

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF DALAM BAWANG PUTIH (*Allium Sativum* L.) SEBAGAI INHIBITOR HMG-COA REDUKTASE

Siti Khodijah¹, Kayra Putri Viola¹, Revania Nazda Ariqoh¹, Muhamad Ariq Musyaffa¹,
Febby Pratama², Grizelda Pinon Haryanto¹, Rina Fajri Nuwarda^{3*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,

*Email: rina.nuwarda@unpad.ac.id

Received: 12/08/2025 Revised: 27/10/2025 Accepted: 05/11/2025 Published: 28/02/2026

ABSTRAK

Bawang putih (*Allium sativum* L.) diketahui memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reduktase sehingga berpotensi sebagai agen terapeutik alternatif dalam penanganan hiperkolesterolemia. Meskipun statin efektif sebagai terapi lini pertama, penggunaannya dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping, seperti hepatotoksitas dan resistensi insulin. Bawang putih diketahui bisa meminimalkan efek samping sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan untuk mendukung keamanan penggunaan statin. Studi ini mengevaluasi potensi 13 senyawa bioaktif bawang putih sebagai kandidat inhibitor HMG-CoA reduktase melalui pendekatan *in silico*. *Molecular docking* menggunakan *AutoDock 4.2.6*, serta visualisasi interaksi ligan–reseptor dilakukan dengan *BIOVIA Discovery Studio*. Uji kelayakan farmakokinetik dilakukan melalui prediksi Lipinski's *Rule of Five*, analisis ADME-Tox, dan skrining farmakofor. Hasil menunjukkan sebagian besar senyawa memenuhi kriteria Lipinski, memiliki absorpsi tinggi (70–100%) serta toksisitas rendah dengan E/Z-ajoen menunjukkan profil paling aman. S-alil-L-sistein sulfoksida memiliki *fitscore* tertinggi (35.58) dengan fitur hidrofobik aromatik, donor, dan akseptor ikatan hidrogen. Didapatkan bahwa dialil disulfida dan S-alil-L-sistein sulfoksida memenuhi kriteria farmakokinetik, memiliki energi ikatan cukup rendah yaitu -2.49 kkal/mol dan -3.5 kkal/mol, keduanya tetap potensial karena memiliki profil toksisitas rendah, kecocokan farmakofor yang baik, serta menunjukkan interaksi residu penting, di mana memiliki ikatan hidrogen pada asam amino SER565 serta ikatan pi-alkil pada asam amino LEU562, LEU853, HIS752, dan ALA856 yang cukup sebanding dengan simvastatin dan ligan alami. Studi ini mengindikasikan potensi keduanya sebagai kandidat agen antihiperlipidemia alami.

Kata kunci : *Allium sativum* L., Antihiperlipidemia, HMG-CoA Reduktase, *Molecular Docking*, *In Silico*.

ABSTRACT

Garlic (*Allium sativum* L.) is known to exhibit inhibitory activity against HMG-CoA reductase, suggesting its potential as an alternative therapeutic agent for managing hypercholesterolemia. Although statins remain the first-line therapy, their long-term use may cause adverse effects such

as hepatotoxicity and insulin resistance. Garlic has been reported to minimize these side effects, making it a promising adjuvant therapy to enhance the safety of statin use. This study evaluated the potential of 13 bioactive compounds from garlic as HMG-CoA reductase inhibitors through an in silico approach. Molecular docking was performed using AutoDock 4.2.6, and ligand–receptor interactions were visualized with BIOVIA Discovery Studio. Pharmacokinetic feasibility was assessed through Lipinski's Rule of Five, ADME-Tox analysis, and pharmacophore screening. The results revealed that most compounds satisfied Lipinski's criteria, exhibited high absorption (70–100%), and showed low toxicity, with E/Z-ajoene displaying the safest profile. S-allyl-L-cysteine sulfoxide demonstrated the highest fitscore (35.58) characterized by aromatic hydrophobic, hydrogen bond donor, and acceptor features. Diallyl disulfide and S-allyl-L-cysteine sulfoxide fulfilled pharmacokinetic requirements and showed relatively low binding energies of -2.49 kcal/mol and -3.5 kcal/mol, respectively. Both compounds maintained strong potential due to their low toxicity profiles, good pharmacophore compatibility, and key residue interactions, including hydrogen bonding with SER565 and π -alkyl interactions with LEU562, LEU853, HIS752, and ALA856 comparable to those of simvastatin and native ligands. This study indicates that both compounds hold potential as natural antihyperlipidemic agents.

Keywords: *Allium sativum L., Antihyperlipidemia, HMG-CoA Reductase, Molecular Docking, In Silico.*

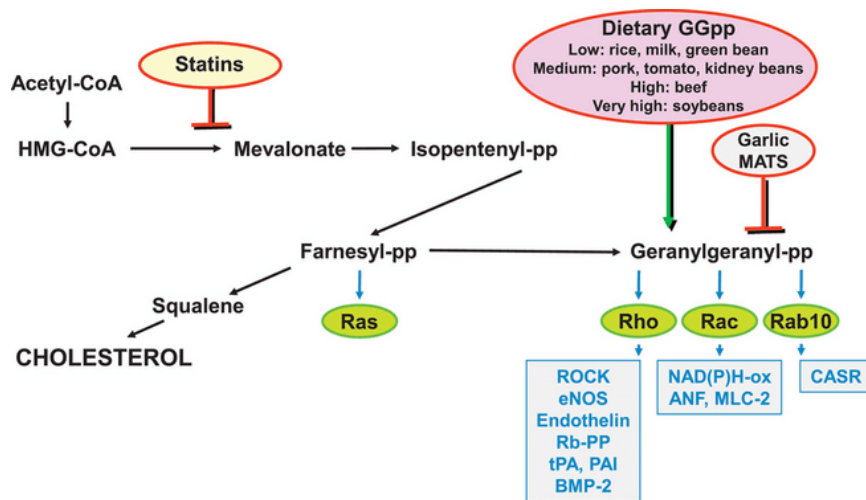
PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan salah satu gangguan metabolik yang berkontribusi signifikan terhadap peningkatan angka penyakit dan kematian secara global. Pada tahun 2019, sebanyak 4,4 juta kematian disebabkan oleh kadar LDL-C tinggi yang menyumbang 12,6% dari seluruh kematian terkait faktor risiko, angka ini menunjukkan peningkatan sebesar 46,7% dibandingkan dengan tahun 1990 (Zheng *et al.*, 2022). Kondisi ini menjadi faktor risiko utama berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke yang menjadi penyebab utama kematian di dunia (WHO, 2021). Hiperlipidemia terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup dan pola makan yang tidak sehat, serta kurangnya aktivitas fisik. Di Indonesia,

masalah hiperlipidemia menunjukkan kondisi yang mengkhawatirkan. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2020, di Indonesia proporsi perempuan dengan kadar kolesterol di atas normal mencapai 39,9%, lebih tinggi dibandingkan laki-laki sebesar 30% (Lasanuddin *et al.*, 2022). Tingginya angka hiperkolesterolemia ini menjadi perhatian serius dalam bidang kesehatan masyarakat karena meningkatkan risiko penyakit kronis seperti obesitas, gangguan kardiovaskular, hingga kematian dini (Yusuf & Ibrahim, 2019). Salah satu pendekatan utama dalam menurunkan kadar kolesterol dalam darah adalah dengan penggunaan obat penurun lipid, seperti golongan statin. Statin bekerja menghambat enzim HMG-CoA reduktase pada tahap awal biosintesis kolesterol di hati sehingga dapat

menurunkan kadar kolesterol darah (Mangunsong *et al.*, 2023). Contoh obat golongan statin yang paling umum digunakan adalah Simvastatin, Atorvastatin, dan Rosuvastatin. Meskipun efektif dalam menurunkan kadar kolesterol, penggunaan

statin dalam jangka panjang dapat menimbulkan sejumlah efek samping, seperti myalgia, miopati, nyeri otot, hepatotoksisitas, peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2, serta neuropati perifer (Oktavelia & Kusuma, 2022)



