

Jurnal Pharmascience, Vol. 8, No.2, Oktober 2021, hal: 40-50

ISSN-Print. 2355 – 5386

ISSN-Online. 2460-9560

<https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>

Research Article

Studi *In Silico* Senyawa *Hylocereus polyrhizus* dan *Allium sativum* terhadap Enzim HMG-CoA Reduktase

Normaidah^{1*}, Dian Nurmansyah²

¹Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

²Program Studi D-III Teknologi Laboratorium Medik, Akademi Analis Kesehatan Borneo Lestari, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

Email: normaidah@ulm.ac.id

ABSTRAK

Ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) diketahui mampu menurunkan kadar kolesterol total darah dalam studi *in vivo*. Penambatan molekul dapat dilakukan dalam memprediksi senyawa yang bertanggung jawab berdasarkan nilai *docking*. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui zat aktif potensial dari *H. polyrhizus* dan *A. sativum* yang berperan penting dalam penurunan kadar kolesterol darah melalui jalur inhibisi enzim HMG-CoA reduktase dalam uji *in silico*. Reseptor yang digunakan adalah enzim HMG-CoA reduktase (PDB ID: 1HW9) dengan ligan natif simvastatin yang dipreparasi menggunakan YASARA. Struktur senyawa aktif sebanyak 19 senyawa dari buah *H. polyrhizus* 17 dari *A. sativum* digambar menggunakan MarvinSketch pada pH 7,4 dengan 10 bentuk konformasi. Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan program PLANTS dan divisualisasi dengan Discovery Studio Visualizer. Ligan natif menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,5265 Å dengan nilai *docking* -79,1320. Senyawa 4, dan 17 pada buah *H. polyrhizus* serta senyawa 36 pada *A. sativum* menunjukkan kedekatan relative dengan ligan natif lebih dari 95%. Senyawa ini diprediksi mampu menurunkan kadar kolesterol total darah dengan penghambatan enzim HMG-CoA reduktase secara penambatan molekul.

Kata Kunci: Buah Naga Merah, Bawang Putih, Vitamin E, Antilipidemia, Kolesterol Total

ABSTRACT

The red dragon fruit extract (Hylocereus polyrhizus) and garlic extract (Allium sativum) are able to decrease the total blood cholesterol levels in in vivo study. The molecular docking can predict the responsible compound based on the docking value. The purpose of this study is to determine the potential active substances of H. polyrhizus and A. sativum which play an important role in reducing blood cholesterol levels through the HMG-CoA reductase enzyme inhibition pathway in the in silico study. The receptor in this study was the enzyme HMG-CoA reductase (PDB ID: 1HW9) with the

*native ligand simvastatin and prepared using YASARA. The structure of the active compound (19 compounds from *H. polyrhizus* and 17 compounds from *A. sativum*) were drawn using MarvinSketch at pH 7.4 with 10 conformations. The molecular docking process was carried out using the PLANTS program and visualized with the Discovery Studio Visualizer. The native ligand showed RMSD value of 1.5265 Å with a docking value of -79.1320. The compounds 4 and 17 in *H. polyrhizus* fruit and compounds 36 in *A. sativum* showed relative closeness with native ligands of more than 95% of the docking score. Based on molecular docking, these compounds are to be able to decrease the total blood cholesterol levels by inhibiting the HMG-CoA reductase enzyme.*

Keywords: Red Dragon Fruit, Garlic, Vitamin E, Antilipidemic, Total Blood Cholesterol

I. PENDAHULUAN

Hiperlipidemia memiliki andil dalam pathogenesis aterosklerosis yang menjadi cikal bakal penyakit pembuluh darah perifer, jantung koroner, hingga strok (Kramer, 2015). Krismaya (Krismaya, 2021) menyebutkan 46,7% penderita penyakit jantung koroner memiliki kadar kolesterol totalnya berada pada ambang batas tinggi yang diderita oleh 62,9% pasien dengan usia 45-64 tahun. Namun, hiperkolesterolemia juga tidak hanya diderita orang tua, 11% remaja di salah satu SMK Kota Tondano memiliki kadar kolesterol darah tidak normal yang dipengaruhi oleh obesitas (Jempormase et al., 2016). Peningkatan indeks massa tubuh memiliki korelasi dengan kadar kolesterol pada remaja (Yusuf & Ibrahim, 2019).

Ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dalam uji in vivo terhadap tikus mampu menurunkan kadar kolesterol total lebih baik dibanding ekstrak bawang putih (*Allium sativum*), serta keduanya masing-masing mampu menurunkan *low density lipoprotein* (LDL)

(Yuniarifa et al., 2021). *H. polyrhizus* secara *ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry* (UPLC-ESI-MS/MS) dilaporkan mengandung asam salisilat (1), sinapaldehid (2), asam *p*-hidroksibenzoat (3), vicenin (4), fitoaleksin resveratrol (5), trans-arakidin-3 (6), asam 3,4-*o*-dikaffeoilquinat (7), luteolin (8), asam *p*-kumaroilmalat (9), astragalin (10), asam 4-*O*-beta-D-glukosil-4-kumarat (11), asam vanilat 4-β-D-glukopiranosida (12), dukunolida A (13), kaempferol-7-*O*-alfa-L-rhamnosa (14), 2-(1,3-benzodioksol-5-ilkarbonil)-4-methyl-6-fenil-1,5,2-dioksazinan (15), asam fenilasetat (16) (Ravichandran et al., 2021), serta kaya akan vitamin E (17), vitamin B5 (18), dan vitamin C (19) (Arivalagan et al., 2021) Disamping itu, ekstrak *A. sativum* diketahui banyak mengandung senyawa organosulfur seperti *Z*-ajoen (20), *S*-1-profenil-L-sistein (21), *S*-allil sistein sulfoksida (alliin) (22), diallil sulfide (23), diallil disulfide (24), diallil trisulfida (25), diallil tiosulfonat (allisin) (26), metiin (27),

sikloalliin (**28**), asam (2R)-2-amino-3-[(E)-prop-1-enil]sulfinilpropanoat (**29**), asam 2-amino-3-[(Z)-prop-1-enil]sulfinilpropanoat (**30**), γ -glutamil-S-metil-L-sistein (**31**), S-allil-L-sistein (**32**), trans-S-(1-propenil)-L-sistein (**33**), γ -glutamil-S-allil-L-sistein (**34**), N- γ -trans-glutamil-S-(1-propenil)-sistein (**35**), serta senyawa nonorganosulfur γ -glutamil fenilalanin (**36**) (Kodera et al., 2017; Mansingh et al., 2018; Shang et al., 2019; D. Y. Yoo et al., 2014; M. Yoo et al., 2014).

Salah satu mekanisme penurunan kadar kolesterol darah adalah melalui pengambatan pembentukan mevalonat dengan menginhibisi enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase. Obat-obatan yang bekerja melalui jalur ini adalah golongan statin seperti simvastatin (Kramer, 2015). Studi *in silico* secara penambatan molekul (*molecular docking*) telah dilakukan pada derivat orizanol dengan reseptor HMG-CoA menggunakan Autodock Tools (Aziz & Adliani, 2020). Penambatan molekul pada senyawa aktif *H. polyrhizus* dan *A. sativum* belum pernah dilakukan menggunakan PLANTS. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui zat aktif potensial dari *H. polyrhizus* dan *A. sativum* yang berperan penting dalam penurunan kadar kolesterol darah melalui jalur inhibisi HMG-CoA reductase menggunakan program PLANTS.

II. METODE

A. Preparasi reseptor dan ligan natif

Enzim HMG-CoA reduktase diperoleh dari <https://www.rcsb.org> (PDB ID: 1HW9) dalam format *.pdb (rantai A) (Aziz & Adliani, 2020) yang kemudian dihilangkan molekul air serta natif ligan menggunakan aplikasi YASARA versi 19.7.20 (Lisensi dari Hari Purnomo) dan disimpan dalam format *.mol2. Ligan natif (simvastatin) diperoleh dengan menghilangkan protein dan molekul air dan disimpan dalam bentuk *.mol2 (Purnomo, 2013).

B. Penentuan senyawa aktif (ligan uji)

Senyawa **1-16** (Ravichandran et al., 2021) **17-19** (Arivalagan et al., 2021), serta **20-36** (Kodera et al., 2017; Mansingh et al., 2018; Shang et al., 2019; D. Y. Yoo et al., 2014; M. Yoo et al., 2014) digambar kembali dan dilakukan optimasi geometri menjadi konformasi 3 dimensi (3D) dengan energi terendah masing-masing sebanyak 10 bentuk yang atur pada pH 7,4 (Purnomo, 2013) menggunakan aplikasi MarvinSketch 16.8.8 (*trial version*) yang disimpan sebagai ligand dengan format *.mol2.

