate	0.55	2.56	0	0	4	162.18
21)	N-butyl-N'-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-Neburon	0.55	3.07	0	1	1	275.17
22)	5-Allyl-2-Methoxyphenol	0.55	2.34	0	1	2	164.20
23)	3-(Tert-Butylsulfanyl)-4,4-Bis(Trifluoromethyl)-4H-Pyrazole	0.55	2.20	0	0	8	292.24
24)	Hexadecanoic acid	0.85	3.85	1	1	2	256.42
25)	9,12-Octadecadienoic Acid	0.85	4.14	1	1	2	280.45
26)	1,2-Benzenedicarboxylic Acid	0.85	0.60	0	2	4	166.13
27)	Furazane, 3-amino-4-iodo-	0.55	1.29	0	1	3	210.96
28)	Furfural	0.55	1.03	0	0	2	96.08
29)	5-methyl furfural	0.55	1.33	0	0	2	110.11
30)	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	0.55	2.59	0	1	1	141.25
31)	Itaconic anhydride	0.55	0.86	0	0	3	112.08
32)	2-Methyl-1,3-cyclohexanedione 97%	0.55	1.28	0	0	2	126.15
33)	Pentanoic acid, 4-oxo	0.85	0.88	0	1	3	116.12
34)	Orcinol	0.55	1.19	0	2	2	124.14
35)	Methyl 2-furoate	0.55	1.76	0	0	3	126.11
36)	Levoglucofenone	0.55	1.29	0	0	3	126.11
37)	Butylacetate	0.85	1.47	0	1	2	116.16
38)	Methacrolein dimer	0.55	1.84	0	0	2	140.18
39)	Pyrimidine, 4-chloro-5-ethoxy-2-methyl-	0.55	2.34	0	0	3	172.61
40)	2-Methylbutyl propionate	0.55	2.60	0	0	2	144.21
41)	5-hydroxymethylfurfural	0.55	0.91	0	1	3	126.11
42)	2-Cyclohexenone	0.55	1.50	0	0	1	96.13
43)	3-Heptanol	0.55	2.34	0	1	1	116.20
44)	2-Ethyl-3-nitroso-1,3-oxazinane	0.55	2.15	0	0	3	144.17
45)	Decanoic acid	0.85	2.50	0	1	2	172.26
46)	Propanoic acid, 2-methyl-, 2-(hydroxymethyl)-1-propylbutyl ester	0.55	2.96	0	1	3	216.32
47)	Dodecanal	0.55	3.22	0	0	1	184.32
48)	Artemisia ketone	0.55	2.46	0	0	1	152.23
49)	Levoglucofan	0.55	1.04	0	3	5	162.14
50)	Cyclododecanol	0.55	2.73	0	1	1	184.32
51)	Ambrettolide	0.55	3.31	0	0	2	252.39



No.	Nama Senyawa	BS	LP	V	HBD	HBA	Mr (gr/mol)
52)	Farnesol	0.55	3.71	0	1	1	222.37

BS, bioavailability score; LP, LogP (Lipofilitas); V, violation; HBD, H-Bond donor; HBA, H-Bond Acceptor.

Sebagian besar senyawa bioaktif *Antidesma bunius* yang memenuhi Lipinski's Rule of Five menunjukkan nilai logP dalam rentang antara 1,0 hingga 3,5. Nilai LogP berkaitan erat dengan kemampuan senyawa tersebut untuk melewati membran lipid bilayer secara pasif. Rentang LogP mencerminkan sifat amfipatik senyawa dimana tidak terlalu polar sehingga dapat melewati membran sel, dan tidak terlalu lipofilik yang dapat menyebabkan akumulasi toksik di jaringan adiposa (Ivanović *et al.*, 2020). Senyawa-senyawa *A. bunius* secara teoritis memiliki kemampuan absorpsi oral dan distribusi sistemik yang baik dalam tubuh manusia.

Berat molekul senyawa *A. bunius* berkisar antara 92,17 hingga 292,24 g/mol, jauh di bawah batas maksimum 500 g/mol yang disarankan oleh Lipinski. Berat molekul yang kecil umumnya berkorelasi positif dengan kemampuan difusi melalui membran sel dan meningkatkan kemungkinan senyawa untuk mencapai target intraseluler (Fatiyaet *al.*, 2022). Hal ini memperkuat prediksi bahwa senyawa-senyawa *A. bunius* memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral.

Salah satu senyawa yang menonjol adalah 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one, yang menunjukkan skor *bioavailability* (BS) tertinggi yaitu 0.85. Nilai logP senyawa ini sebesar 1.24, menunjukkan derajat lipofilisitas yang ideal untuk absorpsi gastrointestinal. Senyawa ini juga tidak menunjukkan pelanggaran terhadap Ro5, dengan dua gugus donor hidrogen (HBD) dan empat gugus akseptor hidrogen (HBA), sehingga menunjukkan potensi interaksi yang baik dengan target protein melalui ikatan hidrogen, tanpa mengorbankan stabilitas farmakokinetiknya. Struktur furanonanya yang ringan dan polar juga mengindikasikan potensi aktivitas biologis yang tinggi, seperti antioksidan dan antiinflamasi, yang relevan dalam pengelolaan hiperkolesterolemia yang berkaitan dengan stres oksidatif (Ariantari *et al.*, 2023). Senyawa lain yang juga memiliki karakteristik menjanjikan adalah Farnesol, Ambrettolide, dan Caryophyllene. Ketiganya menunjukkan logP antara 3,2–3,7, yang masih berada dalam ambang optimal untuk permeabilitas membran dan absorpsi oral. Farnesol, misalnya, merupakan senyawa terpenoid yang telah dikenal memiliki aktivitas biologis terhadap metabolisme lipid dan inflamasi (Rathod & Agrawal, 2025). Sementara itu, Caryophyllene merupakan seskuiterpen yang bersifat lipofilik dengan potensi sebagai ligan reseptor CB2, yang berperan dalam modulasi sistem imun dan inflamasi, dua aspek penting dalam patofisiologi aterosklerosis (Jha *et al.*, 2021).