Gambar 1. Mekanisme kerja statin (Eschenhagen & Laufs, 2021)

Meskipun terapi atau obat konvensional untuk menurunkan kadar kolesterol sering kali efektif, namun mereka tidak luput dari kekurangan seperti efek samping yang signifikan, biaya yang tinggi, serta potensi resistensi jangka panjang. Untuk menghadapi tantangan tersebut, senyawa bahan alam banyak digunakan sebagai alternatif yang lebih aman dan terjangkau, termasuk melalui eksplorasi tanaman herbal. Dalam tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Alya *et al.* (2025) dan Gyawali *et al.* (2021) disebutkan bahwa terdapat beberapa tanaman herbal yang memiliki kemampuan menurunkan kadar kolesterol, salah satunya adalah bawang

putih. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Asdaq *et al.* (2022) menunjukkan bahwa tikus yang diberikan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 100 mg/kg secara signifikan menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida, serta meningkatkan kadar HDL pada tikus jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa bawang putih memiliki aktivitas antihiperlipidemia yang efektif. Kandungan senyawa aktif pada bawang putih diketahui mempunyai efek terapeutik, seperti dialil disulfida (DADS), dialil tiosulfonat (allicin), dialil sulfida (DAS), dialil trisulfida (DATS), S-alil-sistein (SAC), dan senyawa organosulfur lainnya (Mansingh *et al.*, 2018).

Dibandingkan dengan obat konvensional seperti statin, senyawa alami dalam bawang putih dinilai lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, sedangkan statin memerlukan pemantauan fungsi hati dan otot (Känel-Cordoba et al., 2024;Varshney & Budoff, 2016). Hal ini menjadi dasar pemilihan bawang putih dalam studi ini sebagai kandidat inhibitor HMG-CoA reduktase melalui pendekatan *in silico*. Oleh karena itu, bawang putih dipilih sebagai kandidat inhibitor HMG-CoA reduktase dalam penelitian ini. Berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, studi ini menggabungkan pendekatan komprehensif berupa prediksi farmakokinetik yaitu Lipinski's *Rule of Five* dan ADME-Tox, pemodelan farmakofor, serta *molecular docking* terhadap 13 senyawa bioaktif bawang putih (*Allium sativum* L.), seperti dialil tiosulfonat, dialil sulfida, dialil disulfida, dialil trisulfida, E/Z ajoen, S-alil-sistein, S-alil-L-sistein sulfoksida, sikloaliin, treonin, ajoen, tetratiol, dimetil sulfida, dan metionin terhadap enzim HMG-CoA reduktase (Shang et al., 2019; Rauf et al., 2022). Pendekatan ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi penghambatan enzim HMG-CoA reduktase yang berperan dalam biosintesis kolesterol sehingga bawang putih berpotensi menjadi sumber alami alternatif dalam pengelolaan hiperkolesterolemia.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Personal Computer yang dilengkapi prosesor AMD Ryzen 7 7730U dengan Radeon Graphics, 2000 Mhz, 8 Core(s), 16 Logical Processor(s), dan RAM 16GB. Perangkat lunak *LigandScout 4.4.5*, *ChemDraw 20.1.1*, dan *Chem3D 20.1.1* digunakan untuk merancang struktur ligan dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D). Proses *molecular docking* dilakukan dengan *AutoDock Tools 1.5.7* dan *AutoDock 4.2.6*. Visualisasi struktur 3D serta interaksi antara ligan dan reseptor dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi *V21.1.0.20298*.

Bahan

Ligan alami dan reseptor yang digunakan didapatkan dari Protein Data Bank dengan kode ligan alami 4HI dan reseptor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase dengan kode 3CCW (Pavlovsky et al, 2008). Ligan uji yang digunakan berasal dari metabolit sekunder bawang putih (*Allium sativum* L.) yang terdiri dari dialil tiosulfonat, dialil sulfida, dialil disulfida, dialil trisulfida, E/Z ajoen, S-alil-sistein, S-alil-L-sistein sulfoksida, sikloaliin, treonin, ajoen, tetratiol, dimetil sulfida, dan metionin.

Jalannya Penelitian

1. Preparasi senyawa uji dan prediksi lipinski's rule of five

Senyawa aktif bawang putih diidentifikasi melalui penelusuran literatur pada beberapa publikasi ilmiah yang relevan (Shang *et al.*, 2019; Rauf *et al.*, 2022). Struktur kimia dari masing-masing senyawa kemudian diakses melalui basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan disimpan dalam format data (.sdf). Selanjutnya, analisis kelayakan sifat farmakokinetik awal dilakukan berdasarkan aturan Lipinski's *Rule of Five* dengan memanfaatkan kalkulator properti molekul yang tersedia pada situs (<https://mucle.com/apps/property-calculator/>) (Kiss *et al.*, 2012; Luhung *et al.*, 2024).

2. Prediksi ADME-Tox

Prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas (ADME-Tox) dilakukan secara *in silico* menggunakan situs PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/adme/>) (preADMET, 2023). Pada situs tersebut, fitur ADMET Prediction dipilih untuk melakukan analisis. Struktur senyawa dalam format (.sdf) dimasukkan ke dalam sistem, kemudian dievaluasi melalui modul prediksi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas guna menilai

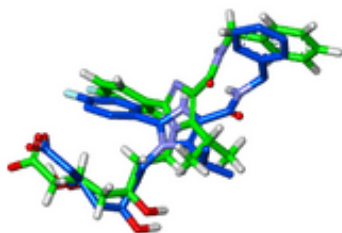
kelayakan senyawa sebagai kandidat obat (Suciati *et al.*, 2020).

3. Penapisan farmakofor

Basis data senyawa *active* dan *decoy* diunduh pada situs *Database of Useful Decoys: Enhanced* (DUD-E) (<https://dude.docking.org/targets>) (Mysinger *et al.*, 2012). Selanjutnya, dilakukan pemodelan farmakofor menggunakan perangkat lunak *LigandScout* berdasarkan interaksi ligan alami dengan reseptor target. Sebanyak 13 model farmakofor dihasilkan dan divalidasi menggunakan dataset *active* dan *decoy* untuk menilai kemampuan model membedakan senyawa aktif dari senyawa inaktif dengan melihat nilai ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dan AUC (*Area Under the Curve*) (Izzaturahmi *et al.*, 2023). Model dengan nilai AUC > 0,5 dianggap memiliki performa baik dalam mengenali senyawa aktif (Arba, 2019).

Tahap skrining senyawa dilakukan melalui tampilan kerja dari *Ligand-base Screening* pada *LigandScout* dengan menjalankan fitur "*Perform Screening*" untuk memperoleh senyawa hit. Model dengan nilai AUC tertinggi dipilih sebagai model farmakofor terbaik, lalu divisualisasikan dalam bentuk 2D dan 3D untuk menunjukkan kesesuaian interaksi antara fitur farmakofor dan gugus fungsi ligan uji (Izzaturahmi *et al.*, 2023).

4. Preparasi ligan alami dan reseptor



Gambar 2. Visualisasi *overlay* ligand alami hasil re-docking: hijau (Sebelum re-docking) dan biru (Setelah re-docking)

Preparasi ligan alami dan reseptor diawali dengan mengunduh reseptor tujuan pada situs Protein Data Bank: (<https://www.rcsb.org/>). Reseptor yang digunakan memiliki PDB ID 3CCW (Pavlovsky *et al.*, 2008). Kemudian reseptor yang telah diunduh di-input pada *software BIOVIA Discovery Studio* untuk memisahkan ligan dan reseptor. Hasil yang didapatkan disimpan dalam format (.pdb) (Luhung *et al.*, 2024). Reseptor, ligan aktif, dan ligan senyawa uji selanjutnya akan dipreparasi kan pada *software AutoDock 4.2.6* dengan penambahan hidrogen dan muatan Kollman pada reseptor. Untuk ligan aktif dan senyawa uji akan ditambahkan senyawa hidrogen,

muatan Gasteiger dan torsi. Di mana hasil dari preparasi tersebut selanjutnya akan disimpan dengan format (pdbqt) (Gurung *et al.*, 2021; Ruswanto *et al.*, 2025).