C. Penambatan molekul

Penambatan molekul senyawa aktif dan natif ligan dilakukan menggunakan program PLANTS versi 1.1 dan validasi metode dilakukan dengan melihat nilai

RMSD (*Root Mean Square Distances*) ligan natif pada aplikasi YASARA (Purnomo, 2013) pada notebook Asus E203M dengan sistem operasi Windows 10 Home Single Language versi 21H1 64-bit RAM 2 GB, Intel(R) Celeron(R) N4000 CPU @ 1.10GHz 1.10 GHz terhadap protein HMG-CoA reduktase dengan *bindingsite center* $x = 4,03081$; $y = -9.43187$; $z = -11.5016$ dan *bindingsite radius* 11.8067.

D. Analisis data dan visualisasi

Nilai penambatan atau skor *docking* ditentukan berdasarkan *bestranking* dari hasil *molecular docking* (Purnomo, 2013). Struktur ikatan antara protein dan ligan hasil penambatan dengan skor terkecil digabungkan menggunakan aplikasi YASARA dan disimpan dalam format *.pdb yang kemudian divisualisasi dengan aplikasi Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 (*free version*) untuk melihat

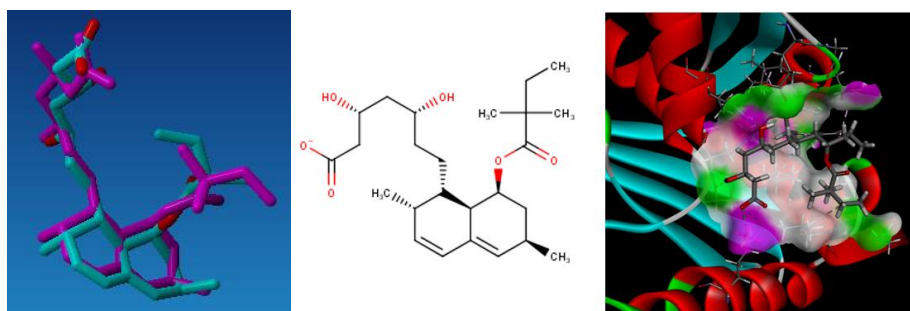
interaksi dengan residu asam amino (Aziz & Adliani, 2020). Penentuan % relatif antara ligan uji terhadap ligan natif dilakukan dengan persamaan sebagai berikut.

$$\% \text{ relatif} = \frac{\text{skor docking ligan uji}}{\text{skor docking ligan natif}} \times 100\%$$

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penambatan molekul reseptor HMG-CoA reduktase (PDB ID: 1HW9) dengan ligan natif menunjukkan skor *docking* -79,1320 kkal/mol dengan nilai validasi dengan *ref_ligand* sebesar 1,5265 Å. Hal ini menunjukkan bahwa proses penambatan dengan reseptor 1HW9 valid (nilai RMSD < 2 Å) menggunakan aplikasi YASARA (Gambar 1).

Semua ligan uji dalam keadaan pH 7,4 telah dilakukan penambatan dengan enzim HMG-CoA reduktase dengan skor *docking* yang dapat dilihat pada Tabel I.



Gambar 1. Visualisasi validasi ligan natif (magenta) dengan *ref_ligand* (hijau)