Sekitar 50% senyawa *Antidesma bunius* memenuhi Lipinski's Rule of Five (Ro5), mencerminkan potensi farmakokinetik awal yang kompetitif untuk pengembangan obat oral. Proporsi ini sejalan dengan studi Daina *et al.* (2017) yang melaporkan bahwa 55% senyawa alami tanaman lolos Ro5, menegaskan daya saing senyawa ini dalam drug discovery berbasis alam. Meski Ro5 bukan penentu mutlak bioaktivitas (Doak *et al.*, 2014), kepatuhan terhadapnya penting dalam konteks

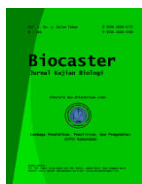
hipokolesterolemia karena target enzim HMG-CoA reductase berada intraseluler. Dengan demikian, senyawa *A. bunius* yang lolos Ro5 dan memiliki logP serta massa molekul optimal layak diuji lebih lanjut secara eksperimental (Fagerholm *et al.*, 2024; Nhlapho *et al.*, 2024).

Prediksi Toksisitas Menggunakan GUSAR

Evaluasi keamanan kandidat obat merupakan aspek krusial dalam pengembangan farmaka, dan prediksi toksisitas secara *in silico* menjadi langkah awal yang efisien. Dalam studi ini, prediksi LD₅₀ (*lethal dose 50%*) terhadap 52 senyawa terpilih dari *Antidesma bunius* dilakukan menggunakan perangkat lunak GUSAR dengan empat rute pemberian: intraperitoneal (IP), intravena (IV), oral, dan subkutan (SC). Hasil prediksi diekspresikan dalam satuan mg/kg berat badan tikus, yang kemudian diklasifikasikan berdasarkan sistem OECD ke dalam lima kelas toksisitas, dari yang paling beracun (kelas 1) hingga tidak toksik (kelas 5). Secara umum, hasil prediksi GUSAR pada Tabel 2 menunjukkan bahwa mayoritas senyawa memiliki profil toksikologi yang aman, khususnya melalui rute oral, yang menjadi keunggulan dalam pengembangan formulasi obat alami.

Tabel 2. Prediksi LD₅₀ menggunakan GUSAR.

No.	Nama Senyawa	IP	IV	ORAL	SC
1.	1,2-Cyclopentanedione	281,300 ^{c*}	44,080 ^{c*}	1047,000 ^{c*}	328,100 ^{c*}
2.	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one	88,050 ^{c*}	26,800 ^{d*}	855,400 ^{c*}	383,100 ^{c*}
3.	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	188,600 ^{c*}	214,500 ^{c*}	2129,000 ^{b*}	587,400 ^{c*}
4.	2-Furancarboxaldehyde, 5-(Hydroxymethyl)-	197,900 ^{c*}	47,190 ^{c*}	1058,000 ^{c*}	323,400 ^{c*}
5.	1-Propanamine, 3-propoxy-	503,100 ^{b*}	79,280 ^{c*}	1575,000 ^{c*}	1319,000 ^{b*}
6.	Eugenol	500,600 ^{b*}	59,490 ^{c*}	1083,000 ^{c*}	717,300 ^{c*}
7.	Caryophyllene	393,800 ^{c*}	36,710 ^{d*}	2321,000 ^{b*}	390,600 ^{c*}
8.	Ethanol, 2-(2-butoxyethoxy)-, acetate	2188,000 ^{a*}	269,700 ^{c*}	5247,000 ^{a*}	4880,000 ^{a*}
9.	3-Deoxy-d-mannonic lactone	1319,000 ^{a*}	1946,000 ^{a*}	6928,000 ^{a*}	3479,000 ^{a*}
10.	Silanediol, dimethyl	58,620 ^{d#}	18,640 ^{d*}	454,900 ^{c*}	15,680 ^{c*}
11.	Hexanal	768,500 ^{b*}	55,440 ^{c*}	2713,000 ^{b*}	232,200 ^{c*}
12.	D-Limonene	139,400 ^{c*}	35,580 ^{d*}	2167,000 ^{b*}	162,100 ^{c*}
13.	(+)-2-Bornanone	363,700 ^{c*}	11,730 ^{d*}	1716,000 ^{c*}	730,200 ^{c*}
14.	Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methyl)-,(1-alpha.,2.beta.,5.alpha.)- (./-)-	625,100 ^{b*}	111,600 ^{c*}	3462,000 ^{b*}	260,000 ^{c*}
15.	Octanoic acid ethyl ester	1890,000 ^{a*}	371,700 ^{b*}	6396,000 ^{a*}	4058,000 ^{a*}
16.	Benzoic acid,2-hydroxy-,ethyl ester	620,800 ^{b*}	100,200 ^{c*}	1575,000 ^{c*}	1214,000 ^{b*}
17.	Benzoic acid,2-hydroxy-,ethyl ester	934,300 ^{b*}	401,000 ^{b*}	2834,000 ^{b*}	1122,000 ^{b*}
18.	Decanoic acid, ethyl ester	2161,000 ^{a*}	414,100 ^{b*}	7478,000 ^{a*}	7418,000 ^{a*}
19.	Acenaphthylene	710,700 ^{b*}	65,450 ^{c*}	902,800 ^{c*}	166,100 ^{c*}
20.	Diethoxymethyl Acetate	287,100 ^{c*}	69,150 ^{c*}	217,800 ^{d*}	101,400 ^{d*}
21.	N-butyl-N'-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-Neburon	273,900 ^{c#}	42,190 ^{c*}	951,300 ^{c*}	714,300 ^{c*}
22.	5-Allyl-2-Methoxyphenol	507,600 ^{b*}	60,580 ^{c*}	1119,000 ^{c*}	749,300 ^{c*}