5. Molecular docking

Pada tahap ini, file ligan dan reseptor dimuat ke dalam *software AutoDock 4.2.6* (Morris *et al.*, 2009). Selanjutnya, dilakukan pengaturan parameter grid serta konfigurasi *molecular docking* yang tertera pada **Tabel 1**, kemudian disimpan dalam format (.dpf). Selama proses penambatan, perhatian khusus diberikan pada nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), di mana nilai yang dapat diterima tidak melebihi 2 Å (Amrullah *et al.*, 2023; Pratama *et al.*, 2024).

Selanjutnya dilakukan visualisasi interaksi antara ligan dan reseptor dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dilakukan menggunakan *AutoDock 4.2.6* dan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*. Hasil visualisasi tersebut kemudian diekspor dan disimpan dalam format gambar (.JPG) untuk analisis lebih lanjut (Luhung *et al.*, 2024).

Tabel 1. Parameter *grid* dan konfigurasi *molecular docking*

Ukuran Grid Box	Koordinat Grid Box	GA Runs	Energi Evolution
40x40x40	X = -15,927 Y = 8,3 Z = 44,719	100	1,000,000

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Lipinski's rule of five dan ADME-Tox

Senyawa yang memenuhi syarat prediksi Lipinski's *Rule of Five* jika dari senyawa tersebut tidak melebihi dari 1 persyaratan yang dilanggar. Prediksi ini dilakukan untuk mengetahui dan mengukur permeabilitas dari senyawa yang berdifusi dalam rute pemberian obat. Pada senyawa uji, syarat pertama harus memiliki berat

kurang dari 500 Da dikarenakan jika senyawa memiliki berat molekul lebih dari 500 Da akan membuat senyawa tersebut sulit menembus membran sel (Mujtahid *et al.*, 2024). Kemudian syarat berikutnya senyawa memiliki ikatan donor hidrogen kurang dari 5 dan akseptor hidrogen yang kurang dari 10, termasuk nilai Log P yang di bawah 5 (Millan-Casarrubias *et al.*, 2025).

Tabel 2. Hasil pemeriksaan lipinski's rules of five

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1	Dialil Tiosulfonat	162,2778	2,6210	0	1	Memenuhi
2	Dialil Sulfida	114,2109	2,0916	0	0	Memenuhi
3	Dialil Disulfida	146,2784	2,7398	0	0	Memenuhi
4	Dialil Trisulfida	178,3458	3,3880	0	0	Memenuhi
5	E/Z-Ajoen	234,4089	3,8679	0	1	Memenuhi
6	S-Alil-Sistein	161,2245	1,0178	2	3	Memenuhi
7	S-Alil-L-Sistein Sulfoksida	177,2239	0,8990	2	4	Memenuhi
8	Sikloaliin	177,2239	0,3745	2	4	Memenuhi
9	Treonin	119,1192	-0,5206	3	4	Memenuhi
10	Ajoen	234,4089	3,8679	0	1	Memenuhi
11	Tetratiol	142,2965	2,6353	0	0	Memenuhi
12	Dimetil Sulfida	62,1366	0,9792	0	0	Memenuhi
13	Metionin	149,2139	0,8517	2	3	Memenuhi

Pada pengujian yang telah dilakukan terhadap 13 senyawa, terdapat senyawa yang tidak memenuhi 1 dari 4 syarat prediksi Lipinski's *Rule of Five*, yaitu senyawa Treonin (Tabel 2). Senyawa treonin memiliki nilai log P negatif yaitu sebesar -0,5205, yang menandakan bahwa senyawa ini kurang lipofilik dan cenderung sulit menembus membran *lipid bilayer*

sehingga potensi biologisnya mungkin terbatas dalam hal penyerapan oral atau distribusi ke situs target. Meskipun demikian, treonin hanya melanggar satu aturan Lipinski yang masih dianggap valid karena aturan ini memungkinkan satu pelanggaran tanpa mengurangi keseluruhan potensi sebagai kandidat obat (Millan-Casarrubias *et al.*, 2025). Sehingga dapat

disimpulkan bahwa keseluruhan senyawa dalam penelitian ini dapat dipertimbangkan untuk pemberian oral, meskipun evaluasi lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas biologis dari senyawa treonin. Hal ini sejalan dengan hasil studi yang dilakukan Dagar *et al.* (2025) yang juga menggunakan Lipinski's *Rule of Five* untuk menyaring 120 senyawa fitokimia kandidat inhibitor HMG-CoA reduktase, di mana sebagian besar senyawa hanya melanggar satu kriteria namun tetap dianggap berpotensi sebagai kandidat obat. Temuan ini menegaskan bahwa Lipinski's *Rule of Five* dapat digunakan sebagai filter awal untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik oral suatu senyawa.

2. ADME-Tox

Penentuan ADME-Tox (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) merupakan pengujian untuk mengevaluasi karakteristik suatu senyawa dalam tubuh. Pada studi ini, sebanyak 13 senyawa diuji berdasarkan parameter absorpsi, distribusi, dan toksisitas (Tabel 3). Parameter absorpsi yang digunakan adalah HIA (*Human Intestinal Absorption*), yaitu kemampuan senyawa diserap oleh usus manusia. Nilai HIA baik berada pada kisaran 70–100% yang menunjukkan potensi tinggi untuk diserap dalam saluran pencernaan (Syafriyanti *et al.*, 2023). Data ini diperoleh dari akumulasi bioavailabilitas dan penyerapan yang

dihitung berdasarkan rasio atau jumlah ekskresi senyawa melalui urin, empedu, dan feses. Kategori nilai HIA dibagi menjadi tiga: buruk (0–20%), sedang (20–70%), dan baik (70–100%) (Syafriyanti *et al.*, 2023). Untuk parameter distribusi, digunakan dua indikator, yaitu PPB (*Plasma Protein Binding*) dan BBB (*Blood Brain Barrier*). Nilai PPB menunjukkan seberapa besar persentase senyawa yang terikat pada protein plasma dalam aliran darah. Nilai PPB yang baik adalah kurang dari 90% sehingga menunjukkan sebagian besar senyawa tetap bebas dan aktif secara farmakologis (Syafriyanti *et al.*, 2023). Sementara itu, BBB menunjukkan kemampuan senyawa untuk menembus sawar darah-otak. Nilai BBB baik berada di atas 0,3 dan tidak kurang dari -1,21 yang menandakan senyawa memiliki kemampuan menembus BBB secara efektif. Dilakukan juga pengujian toksisitas untuk mengetahui potensi senyawa dalam menyebabkan mutasi genetik (mutagenesis) atau kanker (karsinogenesis) (Wulandari *et al.*, 2023).

Dari hasil pengujian, senyawa E/Z-Ajone menunjukkan karakteristik ADME-Tox yang paling ideal, di mana satu-satunya senyawa dengan toksisitas yang non-mutagen dan karsinogen *mouse* dan *rat* negatif. Hasil ini sejalan dengan hasil studi Dagar *et al.* (2025) yang juga menemukan senyawa Basilol memiliki profil ADME-

Tox yang serupa, mendukung potensi farmakologis senyawa alami sebagai inhibitor HMG-CoA reduktase.