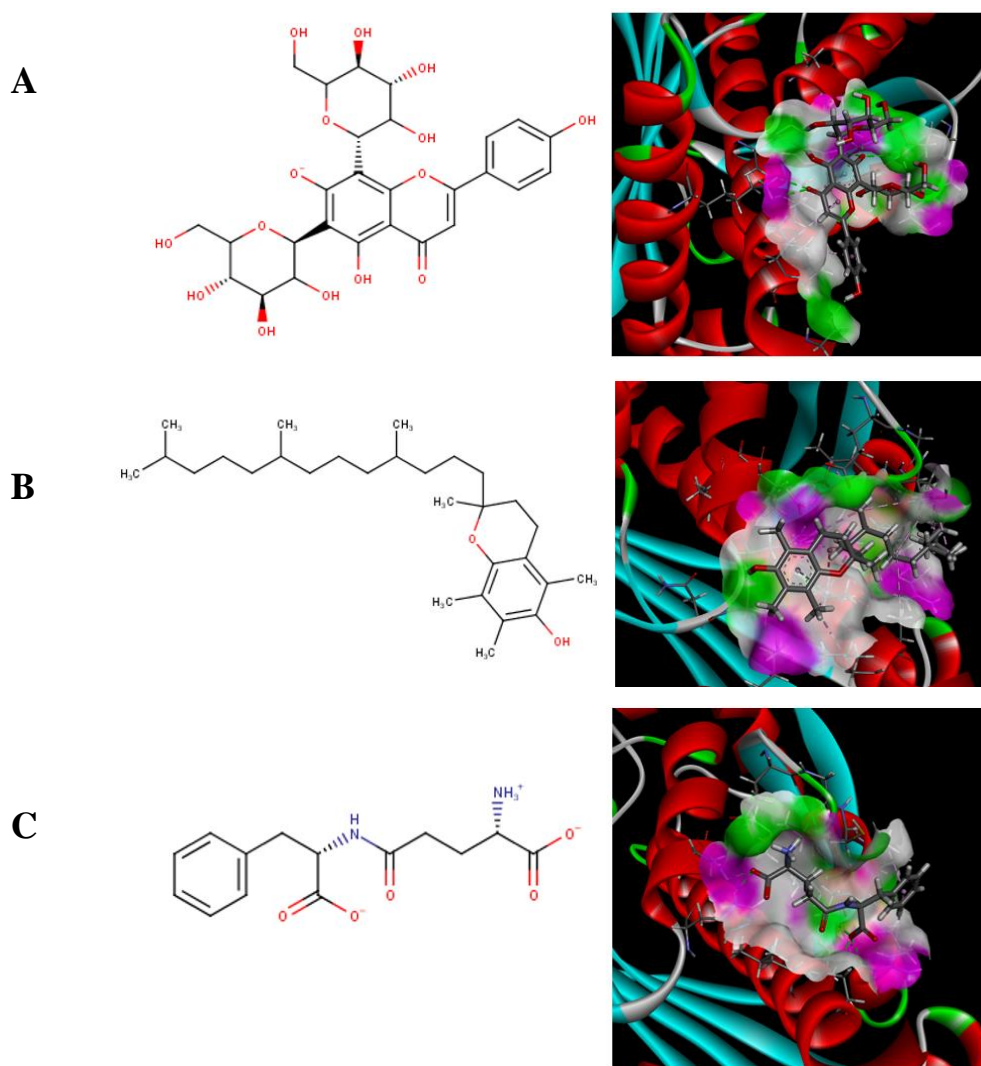
Tabel I. Hasil penambatan molekul senyawa *H. polyrhizus* dan *A. sativum* terhadap reseptor HMG-CoA reduktase

Tanaman Asal	Nama Senyawa	Kode senyawa	Skor Docking	% relatif dengan ligan natif
Buah naga merah (<i>H. polyrhizus</i>)	Asam salisilat	1	-50,5989	63,94
	Sinapaldehid	2	-50,4514	63,76
	Asam p-hidroksibenzoat	3	-53,1900	67,22
	Vicenin	4	-77,8249	98,35
	Fitoaleksin resveratrol	5	-63,2376	79,91
	trans-arakidin-3	6	-62,7816	79,34
	Asam 3,4-<i>o</i>-dikaffeoilquinat	7	-73,4357	92,80
	Luteolin	8	-60,3371	76,25
	asam p-kumaroilmalat	9	-62,9770	79,58
	Astragalin	10	-55,7943	70,51
	Asam 4- <i>O</i> -beta-D-glukosil-4-kumarat	11	-60,4341	76,37
	Asam vanilat 4- β -D-glukopiranosida	12	-56,7257	71,68
	Dukunolida A	13	-59,3781	75,04
	Kaempferol-7- <i>O</i> -alfa-L-rhamnosa	14	-64,2744	81,22
	2-(1,3-benzodioksol-5-ilkarbonil)-4-methyl-6-fenil-1,5,2-dioksazinan	15	-69,0503	87,26
	asam fenilasetat	16	-50,9354	64,37
	Alfa tokoferol (Vitamin E)	17	-79,5658	100,55
	Vitamin B5	18	-61,8908	78,21
	Vitamin C	19	-54,1655	68,45
Bawang putih (<i>A. sativum</i>)	Z-ajoen	20	-61,3633	77,55
	S-1-profenil-L-sistein	21	-53,0357	67,02
	Alliin	22	-55,1198	69,66
	Diallil sulfida	23	-43,4373	54,89
	Diallil disulfida	24	-44,7449	56,54
	Diallil trisulfida	25	-48,5354	61,33
	Allisin	26	-41,5556	52,51
	Metiin	27	-52,5587	66,42
	Sikloalliin	28	-50,5366	63,86
	asam (2R)-2-amino-3-[(E)-prop-1-enil]sulfinilpropanoat	29	-53,2494	67,29
	asam 2-amino-3-[(Z)-prop-1-enil]sulfinilpropanoat	30	-53,8649	68,07
	γ -glutamil-S-metil-L-sistein	31	-68,2092	86,20
	S-allil-L-sistein	32	-53,7399	67,91
	trans-S-(1-propenil)-L-sistein	33	-52,8919	66,84
	γ -glutamil-S-allil-L-sistein	34	-70,6193	89,24
	N-γ-trans-glutamil-S-(1-propenil)-sistein	35	-72,1300	91,15
	γ-glutamyl fenilalanin	36	-75,2078	95,04