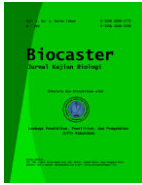


No.	Nama Senyawa	IP	IV	ORAL	SC
23.	3-(Tert-Butylsulfanyl)-4,4-Bis(Trifluoromethyl)-4H-Pyrazole	337,900 ^{c*}	238,600 ^{c*}	460,700 ^{c*}	298,800 ^{c*}
24.	Hexadecanoic acid	2269,000 ^{a#}	1425,000 ^{a*}	4010,000 ^{b*}	4306,000 ^{a*}
25.	9,12-Octadecadienoic Acid	7739,000 ^{a#}	674,800 ^{b*}	5259,000 ^{a*}	6663,000 ^{a*}
26.	1,2-Benzenedicarboxylic Acid	2081,000 ^{a*}	452,200 ^{b*}	4431,000 ^{b*}	890,600 ^{c*}
27.	Furazane, 3-amino-4-iodo-	55,000 ^{d*}	98,960 ^{c*}	505,800 ^{c*}	111,300 ^{d*}
28.	Furfural	208,800 ^{c*}	35,100 ^{d*}	509,700 ^{c*}	393,900 ^{c*}
29.	5-methyl furfural	274,500 ^{c*}	42,310 ^{c*}	1255,000 ^{c*}	419,100 ^{c*}
30.	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	79,710 ^{c*}	25,260 ^{d*}	1046,000 ^{c*}	249,800 ^{c*}
31.	Itaconic anhydride	245,600 ^{c*}	19,940 ^{d*}	900,200 ^{c*}	690,600 ^{c*}
32.	2-Methyl-1,3-cyclohexanedione 97%	359,500 ^{c*}	47,510 ^{c*}	1586,000 ^{c*}	546,600 ^{c*}
33.	Pentanoic acid, 4-oxo	354,100 ^{c*}	867,000 ^{a*}	2441,000 ^{b*}	614,500 ^{c*}
34.	Orcinol	448,900 ^{c*}	98,610 ^{c*}	1230,000 ^{c*}	752,400 ^{c*}
35.	Methyl 2-furoate	260,800 ^{c*}	34,840 ^{d*}	665,800 ^{c*}	848,800 ^{c*}
36.	Levogluconenone	84,760 ^{c*}	41,540 ^{c*}	1866,000 ^{c*}	245,200 ^{c*}
37.	Butylacetate	672,500 ^{b*}	435,200 ^{b*}	1263,000 ^{c*}	392,700 ^{c*}
38.	Methacrolein dimer	617,500 ^{b*}	56,250 ^{c*}	3792,000 ^{b*}	961,400 ^{c*}
39.	Pyrimidine, 4-chloro-5-ethoxy-2-methyl-	205,600 ^{c#}	106,100 ^{c*}	943,800 ^{c*}	721,100 ^{c*}
40.	2-Methylbutyl propionate	1270,000 ^{a*}	117,400 ^{c*}	4809,000 ^{b*}	2499,000 ^{b*}
41.	5-hydroxymethylfurfural	197,900 ^{c*}	47,190 ^{c*}	1058,000 ^{c*}	323,400 ^{c*}
42.	2-Cyclohexenone	402,400 ^{c*}	29,820 ^{d*}	1351,000 ^{c*}	832,200 ^{c*}
43.	3-Heptanol	586,200 ^{b*}	271,000 ^{c*}	5464,000 ^{a*}	2338,000 ^{b*}
44.	2-Ethyl-3-nitroso-1,3-oxazinane	157,800 ^{c*}	64,120 ^{c*}	456,800 ^{c*}	189,500 ^{c*}
45.	Decanoic acid	659,600 ^{b#}	1089,000 ^{a*}	2928,000 ^{b*}	2472,000 ^{b*}
46.	Propanoic acid, 2-methyl-, 2-(hydroxymethyl)-1-propylbutyl ester	742,700 ^{b*}	155,400 ^{c*}	4340,000 ^{b*}	1049,000 ^{b*}
47.	Dodecanal	1892,000 ^{a*}	72,930 ^{c*}	3811,000 ^{b*}	757,200 ^{c*}
48.	Artemisia ketone	353,500 ^{c*}	29,040 ^{d*}	2213,000 ^{b*}	568,700 ^{c*}
49.	Levogluconan	254,400 ^{c#}	248,800 ^{c*}	3796,000 ^{b*}	1113,000 ^{b*}
50.	Cyclododecanol	1834,000 ^{a*}	339,700 ^{b*}	3670,000 ^{b*}	1666,000 ^{b*}
51.	Ambrettolide	1213,000 ^{b*}	43,520 ^{c*}	5752,000 ^{a*}	1856,000 ^{b*}
52.	Farnesol	804,900 ^{b*}	556,400 ^{b*}	5366,000 ^{a*}	2837,000 ^{a*}

IP, intraperitoneal route; IV, intravenous route; Oral; SC, subcutaneous route; ^aSenyawa nontoxic, ^bSenyawa masuk kelas 5, ^cSenyawa masuk kelas 4, ^dSenyawa masuk kelas 3, ^eSenyawa masuk kelas 2; *Senyawa dapat diaplikasikan pada tikus model, #Senyawa tidak dapat diaplikasikan pada tikus model.

Sebagian besar senyawa bioaktif *Antidesma bunius* menunjukkan nilai LD₅₀ yang tinggi, khususnya melalui rute oral dan subkutan, yang mengindikasikan tingkat toksisitas akut yang rendah. Misalnya, senyawa seperti 3-Deoxy-d-mannoic lactone, Hexadecanoic acid, Octanoic acid ethyl ester, dan Farnesol memiliki nilai LD₅₀ oral di atas 5000 mg/kg, sehingga diklasifikasikan dalam kategori tidak toksik (kelas 5) menurut pedoman OECD. Nilai ini berada jauh di atas ambang toksisitas akut yang ditetapkan oleh standar OECD (>2000 mg/kg untuk rute oral), menunjukkan margin keamanan yang luas dalam konteks formulasi untuk konsumsi oral (OECD, 2024).