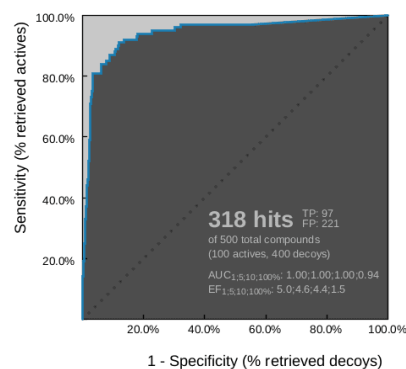
Tabel 3. Hasil prediksi ADME-Tox

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksisitas		
		HIA (%)	CaCo2 (nm/sec)	PPB (%)	Log BBB	Mutagen	Karsinogen Mouse	Rat
1.	Dialil Tiosulfinat	98,507328	21,7209	55,893854	1,81507	Mutagen	+	-
2.	Dialil Sulfida	100,000000	23,614	78,046833	0,797718	Mutagen	+	+
3.	Dialil Disulfida	98,169149	22,0171	98,037400	1,36944	Mutagen	+	+
4.	Dialil Trisulfida	98,995694	57,6318	55,562247	2,27681	Mutagen	+	+
5.	E/Z-Ajoen	97,676422	21,7232	90,233034	0,550862	Non-Mutagen	-	-
6.	S-Alil-Sistein	81,972219	6,65342	11,674627	0,229899	Mutagen	-	-
7.	S-Alil-L-Sistein Sulfoksida	73,040578	0,400572	8,942742	0,0961481	Mutagen	-	-
8.	Sikloaliin	73,806639	0,808763	0	0,12069	Mutagen	+	-
9.	Treonin	52,066691	9,94415	80,952343	0,160241	Mutagen	+	-
10.	Ajoen	99,314358	21,7177	70,798508	1,04444	Mutagen	+	-
11.	Tetratiol	97,082156	54,4767	77,209127	0,924841	Mutagen	-	+
12.	Dimetil Sulfida	100,000	23,3338	59,871701	0,972171	Mutagen	-	+
13.	Metionin	76,276015	20,6022	0,0000	0,158636	Mutagen	-	-

3. Penapisan farmakofor

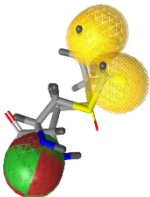
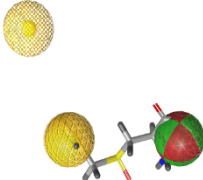
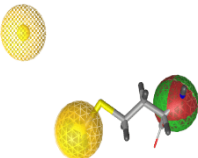
Berdasarkan hasil dari validasi model farmakofor didapatkan nilai AUC tertinggi adalah 0,94 yang terlihat pada Gambar 3. Hasil tersebut memenuhi syarat, di mana model farmakofor yang baik memiliki nilai $AUC > 0,50$ (Arba, 2019). Hal ini mengindikasikan bahwa model farmakofor tersebut memiliki kemampuan prediksi yang baik sehingga dapat digunakan untuk *virtual screening* terhadap senyawa uji. Dengan demikian, model ini menunjukkan

hasil yang baik dalam membedakan senyawa aktif dari senyawa inaktif (*decoy*).



Gambar 3. Plot ROC model farmakofor terbaik

Tabel 4. Hasil *fitscore* penapisan farmakofor

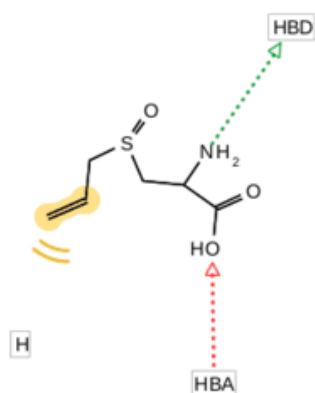
Senyawa	Matching Features	Fitscore	Model Farmakofor
S-allil-L-sistein sulfoksida		35,58	
S-allilsistein		35,52	
Metionin		35,33	

Hasil skrining farmakofor yang ditunjukkan pada Tabel 4 menunjukkan bahwa S-allil-L-sistein sulfoksida memiliki nilai *fitscore* tertinggi (35,58), diikuti oleh S-allilsistein (35,52), dan metionin (35,33). Semakin tinggi nilai *fitscore*, semakin baik kesesuaian senyawa tersebut dengan model farmakofor (Muchtaridi *et al.*, 2017). Ketiga senyawa juga menunjukkan pola *matching features* yang identik, di mana setiap senyawa memenuhi tiga elemen farmakofor yang sama, yaitu *hydrophobic aromatic/HyAr* (oranye), *hydrogen bond acceptor/HBA* (merah), dan *hydrogen bond donor/HBD* (hijau). Terlihat juga visualisasi model farmakofor untuk ketiga

senyawa yang memiliki nilai *fitscore* tertinggi, di mana memperlihatkan distribusi spesial fitur-fitur dalam bentuk *sphere* berwarna. *Sphere* kuning mewakili region hidrofobik aromatik, *sphere* merah untuk akseptor ikatan hidrogen, dan *sphere* hijau untuk donor ikatan hidrogen. Ketiga fitur ini merupakan elemen kunci yang diperlukan untuk interaksi optimal dengan situs aktif enzim HMG-CoA reduktase.

Pada Gambar 4 visualisasi 2D S-allil-L-sistein sulfoksida, terlihat bahwa senyawa ini dapat memposisikan gugus-gugus fungsionalnya secara tepat sesuai dengan persyaratan farmakofor. Gugus sulfoksida (-SO) berperan sebagai akseptor

ikatan hidrogen (HBA), gugus amino ($-NH_2$) berfungsi sebagai donor ikatan hidrogen (HBD), sementara rantai alil memberikan kontribusi hidrofobik aromatik (HyAr).



Gambar 4. Visualisasi 2D model farmakofor terbaik (S-alil-L-sistein-sulfoksida)

Kesesuaian geometri ini menjelaskan mengapa S-alil-L-sistein sulfoksida memiliki nilai *fitscore* tertinggi karena orientasi molekulnya memungkinkan interaksi secara simultan dengan ketiga fitur farmakofor. Kemampuan membentuk ikatan hidrogen ganda (sebagai donor dan akseptor) sambil mempertahankan interaksi hidrofobik menjadi keunggulan utama senyawa ini dibandingkan S-alil-sistein dan metionin yang memiliki *fitscore* lebih rendah. Meskipun *fitscore* tinggi umumnya berkorelasi dengan energi ikatan *docking* yang lebih baik, korelasi ini tidak selalu berbanding lurus secara absolut. Menurut Ramírez & Caballero (2018) fungsi *scoring docking* seperti *Autodock Vina* dirancang untuk memberikan peringkat relatif

berdasarkan kecocokan geometri dan interaksi non-kovalen, tetapi akurasi absolutnya terbatas karena tidak mencakup semua aspek energi ikatan seperti solvatisasi atau entropi.

Studi yang dilakukan oleh Junaidin *et al.* (2022). juga menggunakan model farmakofor untuk menyeleksi inhibitor HMG-CoA reduktase, menemukan bahwa senyawa yang memiliki nilai *fitscore* tertinggi berinteraksi kuat dengan residu penting seperti ASP690 dan LYS691 di situs aktif enzim HMG-CoA reduktase yang juga relevan pada penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi fitur farmakofor dapat memprediksi *binding affinity* dengan residu kunci pada target enzim. Dengan demikian, *fitscore* tinggi S-alil-L-sistein sulfoksida yang didukung oleh kesesuaian optimal fitur farmakofor menegaskan potensinya sebagai kandidat inhibitor alami HMG-CoA reduktase yang menjanjikan di antara senyawa yang diuji. Namun, perlu dilakukan validasi lebih lanjut seperti simulasi dinamika molekuler atau pengujian eksperimental *in vitro* untuk mengatasi keterbatasan bawaan dalam fungsi *scoring* berbasis *machine learning*.