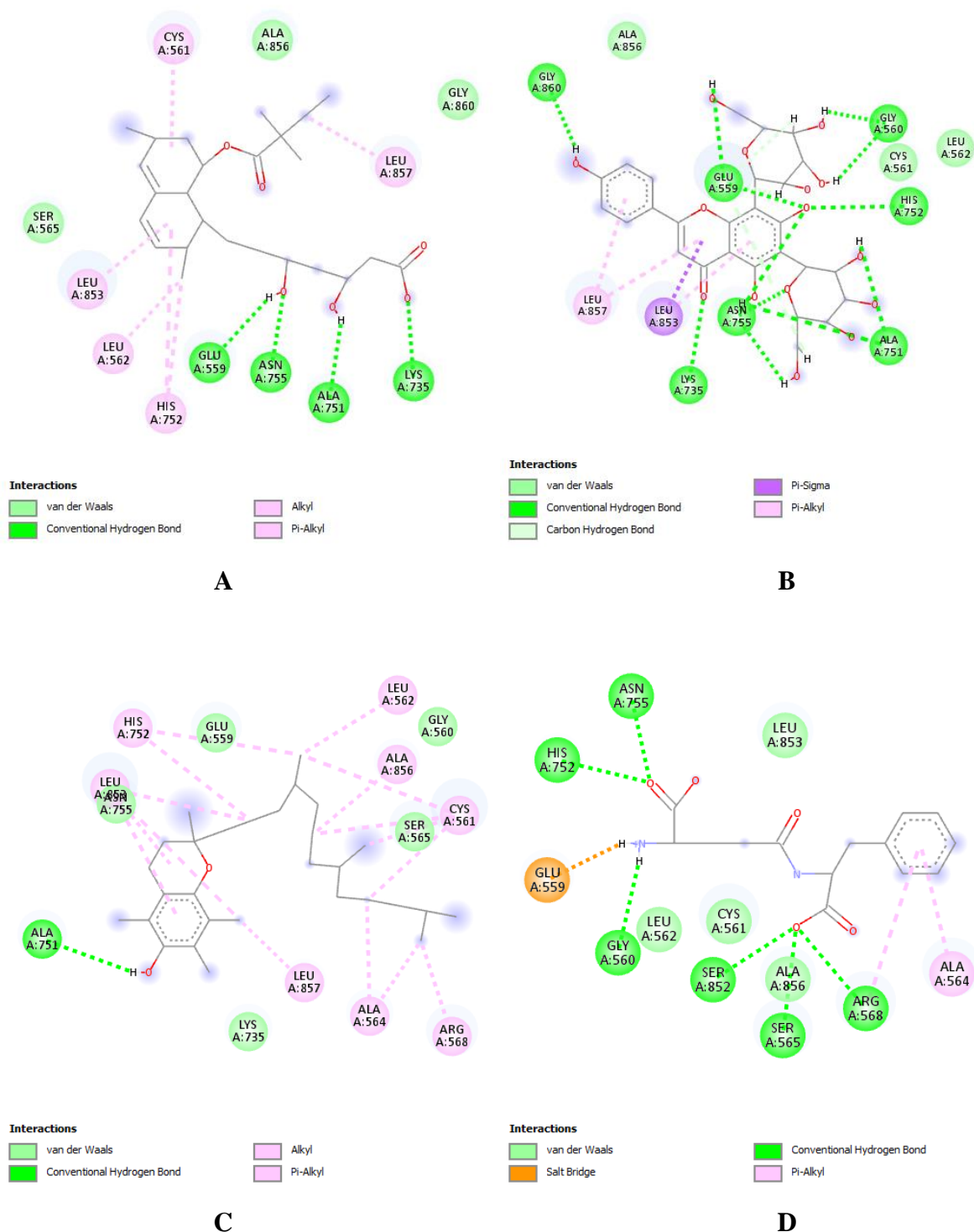
Berdasarkan Tabel I, senyawa **4** dan **17** dari buah *H. polyrhizus* serta senyawa **36** dari *A. sativum* (Gambar 2) memiliki nilai penambatan masing-masing sebesar -77,8249; 79,5658; dan -75.2078 dengan nilai relatif terhadap simvastatin sebesar >95%. Senyawa **17** yang merupakan alfa tokoferol (vitamin E) memiliki nilai relatif 100,55% dengan nilai *docking* melebihi afinitas ligan natif secara penambatan