Salah satu contoh utama adalah Farnesol, yang tidak hanya menunjukkan nilai LD₅₀ tinggi tetapi juga telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas



antihiperlipidemik dan hepatoprotektif. Berdasarkan studi *in vivo* oleh Abukhalil *et al.* (2020), Farnesol mampu menurunkan kadar LDL, trigliserida, dan biomarker inflamasi pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol, tanpa menyebabkan toksisitas sistemik atau kerusakan organ. Selain itu, tinjauan sistematis oleh Delmondes *et al.* (2019) memperkuat temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa Farnesol memiliki spektrum farmakologis luas dan profil toksisitas yang rendah. Hasil prediksi GUSAR dalam studi ini turut mendukung bahwa sebagian besar senyawa *A. bunius* memiliki LD₅₀ oral >2000 mg/kg dan tidak menunjukkan potensi toksik signifikan pada model tikus, menjadikannya kandidat aman untuk rute pemberian oral (Muñoz *et al.*, 2021). Rute ini juga paling relevan dalam pengembangan obat hipokolesterolemik karena kemudahan formulasi dan efisiensi absorpsi di saluran pencernaan.

Di antara seluruh senyawa yang dianalisis, 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one muncul sebagai salah satu kandidat paling menjanjikan. Meskipun dikategorikan dalam kelas 4 (toksisitas rendah) dengan nilai LD₅₀ oral sebesar 855.400 mg/kg, nilai ini masih berada jauh di atas batas kritis OECD, sehingga tetap dinilai aman untuk pengembangan lebih lanjut. Keunggulan senyawa ini tidak hanya terletak pada parameter toksikologi, tetapi juga pada profil farmakokinetik awalnya: memiliki bioavailability score tinggi (0,85), logP rendah (1,24) yang menunjukkan kelarutan baik, serta tidak melanggar aturan Lipinski (Lipinski *et al.*, 2001; Muñoz *et al.*, 2021). Selain itu, struktur kimia furanonanya diketahui memiliki potensi antioksidan dan antiinflamasi, dua mekanisme penting dalam pengelolaan hiperkolesterolemia melalui penghambatan oksidasi LDL dan peredaman inflamasi vaskular. Studi oleh Schwab (2013) dan Satoh *et al.* (2016) melaporkan bahwa turunan furanon seperti HDMF (4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone) mampu menangkal radikal bebas dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi melalui modulasi jalur oksidatif.

Prediksi toksisitas dengan GUSAR memberikan gambaran awal margin keamanan senyawa bioaktif *Antidesma bunius*, namun nilai LD₅₀ harus dikaitkan dengan dosis terapeutik. GUSAR menggunakan model QSAR untuk empat rute pemberian (oral, IV, IP, SC), tetapi nilai tinggi belum tentu menjamin keamanan, terutama jika terjadi efek kronis pada organ atau jalur biologis tertentu (Askerova, 2023). Oleh karena itu, data toksikokinetik seperti potensi hepatotoksitas, neurotoksisitas, dan bioakumulasi perlu diperhatikan pada tahap lanjut. Studi terkini menunjukkan integrasi model graph neural network (GNN) dengan data klinis meningkatkan prediksi hepatotoksitas (Han *et al.*, 2025). Pendekatan *in silico* lain seperti pkCSM dan admetSAR juga digunakan untuk memprediksi mutagenisitas, toksisitas sistemik, dan bioakumulasi sebagai validasi silang sebelum uji eksperimental (Pires *et al.*, 2015; Izatunnafris *et al.*, 2023).

Hasil Docking dan Visualisasi Ligan dengan Protein Target

Docking dilakukan untuk mengetahui nilai binding affinity dari interaksi protein target yaitu 1HWK dengan 52 ligan *A. bunius*. Nilai binding affinity berasal dari interaksi protein dengan ligan yang menghasilkan nilai root mean square deviation (RMSD) di bawah 2 Å. 10 ligan dengan nilai binding affinity tertinggi terhadap protein target ditunjukkan pada Tabel 3.

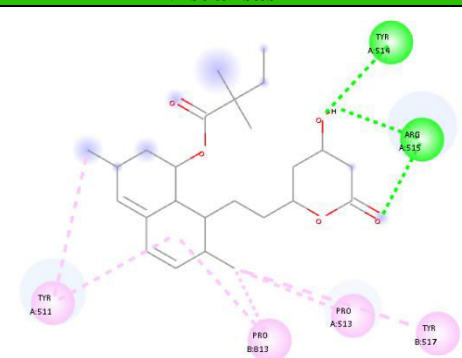
Tabel 3. Nilai *Binding Affinity* antara 1HWK dengan 10 Ligand Terbaik.

Ligand	BA (kcal/mol)
Simvastatin	-6.7
Lovastatin	-6.6
Pravastatin	-6.2
Ambrettolide	-6.5
Acenaphthylene	-6.4
3-Deoxy-d-mannonic lactone	-6
Caryophyllene	-5.8
Levogluconan	-5.7
2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one	-5.2
Orcinol	-5.1
(+)-2-Bornanone	-5.1
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	-5
Pyrimidine, 4-chloro-5-ethoxy-2-methyl- 573214	-4.9