4. *Molecular docking*

Sebelum dilakukan proses *molecular docking*, diperlukan persiapan makromolekul reseptor dan validasi metode kimia komputasi untuk memastikan simulasi mendekati kondisi fisiologis

(Setiawan & Irawan, 2017). Validasi ini dilakukan untuk menilai akurasi metode dalam memprediksi interaksi ligan-protein. Pada studi ini, proses validasi dilakukan terhadap struktur dimer HMG-CoA reduktase dengan menggunakan struktur kristal (PDB ID: 3CCW) sebagai reseptor.

Dari hasil validasi tersebut diperoleh nilai RMSD sebesar 1,41 Å, di mana nilai tersebut $\leq 2,0$ Å. Nilai RMSD yang didapatkan mengindikasikan bahwa pendekatan *molecular docking* yang digunakan telah memenuhi standar validasi yang diterima (Nursanti et al., 2022). Hasil validasi ini juga menunjukkan bahwa ligan alami membentuk interaksi dengan beberapa residu kunci di situs aktif, seperti SER565 dan CYS561 melalui ikatan hidrogen, serta GLU559, HIS752, LEU853, ALA856, dan LYS735 melalui interaksi non-kovalen lainnya. Interaksi ini menunjukkan bahwa ligan alami mampu menempati dan berikatan secara spesifik pada situs katalitik enzim HMG-CoA reduktase.

Setelah validasi *docking* pada ligan alami, dilakukan *docking* pada senyawa uji. Kesamaan ikatan antara ligan uji dan ligan alami atau ligan pembanding terhadap residu asam amino yang sama mengindikasikan kesamaan interaksi yang merefleksikan potensi aktivitas biologi yang serupa (Ahmad et al., 2019). Selain itu, nilai dari energi ikatan bebas (ΔG) dan

konstanta inhibisi (K_i) digunakan sebagai parameter untuk menganalisa hasil *molecular docking*. Untuk melihat kekuatan antara ikatan ligan dan reseptor dapat dilihat dari energi ikatan bebas (ΔG), di mana ikatan antara ligan dan reseptor yang stabil memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang terendah atau yang lebih negatif. Efektivitas suatu senyawa dalam menghambat reseptor dapat dilihat dari nilai konstanta inhibisinya (K_i). Semakin rendah nilai K_i , maka semakin tinggi kemampuan senyawa tersebut dalam menghambat aktivitas reseptor (Fiona et al., 2024).

Berdasarkan hasil dari *molecular docking* yang telah dilakukan (Tabel 6), senyawa ligan alami ($\Delta G = -5,36$ kkal/mol; $K_i = 116,9$ μM) berinteraksi dengan residu SER565 dan CYS561 melalui ikatan hidrogen, ikatan pi-kation dan pi-anion pada LYS735; GLU559; dan HIS752, ikatan pi-sigma pada LEU853, ikatan alkil dan pi-alkil pada ALA856; serta ikatan pi-pi *stacked* dan pi-pi *T-shaped* pada LEU853. Senyawa Simvastatin sebagai ligan pembanding ($\Delta G = -5,78$ kkal/mol; $K_i = 57,85$ μM) berikatan pada CYS561 (hidrogen), GLU559 (Pi-anion), serta pada ALA856, LEU857, LEU562, dan LEU853 (Pi-alkil atau alkil). Ligan alami dan simvastatin menunjukkan beberapa pola interaksi yang serupa dengan residu penting seperti membentuk ikatan hidrogen pada

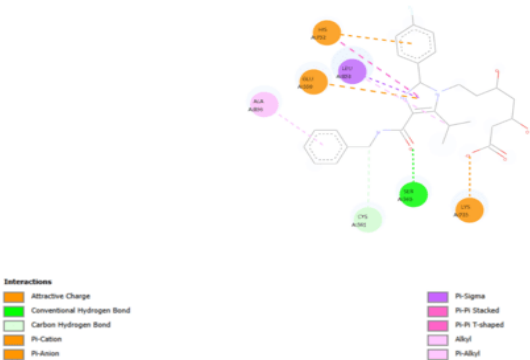
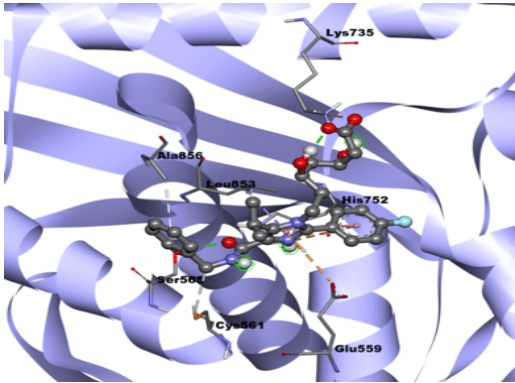
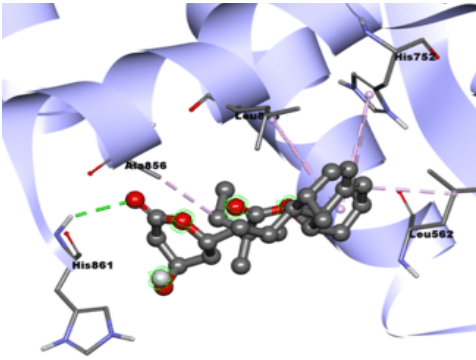
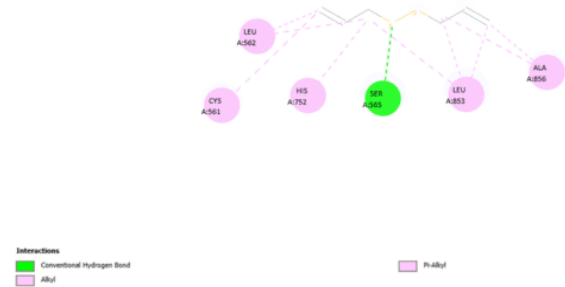
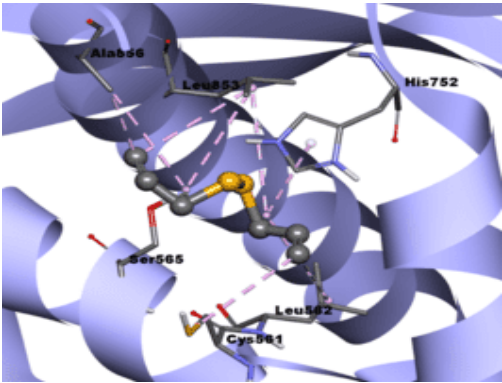
CYS561 serta ikatan pi-anion pada GLU559 terhadap sisi aktif HMG-CoA reduktase. Kesamaan tersebut menunjukkan bahwa ligan alami dapat meniru sebagian mekanisme pengikatan simvastatin, meskipun terlihat pada afinitasnya yang sedikit lebih rendah.

Dari 13 senyawa uji, dialil disulfida menunjukkan pola interaksi yang mirip dengan Simvastatin dan senyawa alami pada sisi aktif HMG-CoA reduktase (Tabel 5). Senyawa ini membentuk ikatan hidrogen pada residu SER565, serta interaksi pi-alkil dengan LEU562, LEU853, HIS752, dan ALA856, di mana residu tersebut juga terlibat dalam interaksi ligan alami maupun Simvastatin. Namun, dialil disulfida memiliki energi ikatan bebas yang kurang negatif (-2,49 kkal/mol) dan K_i yang jauh lebih besar (1.492 μM), di mana menandakan afinitas dan potensi penghambatan yang lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin dan ligan alami. Hasil tersebut menunjukkan meskipun terdapat kesamaan residu interaksi, energi ikatan yang lemah cenderung menurunkan kestabilan kompleks dan potensi biologis senyawa dalam konteks penghambatan enzim. Hal ini sejalan dengan yang dikatakan Nath *et al.* (2021) dimana nilai *binding affinity* > -6.0 kkal/mol umumnya menunjukkan bahwa senyawa tersebut kurang stabil atau tidak aktif secara biologis, dan nilai $\leq -6,0$

kkal/mol umumnya menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih baik.