molekul. Hal ini selaras dengan penelitian *in vivo* Yuniarifa et al (2021) yang menunjukkan bahwa buah *H. polyrhizus* memiliki efek penurunan kolesterol total lebih baik dibanding *A. sativum*.

Hasil visualisasi 2 dimensi (2D) residu asam amino dari enzim HMG-CoA reduktase yang berinteraksi pada ligan natif dan ligan uji senyawa **4**, **17**, serta **36** dapat dilihat pada Gambar 3 .



Gambar 2. Struktur pada pH 7,4 dan visualisasi hasil *docking* pada senyawa (A) vicenin, (B) vitamin E, dan (E) γ -glutamil fenilalanin



Gambar 3. Visualisasi interaksi residu asam amino reseptor pada senyawa (A) ligan natif (simvastatin), (B) vicenin, (C) vitamin E, dan (D) γ -glutamil fenilalanin

Ligan natif memiliki 4 ikatan hidrogen dengan residu asam amino Glu559, Lys735, Ala 751, dan Asn755,

sedangkan senyawa 4, 7, 17, 35, dan 36 masing-masing memiliki 13, 7, 1, 7, dan 7 interaksi ikatan hidrogen dengan asam

amino dari reseptor dengan jarak interaksi masing-masing yang dapat dilihat pada Tabel II. Jarak interaksi terpendek antara residu asam amino dengan ligan dapat menggambarkan kestabilan yang lebih baik dalam berikatan dengan reseptor (Tegar & Purnomo, 2013)

Vitamin E pada buah *H. polyrhizus* merupakan vitamin kedua terbanyak setelah vitamin C dengan kadar $140 \pm 32 \mu\text{g}$ per 100 gram buah segar (Arivalagan et al., 2021). Vitamin E memiliki skor penambatan paling terkecil di antara seluruh ligan uji dan ligan natif. Kesamaan interaksi residu asam amino antara ligan natif dan vitamin E terdapat pada Cys561, Ala751, His752, Leu853, dan Leu857. Ikatan alkil hidrofobik antara vitamin E dengan residu asam amino Cys561, Leu853, dan Leu857, serta ikatan pi-alkil hidrofobik dengan His752 memiliki jarak ikatan yang lebih pendek dibanding dengan ligan natif, yaitu $3,9698 \text{ \AA}$; $3,7758 \text{ \AA}$; $4,6194 \text{ \AA}$; dan $4,5410 \text{ \AA}$. Walaupun nilai *docking* vitamin E tertinggi di antara senyawa lainnya dalam ligan uji buah *H. polyrhizus* dan ligan natif, uji *in vivo* dari penelitian Yuniarifa et al (2021), menunjukkan bahwa simvastatin masih lebih unggul dalam menurunkan kadar kolesterol total yaitu sebanyak 72,9 mg/dl dibandingkan ekstrak buah *H. polyrhizus* yang hanya mampu menurunkan sebanyak 69,5 mg/dl.

Asam 3,4-*o*-dikaffeoilquinat (senyawa **7**) yang terkandung dalam buah *H. polyrhizus* juga memiliki kekuatan ikatan >90% namun tidak serendah vitamin E dan vicenin, yaitu sebesar -73, 4357 (92,80%). Vicenin (senyawa **4**) merupakan senyawa terbanyak pada ekstrak metanol buah *H. polyrhizus* (Ravichandran et al., 2021). Vicenin memiliki nilai penambatan terendah kedua setelah vitamin E dari buah *H. polyrhizus* dengan skor -77,8249 dan memiliki jumlah interaksi ikatan hidrogen terbanyak dengan reseptor dari seluruh ligan uji dengan %relatif terhadap ligan natif >90%. Kesamaan interaksi ikatan hidrogen yang terjadi antara senyawa ini dengan ligan natif terjadi pada residu asam amino Glu559, Lys735, Ala751, His752, Asn755S, Leu853, dan Leu857. Ikatan vicenin dengan asam amino Glu559 memiliki jarak $2,0405 \text{ \AA}$ dan jarak ini lebih dekat dibanding ligan natif yang berjarak $2,2605 \text{ \AA}$.