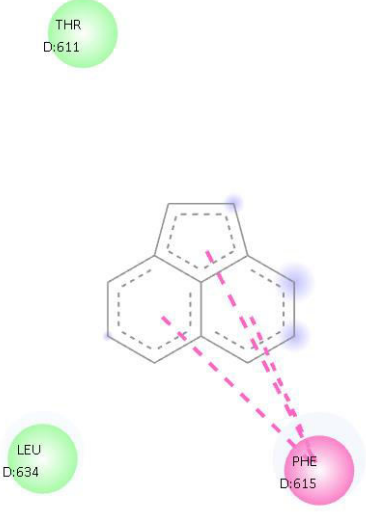
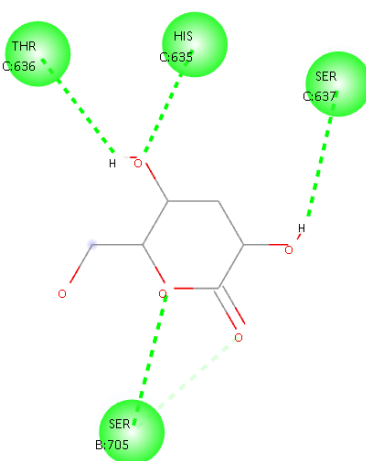
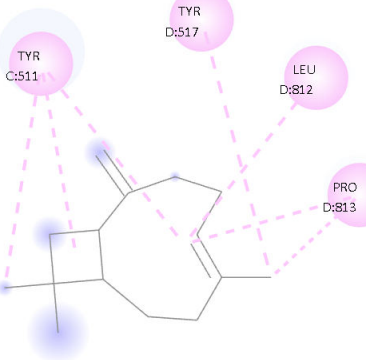
*BA, binding affinity.

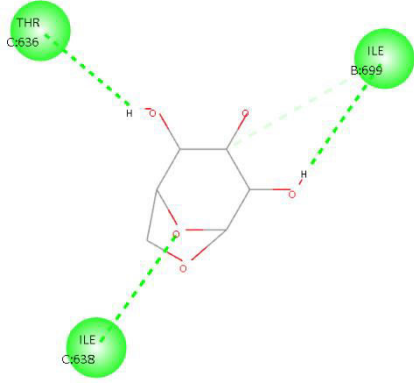
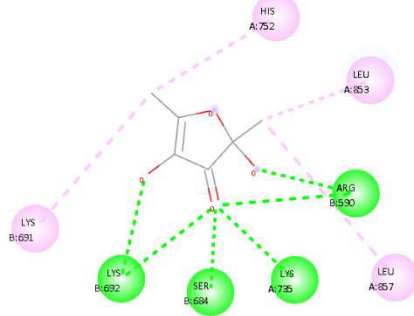
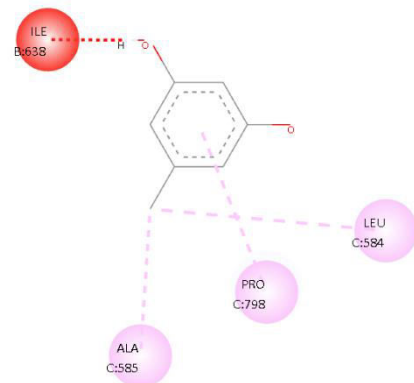
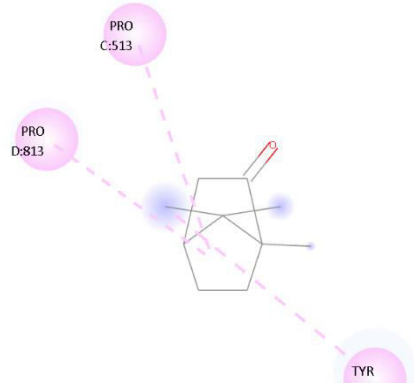
Visualisasi dari interaksi protein dan ligan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2025 menunjukkan adanya binding pocket dari beberapa ikatan, yaitu ikatan hidrogen, ikatan phi-phi, serta van der Waals, yang ditunjukkan pada Tabel 4.

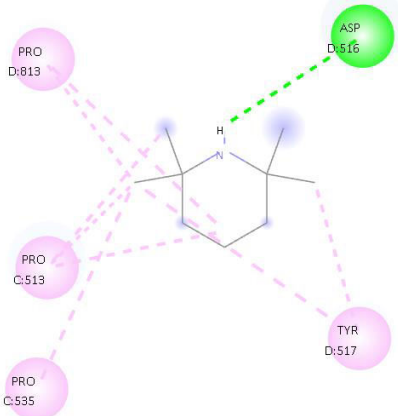
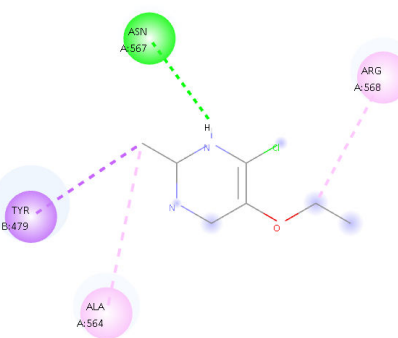
Tabel 4. Visualisasi 2D *Protein-Ligand* dan *Binding Pocket* Hasil *Docking*.

Ligand	Visualisasi 2D	Binding Pocket
Simvastatin		<p>Ikatan hidrogen : TYR514, ARG515</p> <p>Ikatan pi-alkil : TYR511, PRO813, PRO513, TYR517</p>

Ligand	Visualisasi 2D	Binding Pocket
Lovastatin		<p>Ikatan hidrogen: TYR514, ARG515</p> <p>Ikatan pi-alkil : TYR511, LEU812, PRO813, TYR517, PRO535, PRO513</p>
Pravastatin		<p>Ikatan hidrogen : ARG590, ALA751, SER684, LYS692, ASP690</p> <p>Ikatan pi-alkil : VAL683, LEU857, HIS75, LEU853, LEU562</p>
Ambrettolide		<p>Ikatan van der waals : HIS752, LEU857</p> <p>Ikatan pi-alkil : LEU853</p>