Dua senyawa lain, yaitu sikloaliin ($\Delta G = -4,53$ kkal/mol; $K_i = 474,55$ μM), dan S-alil-L-sistein sulfoksida ($\Delta G = -3,5$ kkal/mol; $K_i = 2.730$ μM), memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan dialil disulfida. Meskipun sikloaliin memiliki energi pengikatan yang mendekati simvastatin, senyawa ini tidak menunjukkan kesamaan residu ikatan dengan ligan pembanding. Sebaliknya pada S-alil-L-sistein sulfoksida (alliin) memiliki kesamaan ikatan hidrogen dengan senyawa alami yaitu pada residu SER565.

Tabel 5. Visualisasi *molecular docking* interaksi antara ligan alami, simvastatin, dan dialil disulfida dengan protein 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase

2D	3D
Ligan Alami	
 Interactions - Attractive Charge - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Cation - Pi-Anion - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Alkyl - Pi-Alkyl	
Simvastatin (Ligan Pembanding)	
 Interactions - Conventional Hydrogen Bond - Alkyl	
Dialil Disulfida	
 Interactions - Conventional Hydrogen Bond - Alkyl	

Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian *in vivo* oleh studi Zhai et al. (2018)

tikus DIO yang diberikan air mengandung S-alil-sistein sulfoksida (alliin) atau S-alil-L-

sistein sulfoksida dapat menurunkan kadar trigliserida total (TG) dan asam lemak bebas (FFA) pada tikus yang sebelumnya sudah diberikan pakan lemak tinggi, serta dapat memberikan perlindungan hati melalui penurunan AST, ALP, TP dan ALB. Selain itu juga berdasarkan penelitian Zhang *et al.* (2023) pemberian aliin pada tikus hiperlipidemia dapat menurunkan kadar kolesterol total sebesar 12,34% dan MDA hati sebesar 29,59%, serta meningkatkan aktivitas SOD dan CAT masing-masing sebesar 40,64% dan 39,05%. Penelitian ini meningkatkan dugaan bahwa S-alil-L-sistein sulfoksida memiliki potensi sebagai antihiperlipidemia. Penelitian lain oleh Asdaq *et al.* (2022) menunjukkan bahwa dialil disulfida dapat menurunkan total kolesterol dari 132,35 mg/dL menjadi 94,28 mg/dL, dan trigliserida dari 108,22 mg/dL menjadi 79,22 mg/dL, serta kadar LDL juga menurun signifikan 122,23 mg/dL menjadi 74,25 mg/dL. Berdasarkan penelitian oleh Wu *et al.* (2021) juga mendukung hal tersebut, dimana menunjukkan bahwa dialil disulfida dapat menurunkan ekspresi PCSK9 dan meningkatkan ekspresi LDLR melalui jalur PI3K/Akt-SREBP2 sehingga meningkatkan pengambilan LDL oleh sel hati dan memperbaiki profil lipid. Penelitian tersebut juga menguatkan bahwa dialil disulfida memiliki potensi sebagai

antihiperlipidemia. Berdasarkan beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa walaupun afinitas pengikatan dialil disulfida dan S-alil-L-sistein sulfoksida terhadap HMG-CoA reduktase tidak sekuat senyawa pembanding, kedua senyawa ini dapat berfungsi sebagai adjuvan sinergis yang mendukung kerja statin secara tidak langsung melalui mekanisme protektif dan regulasi metabolik. Senyawa adjuvan yang ideal merupakan senyawa yang dapat memberikan efek sinergis dengan obat utama, serta dapat juga meningkatkan keamanan dari suatu terapi (Känel-Cordoba *et al.*, 2024).

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan studi terdahulu yang menyoroti peran senyawa organosulfur dalam menghambat HMG-CoA reduktase. Lestari *et al.* (2021) melaporkan bahwa allicin dan aliin memiliki energi ikatan -3,9 kkal/mol dan -4,8 kkal/mol, sebanding dengan simvastatin. Sementara Ahmad *et al.* (2022) menunjukkan bahwa senyawa N-asetilsistein dan S-alil-L-cysteine juga termasuk dalam kelompok senyawa dengan afinitas tinggi dengan nilai ΔG sebesar -4,59 kkal/mol dan -4,53 kkal/mol. Dalam penelitian Nickavar (2022), senyawa γ -glutamyl-S-allylcysteine serta S-alilsistein sulfoxide juga menampilkan energi ikatan serupa terhadap HMG-CoA reduktase yaitu -4,8 kkal/mol dan -4,3 kkal/mol. Rentang nilai ΔG tersebut

menunjukkan bahwa senyawa organosulfur dalam bawang putih umumnya memiliki kemampuan penghambatan sedang terhadap HMG-CoA reduktase, tergantung pada struktur gugus alil dan jumlah atom sulfur.

Jika dibandingkan dengan standar nilai *binding affinity* pada *AutoDock Vina*, yaitu $\leq -6,0$ kkal/mol sebagai batas kestabilan ikatan menurut Nath *et al.* (2021) dan Ivanova & Karelson (2022) maka nilai ΔG pada dialil disulfida dan S-alil-L-sistein sulfoksida dari penelitian ini berada di atas batas tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara senyawa organosulfur dengan enzim HMG-CoA reduktase tergolong lemah hingga sedang, namun tetap memiliki potensi aktivitas biologis. Untuk memperkuat hasil ini, penelitian lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler (MD) perlu dilakukan guna menilai kestabilan interaksi dalam kondisi biologis yang lebih realistis, serta uji *in vitro* untuk menentukan nilai konstanta inhibisi dan aktivitas enzimatis secara aktual. Pendekatan ini akan memberikan pemahaman yang lebih lengkap mengenai potensi senyawa organosulfur bawang putih sebagai agen antihiperlipidemia alami yang aman dan efektif.

Berdasarkan temuan tersebut, dialil disulfida dan S-alil-L-sistein sulfoksida berpotensi sebagai kandidat antihiperlipidemia melalui mekanisme

penghambatan enzim HMG-CoA reduktase. Kedua senyawa menunjukkan interaksi yang stabil pada sisi aktif enzim dengan kemiripan residu asam amino, energi ikatan bebas yang rendah, dan konstanta inhibisi yang mendukung. Hasil *in vivo* dan *in silico* ini memperkuat potensi senyawa organosulfur dari bawang putih sebagai agen alami untuk terapi dislipidemia. Namun, hasil dari molekuler *docking* tersebut juga masih perlu divalidasi lebih lanjut melalui simulasi molekuler dinamik untuk melihat kestabilan kompleks ligan-enzim, perubahan konformasi, serta interaksi residu dalam kondisi yang lebih mendekati keadaan biologis.

Tabel 6. Hasil *molecular docking*

No.	Senyawa	<i>Binding Energy</i> (kcal/mol)	Ki (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
				Ikatan Hidrogen	Ikatan van der waals	Lain-Lain
1.	Ligan Alami	-5,36	116,9	SER565; CYS561 (Convention al Hydrogen Bond)	ALA856 (Pi-Alkyl & Alkyl)	GLU559 (Pi-Pi Stacked, Pi- Pi T- shaped, Attractive Charge, Pi- Cation, Pi- Anion) HIS752; LYS735 (Attractive Charge, Pi- Cation, Pi- Anion) LEU853 (Pi-Sigma)
2.	Simvastatin (Senyawa Pembanding)	-5,78	57,85	HIS861 (Convention al Hydrogen Bond)	LEU853; HIS752; LEU562; ALA856; (Pi-Alky & Alkyl)	-
3.	Dialil Tiosulfinat	-3,11	5,240	SER565 (Convention al Hydrogen Bond)	ALA856; LEU562 (Alky)	HIS752 (Unfavorabl e Positive- Positive)
4.	Dialil Sulfida	-2,23	2,316	-	LEU853; ALA856; HIS752; CYS561; LEU562; (Pi-Alkyl & Alkyl)	-