Senyawa γ -glutamil fenilalanin (**36**) pada *A. sativum* menunjukkan energy terendah dibandingkan N- γ -trans-glutamyl-S-(1-propenil)-sistein (**35**). Kedua senyawa ini memiliki skor *docking* yang lebih tinggi dibanding ligan natif, vicenin, dan vitamin E. Kesamaan interaksi ikatan hidrogen senyawa **36** dengan simvastatin terjadi pada residu asam amino Asn755 dengan jarak lebih jauh yaitu $2,0903 \text{ \AA}$ sedangkan senyawa **35** memiliki kesamaan dengan

simvastatin pada residu asam amino Glu559 dan Asn755 dengan jarak yang lebih jauh pula. Namun, jarak senyawa **36** lebih dekat dengan dibandingkan jarak senyawa **35** pada residu asam amino Asn755. Yuniarifa et al (2021) juga menunjukkan bahwa *A. sativum* mampu menurunkan kadar kolesterol total sebanyak 55,7 mg/dl.

Oleh sebab itu, vicenin dari buah *H. polyrhizus* dan γ -glutamil fenilalanin pada *A. sativum* diprediksi sebagai senyawa yang bertanggung jawab dalam menghambat

enzim HMG-CoA reduktase sehingga mampu menurunkan kadar kolesterol total dalam darah berdasarkan *molecular docking* dimana skor penambatan molekul simvastatin > vicenin > γ -glutamil fenilalanin. Hal ini juga sebanding dengan hasil uji *in vivo* penelitian sebelumnya (Yuniarifa et al., 2021) yang menunjukkan bahwa simvastatin masih lebih unggul dalam menurunkan kadar kolesterol total dan disusul oleh buah *H. polyrhizus* dan *A. sativum*.

Tabel II. Jarak residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan natif dan ligan uji aktif

Residu asam amino	Jarak ikatan (Å)					
	Ligan natif -79,1320	4 -77,8249	7 -73.4357	17 -79,5658	35 -72,1300	36 -75,2078
Glu559	2,2605a	2,0405a* 3,2221 1,6880b 2,6073 2,5041			3,3622a 1,9105f	1,7358f
Gly560		2,1244a 1,6056	1,7929a		1,9455a	2,1361a
Cys561	4,2499c		4,5473c 5,1127e	3,9698c* 4,1374 4,5637 5,2144	4,4493c	
Leu562	4,2728c					
Ala564			5,226d	4,3916c 4,4207	4,7359c	3,7814d
Ser565			2,0319a		2,7406a 2,9753b	2,7936a
Arg568			2,2696a 3,0556	3,8305c	2,3705a 3,6873c	2,3643a 5,1856d
Lys735	2,1949a	2,8279a 2,4333	1,8348a*			
Ala751	2,0563a	2,2546a 2,0253	1,9982a 1,7489*	2,0828a		

Tabel II. Jarak residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan natif dan ligan uji aktif

Residu asam amino	Jarak ikatan (Å)					
	Ligan natif -79,1320	4 -77,8249	7 -73.4357	17 -79,5658	35 -72,1300	36 -75,2078
His752	4,5681d 5,4089	2,9009a		4,3026c 4,5410d* 5,3568	2,3586a 2,1575b	2,1801a
Asn755	1.8455a*	1,9866a 2,2752 1,8647			2,4525a	2,0903a
Ser852					2,5140a	3,3187a 2,5256
Leu853	4,5779c	4,4064d 2,6286g	4,5372d	4,3383c 5,2197 3,7758* 5,1726d	3,0233b	
Ala856				5,0442c		
Leu857	4,9554c	4,8918d 4,7778		4,6194c*		
Gly860		2,342a				

Keterangan= a: ikatan hidrogen; b: ikatan karbon-hidrogen; c: ikatan alkil (hidrofobik); d: ikatan pi-alkil (hidrofobik); e: ikatan pi-sulfur; f: jembatan garam (elektrostatik); g: ikatan pi-sigma (hidrofobik); cetak tebal: memiliki kesamaan jenis residu asam amino dengan ligan natif; *jarak terdekat