Ligand	Visualisasi 2D	Binding Pocket
Acenaphthylene		Ikatan van der waals : THR611, LEU634 Ikatan pi-alkil : PHE615
3-Deoxy-d-mannonic lactone		Ikatan hidrogen : SER705, THR636, HIS635, SER637
Caryophyllene		Ikatan pi-alkil : TYR511, TYR517, LEU812, PRO813

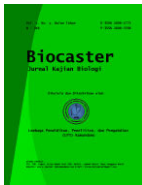
Ligand	Visualisasi 2D	Binding Pocket
Levoglucosan		Ikatan Hidrogen : THR636, ILE699, ILE638
2,4-Dihydroxy- 2,5-dimethyl- 3(2H)-furan-3-one		Ikatan Hidrogen : LYS692, SER684, LYS735, ARG590 Ikatan pi-alkil : LYS691, HIS752, LEU853, LEU857
Orcinol		Ikatan pi-alkil : ALA585, PRO798, LEU584
(+)2-Bornanone		Ikatan pi-alkil : PRO813, PRO513, TYR511

Ligand	Visualisasi 2D	Binding Pocket
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine		Ikatan Hidrogen : ASP516 Ikatan pi-alkil : PRO813, PRO513, PRO535, TYR517
Pyrimidine, 4-chloro-5-ethoxy-2-methyl-573214		Ikatan Hidrogen : ASN567 Ikatan pi-alkil : ALA564, ARG568

Analisis *molecular docking* terhadap 52 senyawa bioaktif *Antidesma bunius* dengan target protein HMG-CoA reductase (PDB ID: 1HWK) menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki *binding affinity* (BA) yang kompetitif dibandingkan dengan ligan pembanding, yakni statin (simvastatin, lovastatin, pravastatin). Nilai BA tertinggi ditunjukkan oleh Ambrettolide (-6,5 kcal/mol) dan Acenaphthylene (-6,4 kcal/mol), yang bahkan lebih besar dibandingkan Pravastatin (-6,2 kcal/mol). Hasil ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki potensi pengikatan yang kuat terhadap situs aktif enzim, serta kemungkinan dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reductase secara kompetitif seperti halnya statin (Zaelani *et al.*, 2021; Junaidin *et al.*, 2022).

Dalam studi *in silico*, nilai *binding affinity* (BA) yang lebih negatif umumnya merefleksikan kekuatan interaksi yang lebih tinggi antara ligan dan protein target. Nilai BA di bawah -6,0 kcal/mol dianggap sebagai ambang yang cukup kuat secara farmakologis untuk menunjukkan potensi interaksi yang stabil dan efektif (Ferreira *et al.*, 2015; Meng *et al.*, 2011). Studi terbaru juga melaporkan bahwa senyawa dengan nilai BA $\leq -6,0$ kcal/mol terhadap HMG-CoA reductase memiliki kemungkinan besar bertindak sebagai inhibitor kompetitif yang efisien (Aulifa *et al.*, 2024; Saputra & Arjita, 2024).

Dengan mengacu pada ambang tersebut, nilai BA Ambrettolide (-6,5 kcal/mol) dan Acenaphthylene (-6,4 kcal/mol) tidak hanya lebih tinggi daripada ligan kontrol Pravastatin (-6,2 kcal/mol), tetapi juga memenuhi kriteria minimum untuk kandidat inhibitor aktif, sehingga menunjukkan potensi pengikatan yang



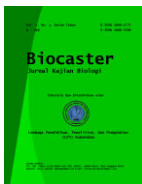
kompetitif dan stabil terhadap HMG-CoA reductase. Selain kekuatan afinitas, efektivitas ikatan ligan juga ditentukan oleh jenis dan lokasi interaksi dalam kantong aktif enzim, seperti ikatan hidrogen, pi-alkil, dan gaya van der Waals, yang memainkan peran penting dalam stabilisasi kompleks ligan–protein (Fatoki, 2022; Haridas *et al.*, 2024).

Kekuatan interaksi ini dikonfirmasi oleh visualisasi 2D ligan–protein, yang menunjukkan bahwa Ambrettolide berinteraksi dengan residu penting seperti LEU853 dan LEU857 melalui ikatan van der Waals dan pi-alkil. Sementara itu, Acenaphthylene membentuk interaksi pi-alkil yang stabil dengan PHE615, residu aromatik yang turut berkontribusi dalam orientasi substrat enzim. Pola interaksi ini mengindikasikan bahwa meskipun struktur kimianya lebih sederhana dibandingkan statin, kedua senyawa tersebut mampu memanfaatkan interaksi hidrofobik dan pi-alkil untuk mempertahankan posisi di kantong aktif, yang dapat menjadi dasar bagi pengembangan turunan sintesis dengan afinitas lebih tinggi dan stabilitas biologis yang lebih baik (Zaelani *et al.*, 2021; Sa’adah *et al.*, 2022).

Selain Ambrettolide dan Acenaphthylene, senyawa 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one juga menunjukkan profil menarik, meskipun nilai BAnya sedikit lebih rendah ($-5,2$ kcal/mol). Senyawa ini memiliki ukuran molekul kecil, kepatuhan penuh terhadap aturan Lipinski, nilai bioavailabilitas tinggi (0,85), serta membentuk interaksi hidrogen dan pi-alkil dengan residu-residu katalitik penting seperti LYS692, ARG590, dan HIS752. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ini tetap memiliki potensi kuat sebagai kandidat hipokolesterolemik oral yang aman, khususnya untuk penggunaan jangka Panjang (Saputra *et al.*, 2024). Dengan demikian, ketiga senyawa ini layak dipertimbangkan sebagai kandidat utama untuk studi lanjutan, baik melalui sintesis analog maupun validasi *in vitro* dan *in vivo*.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Antidesma bunius* memiliki potensi sebagai kandidat awal dalam pengembangan obat herbal hipokolesterolemik. Sebanyak 52 senyawa memenuhi kriteria farmakokinetik awal berdasarkan Lipinski’s Rule of Five, dan sebagian besar memiliki toksisitas rendah menurut prediksi GUSAR, terutama melalui rute oral. Studi molecular docking menunjukkan bahwa senyawa seperti Ambrettolide dan Acenaphthylene memiliki nilai *binding affinity* terhadap enzim HMG-CoA reductase yang lebih tinggi dibandingkan pravastatin sebagai kontrol, sementara senyawa 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one menunjukkan kombinasi profil keamanan, bioavailabilitas, dan afinitas yang menjanjikan. Meskipun demikian, seluruh hasil dalam studi ini diperoleh melalui pendekatan *in silico* yang bersifat prediktif, sehingga diperlukan validasi lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk memastikan efektivitas biologis dan profil keamanannya secara klinis. Oleh karena itu, senyawa-senyawa bioaktif *A. bunius* yang telah teridentifikasi, layak untuk ditindaklanjuti dalam riset eksperimental sebagai langkah awal menuju pengembangan terapi herbal berbasis bukti dalam pengelolaan hiperkolesterolemia.