No.	Senyawa	Binding Energy (kkal/mol)	Ki (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
				Ikatan Hidrogen	Ikatan van der waals	Lain-Lain
5.	Dialil Disulfida	-2,49	1,492	SER565 (Convention al Hydrogen Bond)	LEU853 ; ALA856 ; HIS752 ; LEU562 ; CYS561 (Pi-Alkyl & Alkyl)	-
6.	Dialil Trisulfida	-2,7	1,049	-	HIS725 ; LEU562 ; LEU853 ; ALA856 (Pi-Alkyl & Alkyl)	-
7.	E/Z-Ajoen	-3,45	2,960	SER565 ; ARG 568 (Convention al Hydrogen Bond)	ALA856 ; CYS561 ; LEU562 (Alkyl)	-
8.	S-Alil-Sistein	-3,5	2,720	ASN755 ; ALA751 (Convention al Hydrogen Bond)	LEU562 ; HIS752 ; LEU853 (Pi-Alkyl & Alkyl)	-
9.	S-Allil-L-Sistein Sulfoksida	-3,8	1,640	SER565 ; GLU559 ; GLY560 (Convention al Hydrogen Bond)	-	-
10.	Sikloaliin	-4,53	474,55	ASN755 ; ALA751 (Convention al Hydrogen Bond)	-	-
11.	Treonin	-3,15	4,950	ASN755 ; GLU559 (Convention al Hydrogen Bond)	HIS752 (Pi-Alkyl)	-

No.	Senyawa	Binding Energy (kkal/mol)	Ki (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
				Ikatan Hidrogen	Ikatan van der waals	Lain-Lain
12.	Ajoen	-3,44	3,000	SER565 (Conventional Hydrogen Bond)	HIS752; LEU853; CYS561; ALA754 (Pi-Alkyl & Alkyl)	-
13.	Tetratiol	-2,95	6,830	-	LEU853; HIS752 (Pi-Alkyl)	LEU562 (Pi-Sigma) LEU853; HIS752 (Pi-Pi Stacked)
14.	Dimetil Sulfida	-1,62	6,478	SER565 (Conventional Hydrogen Bond)	LEU562; LEU853 (Alkyl)	HIS752 (Pi-Sigma)
15.	Metionin	-3,31	3,740	GLU559; GLY560 (Conventional Hydrogen Bond)	LEU562; HIS752 (Pi-Alkyl & Alkyl)	-

KESIMPULAN

Analisis *in silico* terhadap 13 senyawa bioaktif pada bawang putih melalui prediksi Lipinski's *Rule of Five*, ADME-Tox, penapisan farmakofor, dan *docking* menunjukkan bahwa senyawa dialil disulfida dan S-alil-L-sistein sulfoksida memiliki potensi sebagai kandidat obat antihiperlipidemia alami melalui penghambatan enzim HMG-CoA reduktase. Kedua senyawa ini memiliki pola interaksi yang mirip dengan ligan alami dan simvastatin pada residu penting seperti

SER565, LEU562, dan HIS752. Meskipun energi ikatan bebas yang diperoleh masih tergolong lemah hingga sedang dan belum mencapai batas kestabilan ideal ($\leq -6,0$ kkal/mol), hasil ini mengindikasikan potensi interaksi biologis relevan. Senyawa organosulfur ini memerlukan validasi lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler (MD) dan uji *in vitro* untuk konfirmasi kestabilan dan efektivitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, P., Alvi, S. S., Iqbal, J., & Khan, M. S. (2022). Target-Based Virtual and Biochemical Screening Against HMG-CoA Reductase Reveals Allium sativum-Derived Organosulfur Compound N-Acetyl Cysteine as a Cardioprotective Agent. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 32(6), 962–973.
<https://doi.org/10.1007/s43450-022-00330-1>
- Ahmad, P., Alvi, S. S., & Khan, M. S. (2019). Functioning of organosulfur compounds from garlic (allium sativum linn) in targeting risk factor-mediated atherosclerosis: A cross talk between alternative and modern medicine. In *Natural Bio-active Compounds: Volume 1: Production and Applications* (pp. 561–585). Springer Singapore.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-7154-7_20
- Alya, R., Sholih, M. G., & Fadhillah, N. Y. (2025). Literature Review: Efektivitas Tanaman Herbal Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Pada Penyakit Hiperkolesterolemia. *Jurnal Surya Medika*, 11(2), 228–234.
<https://doi.org/10.33084/jsm.v11i2.9756>
- Amrullah, L. S. W. F., Harmastuti, N., Prasetyo, A., & Herowati, R. (2023). Analysis of Molecular Docking and Dynamics Simulation of Mahogany (Swietenia macrophylla King) Compounds Against the PLpro Enzyme SARS-COV-2. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 10(3), 347–359.
<https://doi.org/10.20473/jfiki.v10i32023.347-359>
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish.
- Asdaq, S. M. B., Yasmin, F., Als Salman, A. J., Al mohaini, M., Kamal, M., Al Hawaj, M. A., Als Salman, K. J., Imran, M., Sreeharsha, N., & Sreeharsha, N. (2022). Obviation of dyslipidemia by garlic oil and its organosulfur compound, diallyl disulphide, in experimental animals. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(4), 2520–2525.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.12.025>
- Dagar, S., Panwar, A., Gahalyan, D., Redhu, N., Kumar, M., Kumar, S., Sharma, V., Ram, H., Verma, R., Sharma, A., Verma, R., & Sharma, A. (2025). In-silico identification of phytochemicals as potential therapeutic agents to inhibit the HMG-CoA reductase

- activity using computational approach. *Aspects of Molecular Medicine*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.amolm.2025.100086>
- Eschenhagen, T., & Laufs, U. (2021). Statins Do More Than Lower Cholesterol - Depending on What You Eat? In *Circulation* (Vol. 143, Issue 18, pp. 1793–1796). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054183>
- Fiona, Pebralia, J., Restianingsih, T., Sirait, F. Y., & Regina, I. (2024). Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia citriodora). *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1). <https://www.ejournal.unib.ac.id/index.php/nmj>
- Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A., & Al-Anazi, K. M. (2021). Identification of potential SARS-CoV-2 entry inhibitors by targeting the interface region between the spike RBD and human ACE2. *Journal of Infection and Public Health*, 14(2), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.014>
- Gyawali, D., Vohra, R., Orme-Johnson, D., Ramaratnam, S., & Schneider, R. H. (2021). A systematic review and meta-analysis of ayurvedic herbal preparations for hypercholesterolemia. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina57060546>
- Ivanova, L., & Karelson, M. (2022). The Impact of Software Used and the Type of Target Protein on Molecular Docking Accuracy. *Molecules*, 27(24). <https://doi.org/10.3390/molecules27249041>
- Izzaturahmi, A. S., Pauziah, A. S. U., Virliana, A., Sitinjak, G. M. L., Ramadhiany, Z. Z., Elaine, A. A., Sitinjak, B. D. P., & Aulifa, D. L. (2023). Indonesian Journal of Biological Pharmacy In Silico Study of Licorice (Glycyrrhiza glabra L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3, 137–153. <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>
- Junaidin, J., Lestari, D., Kurniawan, M. F., & Khairul Ikram, N. K. (2022). Ligand-based pharmacophore modeling, molecular docking, and molecular dynamic studies of HMG-CoA reductase inhibitors. *Informatics in*