IV. KESIMPULAN

Senyawa vicenin dari buah *Hylocereus polyrhizus* dan γ -glutamil fenilalanin dalam *Allium sativum* diprediksi mampu menurunkan kolesterol total darah melalui jalur inhibisi enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih diucapkan kepada Bapak Dr. apt. Hari Purnomo, M.S., atas lisensi YASARA yang digunakan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arivalagan, M., Karunakaran, G., Roy, T. K., Dinsha, M., Sindhu, B. C., Shilpashree, V. M., Satisha, G. C., & Shivashankara, K. S. (2021). Biochemical and nutritional characterization of dragon fruit (*Hylocereus* species). *Food Chemistry*, 353(October 2020), 129426. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129426>
- Aziz, S., & Adliani, N. (2020). Penambatan molekul senyawa turunan orizanol terhadap enzim 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase. *Journal of Science and Applicative Technology*, 4(1), 43–48.
- Jempomase, F., Bodhi, W., & Kepel, B. J. (2016). Prevalensi hiperkolesterolemia pada remaja obes di Kabupaten Minahasa. *Jurnal E-Biomedik*, 4(1).

- <https://doi.org/10.35790/ebm.4.1.2016.10818>
- Kodera, Y., Ushijima, M., Amano, H., Suzuki, J., & Matsutomo, T. (2017). Chemical and Biological Properties of S-1-Propenyl-L-Cysteine in Aged Garlic Extract. In *Molecules* (Vol. 22, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/molecules22040570>
- Kramer, W. (2015). Antilipidemic Drug Therapy Today and in the Future. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (pp. 373–435). https://doi.org/10.1007/164_2015_15
- Krismaya, D. L. A. (2021). *Gambaran Kadar Kolesterol Pasien Penyakit Jantung Koroner di Rumah Sakit Umum Daerah Klungkung Periode Januari sampai Desember*. Poltekkes Kemenkes Denpasar Jurusan Keperawatan 2021.
- Mansingh, D. P., Dalpati, N., Sali, V. K., & Vasanthi, A. H. R. (2018). Alliin the precursor of allicin in garlic extract mitigates proliferation of gastric adenocarcinoma cells by modulating apoptosis. *Pharmacognosy Magazine*, 14(55), 84.
- Purnomo, H. (2013). Kimia Komputasi Uji In Silico Senyawa Antikanker. *Yogyakarta: Pustaka Pelajar*.
- Ravichandran, G., Lakshmanan, D. K., Murugesan, S., Elangovan, A., Rajasekaran, N. S., & Thilagar, S. (2021). Attenuation of protein glycation by functional polyphenolics of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*); an in vitro and in silico evaluation. *Food Research International*, 140(December 2020), 110081. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.110081>
- Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. Bin. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*, 8(7), 1–31. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
- Tegar, M., & Purnomo, H. (2013). Tea Leaves Extracted as Anti-Malaria based on Molecular Docking PLANTS. *Procedia Environmental Sciences*, 17, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2013.02.028>
- Yoo, D. Y., Kim, W., Nam, S. M., Yoo, M., Lee, S., Yoon, Y. S., Won, M.-H., Hwang, I. K., & Choi, J. H. (2014). Neuroprotective effects of Z-ajoene, an organosulfur compound derived from oil-macerated garlic, in the gerbil hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 1–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.023>
- Yoo, M., Lee, S., Kim, S., Hwang, J.-B., Choe, J., & Shin, D. (2014). Composition of organosulfur compounds from cool- and warm-type garlic (*Allium sativum* L.) in Korea. *Food Science and Biotechnology*, 23(2), 337–344. <https://doi.org/10.1007/s10068-014-0047-y>
- Yuniarifa, C., Djam'an, Q., & Purnasari, P. W. (2021). Perbedaan Efektivitas Simvastatin, Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum*), Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar LDL dan Kolesterol Total (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Dislipidemia). *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 11(2), 72. <https://doi.org/10.32502/sm.v11i2.2408>
- Yusuf, R. N., & Ibrahim. (2019). Correlation of Body Mass Index (BMI) with Cholesterol Level in Adolescents. *Jurnal Kesehatan Saintika Meditory*, 1(2), 50–56. <https://jurnal.syedzasaintika.ac.id>