SARAN

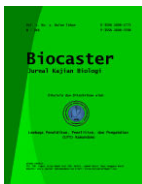
Penelitian ini merupakan langkah awal dalam mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif *Antidesma bunius* sebagai kandidat obat hipokolesterolemik melalui pendekatan *in silico*. Untuk memperkuat temuan ini, disarankan dilakukan validasi lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* guna mengonfirmasi aktivitas biologis, mekanisme kerja, serta profil keamanan senyawa terpilih. Selain itu, studi toksikologi kronis dan penapisan terhadap interaksi farmakodinamik juga perlu dilakukan sebagai bagian dari tahapan pengembangan fitofarmaka yang komprehensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

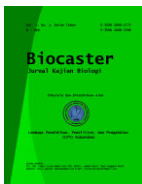
Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Biologi Molekuler dan Bioinformatika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro atas fasilitas dan dukungan teknis yang diberikan selama penelitian ini berlangsung. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses analisis *in silico*, serta penyusunan artikel ini, baik secara langsung maupun tidak langsung.

DAFTAR RUJUKAN

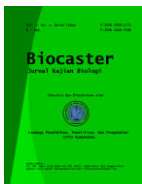
- Askerova, U. F. (2023). Prediction of Acute Toxicity for (Z)-3-(2-Phenylhydrazinylidene)Benzofuran-2(3h)-One and its Derivatives for Rats Using GUSAR Program. In *New Materials, Compounds and Applications* (Vol. 7, Issue 1). <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AcuToxPredict>
- Abukhalil, M. H., Hussein, O. E., Bin-Jumah, M., Saghir, S. A., Germoush, M. O., Elgebaly, H. A., ... & Mahmoud, A. M. (2020). Farnesol attenuates oxidative stress and liver injury and modulates fatty acid synthase and acetyl-CoA carboxylase in high cholesterol-fed rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(24), 30118-30132. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09296-w>
- Ariantari, N. P., Putra, I. P. Y. A., Leliqia, N. P. E., Yustiantara, P. S., Proborini, M. W., Nugraheni, N., ... & Meiyanto, E. (2023). Antibacterial and cytotoxic secondary metabolites from endophytic fungi associated with *Antidesma bunius* leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(7), 132-143. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.101347>
- Aulifa, D. L., Amirah, S. R., Rahayu, D., Megantara, S., & Muchtaridi, M. (2024). Pharmacophore modeling and binding affinity of secondary metabolites from *Angelica keiskei* to HMG-CoA reductase. *Molecules*, 29(13), 2983. <https://doi.org/10.3390/molecules29132983>
- Azzahra, R. W., & Zuhrotun, A. (2022). Artikel Ulasan: Tanaman Sebagai Anti-Kolesterol. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(2), 67-75. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v2i2.39708>
- 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), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Doak, B. C., Over, B., Giordanetto, F., & Kihlberg, J. (2014). Oral druggable space



- beyond the rule of 5: insights from drugs and clinical candidates. *Chemistry & biology*, 21(9), 1115-1142. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.08.013>
- Delmondes, G., Bezerra, D. S., de Queiroz Dias, D., de Souza Borges, A., Araujo, I. M., da Cunha, G. L., ... & Kerntopf, M. R. (2019). Toxicological and pharmacologic effects of farnesol (C₁₅H₂₆O): A descriptive systematic review. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 169-200. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.037>
- Fatiya, N. U., Kusnadi, I. F., Riyaldi, M. R., Dipadharma, R. H. F., Suhandi, C., Hidayat, S., & Muchtaridi, M. (2022). Studi in-silico Senyawa pada bawang putih (*Allium sativum* L.) Sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza. *Farmaka*, 20(3), 1-11. <https://doi.org/10.24198/farmaka.v20i3.37598>
- Fatoki, T. H. (2022). Effect of pH on structural dynamics of HMG-CoA reductase and binding affinity to β -sitosterol. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2067240>
- Fagerholm, U., Hellberg, S., Alvarsson, J., Ekmefjord, M., & Spjuth, O. (2024). Comparing Lipinski's Rule of 5 and Machine Learning Based Prediction of Fraction Absorbed for Assessing Oral Absorption in Humans. bioRxiv, 2024-08. <https://doi.org/10.1101/2024.08.20.608791>
- Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Haridas, S., et al. (2024). Molecular docking studies on binding sites, interactions and stability of ovalbumin with flavonoids of *Psidium guajava*. *Journal of Chemical Health Risks*, 14(6), 858–878. <https://doi.org/10.22034/jchr.2024.1987563.6856>
- Hedayatnia, M., Asadi, Z., Zare-Feyzabadi, R., Yaghooti-Khorasani, M., Ghazizadeh, H., Ghaffarian-Zirak, R., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2020). Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids in health and disease*, 19, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01204-y>
- Han, J., Zhung, W., Jang, I., Lee, J., Kang, M. J., Lee, T. D., ... & Lee, S. (2025). HepatoToxicity Portal (HTP): an integrated database of drug-induced hepatotoxicity knowledgebase and graph neural network-based prediction model. *Journal of Cheminformatics*, 17(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13321-025-00992-8>
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*, 3(1), 171-177. <https://doi.org/10.46793/ChemN3.1.171I>
- Izatunnafis, I., Murti, Y. B., & Sudarmanto, B. S. A. (2023). In silico Pharmacokinetic and Toxicity Prediction of Compounds from *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 830-838. <https://doi.org/10.22146/jfps.7436>
- Jha, N. K., Sharma, C., Hashiesh, H. M., Arunachalam, S., Meeran, M. N., Javed, H., ... & Ojha, S. (2021). β -Caryophyllene, a natural dietary CB2 receptor