- Medicine Unlocked*, 32.
<https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.101063>
- Känel-Cordoba, I. von, Wirnitzer, K., Weiss, K., Nikolaidis, P. T., Devrim-Lanpir, A., Hill, L., Rosemann, T., & Knechtle, B. (2024). Efficacy, side effects, adherence, affordability, and procurement of dietary supplements for treating hypercholesterolemia: a narrative review. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 43(1), 189.
<https://doi.org/10.1186/s41043-024-00679-0>
- Kiss, R., Sandor, M., & Szalai, F. A. (2012). <http://Mcule.com>: a public web service for drug discovery. *Journal of Cheminformatics*, 4(S1).
<https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-s1-p17>
- Lasanuddin, H. V., Ilham, R., & Umani, R. P. (2022). Hubungan Pola Makan Dengan Peningkatan Kadar Kolesterol Lansia Di Desa Tenggela Kecamatan Tilango. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 2(1), 22–34.
- Lestari, S. R., Alimah, A. R. N., & Lukiati, B. (2021). Molecular docking: Single bulb garlic (*Allium sativum*) active compounds as a drug candidate to inhibit cholesterol biosynthesis. *AIP Conference Proceedings*, 2353.
<https://doi.org/10.1063/5.0052643>
- Luhung, A., Shefelin, K., Adiputri, N. I., Deliyana, A. N., Colin, M. N., Claudiana, N. S. E., & Nuwarda, R. F. (2024). In Silico Study of Flavonoid from *Caesalpinia sappan* L. against HMG-CoA reductase as Antihypercholesterolemia. In *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage* (Vol. 6, Issue 3).
<http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Mangunsong, D. T., Arfania, M., Hamjah, R., & Fariza, W. (2023). Efektivitas Terapi Obat Golongan Statin Terhadap Pasien Dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(16), 550–554.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8251366>
- Mansingh, D. P., Dalpati, N., Sali, V. K., & Vasanthi, H. R. (2018, April 1). Alliin the precursor of allicin in garlic extract mitigates proliferation of gastric adenocarcinoma cells by modulating apoptosis. *Pharmacognosy Magazine*, 14(55), S84–S91.
https://doi.org/10.4103/pm.pm_342_17
- Millan-Casarrubias, E. J., García-Tejeda, Y. V., González-De la Rosa, C. H., Ruiz-Mazón, L., Hernández-Rodríguez, Y.

- M., & Cigarroa-Mayorga, O. E. (2025). Molecular Docking and Pharmacological In Silico Evaluation of Camptothecin and Related Ligands as Promising HER2-Targeted Therapies for Breast Cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(3), 193.
<https://doi.org/10.3390/cimb47030193>
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
<https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Muchtaridi, M., Syahidah, H. N., Subarnas, A., Yusuf, M., Bryant, S. D., & Langer, T. (2017). Molecular docking and 3D-pharmacophore modeling to study the interactions of chalcone derivatives with estrogen receptor alpha. *Pharmaceuticals*, 10(4).
<https://doi.org/10.3390/ph10040081>
- Mujtahid, I. F., Razak, R., & Najib, A. (2024). Studi In Silico Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa Tectoquinone Sebagai α -Glukosidase inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*, 2(3), 2024–2215.
<https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mnpj>
- Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2012). Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): Better ligands and decoys for better benchmarking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(14), 6582–6594.
<https://doi.org/10.1021/jm300687e>
- Nath, A., Kumer, A., Zaben, F., & Khan, M. W. (2021). Investigating the binding affinity, molecular dynamics, and ADMET properties of 2,3-dihydrobenzofuran derivatives as an inhibitor of fungi, bacteria, and virus protein. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1).
<https://doi.org/10.1186/s43088-021-00117-8>
- Nickavar, B. (2022). Effect of organosulfur compounds from different garlic preparations on hyperlipidemia: An in-silico approach. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(3), 4048–4061.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC123.40484061>
- Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (Zingiber Officinale) dan (Cymbopogon citratus) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ .

- Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79–4.
<http://tox.charite.de>
- Oktavelia, W., & Kusuma, S. A. F. (2022). Therapy for Dyslipidemia: Plant Inhibitors of HMG-CoA Reductase. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(3), 159.
- Pavlovsky, A., Sarver, R. W., Harris, M. S., & Finzel, B. C. (2008). Thermodynamic and structure guided design of statin hmg-coa reductase inhibitors. In *Worldwide Protein Data Bank* (Vol. 51, Issue 13, pp. 3804–3813).
<https://doi.org/10.2210/pdb3ccw/pdb>
- Pratama, F., Ruswanto, R., Nofianti, T., Pratita, A. T. K., Daruwati, I., Susilo, V. Y., & Holik, H. A. (2024). Radiolabeling and In-Silico Study of ¹³¹I-(4-fluorobenzoyl-3-methylthiourea) as Radiopharmaceuticals for Breast Cancer Theranostics. *Jurnal Kimia Valensi*, 10(1), 27–44.
<https://doi.org/10.15408/jkv.v10i1.34258>
- preADMET. (2023). *PreADMET online web service for ADME and toxicity prediction (version 2.0)*. Bioinformatics and Molecular Design Research Center (BMDRC).
<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*, 23(5), 1038.
<https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Rauf, A., Abu-Izneid, T., Thiruvengadam, M., Imran, M., Olatunde, A., Shariati, M. A., Bawazeer, S., Naz, S., Shirooie, S., Sanches-Silva, A., Farooq, U., & Kazhybayeva, G. (2022). Garlic (*Allium sativum* L.): Its Chemistry, Nutritional Composition, Toxicity, and Anticancer Properties. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(11), 957–972.
<https://doi.org/10.2174/1568026621666211105094939>
- Ruswanto, Rahayuningsih, N., Pratama, F., & Mardiana, U. (2025). Desain dan Studi In Silico Turunan Tiourea Sebagai Kandidat Radiofarmaka ¹³¹I-Thiourea Untuk Kanker Payudara. *Pharmacascript*, 8(1), 133.
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma

- Genetika. *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 6(2), 2337–3520.
- 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.). In *Foods* (Vol. 8, Issue 7). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
- Suciati, L., Lestari, S. R., & Lukiati, B. (2020). Molecular docking studies of geraniin, corilagin, and ellagic acid from rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) peel extract against squalene synthase as potential anti hypercholesterolemia. *AIP Conference Proceedings*, 2231. <https://doi.org/10.1063/5.0002534>
- Syafrizayanti, S., Putri, A., Salim, M., & Kusunda, A. J. (2023). Simulasi Inhibisi Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Bioaktif Mikroalga *Spirulina platensis*. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(2), 223. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.2.73120.223-233>
- Varshney, R., & Budoff, M. J. (2016). Garlic and heart disease. *Journal of Nutrition*, 146(2), 416S–421S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.202333>
- WHO. (2021). *Cardiovascular Diseases (CVDs)*. World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- Wu, Y. R., Li, L., Sun, X. C., Wang, J., Ma, C. Y., Zhang, Y., Qu, H. L., Xu, R. X., & Li, J. J. (2021). Diallyl disulfide improves lipid metabolism by inhibiting PCSK9 expression and increasing LDL uptake via PI3K/Akt-SREBP2 pathway in HepG2 cells. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(1), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.012>
- Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S. S., Prameswari, N., Pribadi, A. P. A., & Aulifa, D. L. (2023). In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 212–224.
- Yusuf, R. N., & Ibrahim. (2019). Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan Kadar Kolesterol Pada Remaja Correlation Of Body Mass Index

(BMI) With Cholesterol Levels In Adolescents. *Jurnal Kesehatan Saintika Mediatory*, 1(2), 50–56.
<https://jurnal.syedzasaintika.ac.id>

Zhai, B., Zhang, C., Sheng, Y., Zhao, C., He, X., Xu, W., Huang, K., & Luo, Y. (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific Reports*, 8(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21421-x>

Zhang, M., Zou, X., Du, Y., Pan, Z., He, F., Sun, Y., & Li, M. (2023). Integrated Transcriptomics and Metabolomics Reveal the Mechanism of Alliin in Improving Hyperlipidemia. *Foods*, 12(18).
<https://doi.org/10.3390/foods12183407>

Zheng, J., Wang, J., Zhang, Y., Xia, J., Guo, H., Hu, H., Shan, P., & Li, T. (2022). The Global Burden of Diseases attributed to high low-density lipoprotein cholesterol from 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 10, 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.891929>