- selective cannabinoid can be a candidate to target the trinity of infection, immunity, and inflammation in Covid-19. *Frontiers in pharmacology*, 12, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.590201>
- Junaidin, J., Lestari, D., Kurniawan, M. F., & Ikram, N. K. K. (2022). Ligand-based pharmacophore modeling, molecular docking, and molecular dynamic studies of HMG-CoA reductase inhibitors. *Informatics in Medicine Unlocked*, 32, 101063. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.101063>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Muñoz, M. N. M., Alvarado, U. G., Reyes, J. I. L., & Watanabe, K. (2021). Acute oral toxicity assessment of ethanolic extracts of *Antidesma bunius* (L.) Spreng fruits in mice. *Toxicology Reports*, 8, 1289–1299. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.010>
- Nhlapho, S., Nyathi, M. H. L., Ngwenya, B. L., Dube, T., Telukdarie, A., Munien, I., ... & Chude-Okonkwo, U. A. (2024). Druggability of pharmaceutical compounds using Lipinski rules with machine learning. *Sciences of Pharmacy*, 3(4), 177-192. <https://doi.org/10.58920/sciphar0304264>
- OECD. (2024). *Acute Toxicity Classification Criteria and LD₅₀ Thresholds*. <https://webapps.ilo.org/static/english/protection/safework/ghs/ghsfinal/ghsc05.pdf>
- Oktavelia, W., & Kusuma, S. A. F. (2022). Terapi Dislipidemia: Tanaman Penghambat HMG-CoA Reduktase. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(3), 159-170. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v2i3.41376>
- Patel, A. K. (2023). A Molecular Docking Study of Solasodine against HMG-CoA Reductase. *Biological Forum*, 15(3), 32–39. <https://doi.org/10.18805/bfij.dr-1673>
- Pires, D. E., 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>
- Raslina, H., Dharmawibawa, I. D., & Safnowandi, S. (2018). Diversity of Medicinal Plants in National Park of Rinjani Mountain in Order to Arrange Practical Handout of Phanerogamae Systematics. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 4(1), 1-6. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v4i1.210>
- Rathod, S. S., & Agrawal, Y. O. (2025). β -Caryophyllene (CB2 agonist) mitigates rotenone-induced neurotoxicity and apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells via modulation of GSK-3 β /NRF2/HO-1 axis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02501-6>



- 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-CoA Reductase and ACAT Proteins. *7th International Conference on Biological Science (ICBS 2021)*, 22, 225–237. <https://doi.org/10.2991/absr.k.220406.033>
- Saputra, I. P. B. A., & Arjita, I. P. D. (2024). The potential of flavonoid derivative compounds as inhibitors of the HMG-CoA reductase enzyme for candidate of hypercholesterolemia drugs. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 10(5), 2286-2293. <https://doi.org/10.29303/jppipa.v10i5.5183>
- Schwab, W. (2013). Natural 4-hydroxy-2, 5-dimethyl-3 (2 H)-furanone (Furaneol®). *Molecules*, 18(6), 6936-6951. <https://doi.org/10.3390/molecules18066936>
- Thomas, O. E. (2023). Molecular docking and ADMET studies of the interaction of 4-carboxyl-2,6-dinitrophenylazohydroxynaphthalenes with bovine serum albumin. *Journal of Pharmacy & Bioresources*, 20(1), 22–34. <https://doi.org/10.4314/jpb.v20i1.3>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. *Circulation research*, 124(2), 328-350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- Yalcin, S. (2020). Molecular Docking, Drug Likeness, and ADMET Analyses of Passiflora Compounds as P-Glycoprotein (P-gp) Inhibitor for the Treatment of Cancer. In *Current Pharmacology Reports* (Vol. 6, Issue 6, pp. 429–440). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00241-6>
- Yasser, M., Asfar, A. M. I. A., & Widiyanti, S. E. (2021). Antioxidants activities of secondary metabolite compounds from buni fruit (*Antidesma bunius* L.) seed extract. *Rasayan Journal of Chemistry*, 14(2), 1351–1355. <https://doi.org/10.31788/RJC.2021.1426288>
- Yasser, M., Rafi, M., Wahyuni, W. T., Asfar, A. M. I. A., & Widiyanti, S. E. (2020). Total Phenolic Content of Methanol Extract from Buni Fruits (*Antidesma bunius* L.) Water. *Journal of Physics: Conference Series*, 1655(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1655/1/012029>
- Yellianty, Y., Kartasmita, R. E., Surantaatmadja, S. I., & Rukayadi, Y. (2022). Identification of chemical constituents from fruit of *Antidesma bunius* by GC-MS and HPLC-DAD-ESI-MS. *Food Science and Technology (Brazil)*, 42. <https://doi.org/10.1590/fst.61320>
- Zaelani, B. F., Safithri, M., & Andrianto, D. (2021). Molecular docking of red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) bioactive compounds as HMG-CoA reductase inhibitor. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 24(3), 101-107. <https://doi.org/10.14710/jksa.24.3.101-107>