

Studi *In silico* Potensi Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetika Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*. Lamk)

Andri Tilaqza, Merlita Herbani

Corresponding author:

andri.tilaqza@unisma.ac.id

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

DOI

History Article

Received:

Reviewed:

Accepted:

Published:

Keywords:

Molecular Docking, *Guazuma ulmifolia*, Free Energy, Chemical Interaction

Abstract. Hypertension is a disease that is often occurred in every country, including Indonesia. Hypertension is one of the risk factors that lead to cardiovascular disease. *Guazuma ulmifolia* Lamk are one of the plants used empirically as antihypertensive in Indonesia, but research on the antihypertensive potential of its leaves has never been done before.

The purpose of this study was to predict the potential activity and predict the pharmacokinetic of several compounds contained in *Guazuma ulmifolia* leaves.

The *Guazuma ulmifolia* leaves compounds and captopril were docked to the Angiotensin-Converting Enzyme protein (PDB ID: 1O86). Molecular docking tests were performed using PyRx software while the visualization analysis of molecular anchoring results was performed using Biovia Discovery Studio Visualizer software. Prediction of pharmacokinetic and physicochemical properties of the tested compounds was carried out using the pkCSM web page.

Based on the molecular docking test, all compounds in *Guazuma ulmifolia* leaves have lower energy than the captopril. Kaempferitrin (-9.9 k/mol) and beta-sitosterol (-9.2 kcal/mol) had the lowest energy among other test compounds compared to captopril (-5.5 kcal/mol). Quercetin, kaempferol, and beta-caryophyllene were compounds that had similar interactions to the captopril based on the chemical interaction. All compounds had varied pharmacokinetic profiles but still had a fairly good profile.

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang berada di atas batas standart yaitu, tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg (Armstrong, 2014; Dwimawati *et al.*, 2021). Sampai saat ini hipertensi masih menjadi masalah kesehatan global diberbagai negara. Hipertensi merupakan faktor resiko untuk penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung kongestif, stroke, gangguan penglihatan, dan penyakit ginjal (Dwimawati *et al.*, 2021). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan pada tahun 2018 menunjukkan terjadinya peningkatan angka hipertensi dibandingkan tahun 2013. Prevalensi angka kejadian hipertensi tahun 2018 menunjukkan hasil 34,1% sedangkan pada tahun 2013 adalah

25,8% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Dalam pengobatan hipertensi masyarakat Indonesia sering menggunakan tanaman herbal sebagai terapi tambahan. Salah satu tanaman yang digunakan secara empiris untuk tambahan terapi hipertensi pada masyarakat adalah daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* lamk) (Kumar & Gurunani, 2019; Shekawat, 2021).

Jati Belanda atau *Guazuma ulmifolia* merupakan tanaman eksotis Indonesia asal Amerika Selatan yang dikenal sebagai *bastard cedar*, *bay cedar*, *pigeon wood*, *West Indian elm*. Jati Belanda mudah beradaptasi terutama pada iklim tropis yang lembab maupun kering seperti di Amerika Selatan, Indonesia dan India. Tanaman Jati Belanda merupakan tumbuhan

berkayu yang mampu tumbuh hingga 30 meter dengan diameter 30-40 cm. Bijinya dapat dimakan, bunganya kecil dan banyak (Orwa et al, 2009; Shekawat, 2021). Daun jati belanda mengandung senyawa kimia seperti kaempferol, kaempferitrin, beta sitosterol, beta caryophyllene, caffein, dan quercetin (Shekawat, 2021).

Penggunaan daun jati belanda secara empiris dimasyarakat perlu dibuktikan khasiat dan keamanannya dengan penelitian pra klinik dan klinik. Langkah awal dalam penelitian kandidat obat baru yang banyak dilakukan saat ini adalah pengujian interaksi secara *in silico* dan prediksi farmakokinetik (Pinzi & Rastelli, 2019). Pengujian *in silico* diawali dengan penambatan molekul yaitu memprediksi konformasi dan orientasi senyawa uji pada situs pengikatan pada reseptor target menggunakan piranti lunak untuk memprediksi aktivitasnya (Pinzi & Rastelli, 2019; Mishra & Dahima, 2019). Metode *in silico* memiliki banyak keuntungan antara lain lebih ekonomis, efisiensi waktu, dan mudah dalam pengerjaannya. Hasil pengujian secara *in silico* sebaiknya dilanjutkan dengan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* (Damayanti et al., 2021).

Pengujian prediksi farmakokinetika menggunakan laman web pkCSM (*Predicting Small Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties*). pkCSM menyediakan prediksi farmakokinetik suatu senyawa yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi untuk pengembangan obat (Pires et al., 2015). Pengujian efek anti hipertensi dari jati belanda pernah dilakukan yakni pada bagian kulit batang secara *in vivo* pada hewan coba. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kulit batang jati belanda memiliki efek anti hipertensi (Magos et al., 2008). Namun pengujian efek anti hipertensi dari bagian daun jati belanda belum pernah dilakukan sehingga dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk memprediksi aktivitas dan prediksi farmakokinetika senyawa yang terkandung dalam daun jati belanda sebagai anti hipertensi secara *in silico* dan prediksi profil farmakokinetikanya.

METODE

Senyawa uji yang digunakan untuk sebagai *ligand* pada penelitian ini diperoleh dari data penelitian ilmiah mengenai daun jati belanda (Shekawat, 2021). senyawa pembanding yang digunakan adalah captopril. Data struktur 3 Dimensi senyawa uji dan senyawa pembanding didapatkan dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur 3 Dimensi protein target *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) (Kode PDB 1O86) diperoleh dari website <http://www.rcsb.org/>.

Preparasi protein target dan senyawa uji serta senyawa pembanding dilakukan dengan menggunakan software *Biovia Discovery Studio Visualizer* v21.1.0.20298. Protein target dihilangkan molekul air dan ligand alami yang masih menempel agar tidak mengganggu proses docking dan disimpan dalam format *pdb*. Sedangkan untuk senyawa uji dan senyawa pembanding yang diunduh dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dikonversi dari format *sdf* menjadi format *pdb*.

Validasi metode *in silico* dilakukan dengan menggunakan PyRx dan *Biovia Discovery Studio Visualizer* v21.1.0.20298 dengan men-docking-kan kembali (*redocking*) *native ligand* pada protein ACE yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya. Parameter validasi metode *in silico* adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) $\leq 3,0 \text{ \AA}$ (Jain & Nicholls, 2008).

Selanjutnya senyawa quercetin, kaempferitrin, beta sitosterol, caffein, kaempferol, beta caryophyllene dan captopril di tambatkan pada protein ACE menggunakan software PyRx. Hasil dari penambatan molekul didapatkan energi ikatan (ΔG) yang menunjukkan kekuatan ikatan antara ligand dengan protein target. Semakin kecil nilai energi ikatan, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil. Visualisasi hasil penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan software *Biovia Discovery Studio Visualizer* untuk menentukan ikatan hidrogen dan residu asam amino.

Prediksi parameter fisikokimia dan farmakokinetika senyawa uji dilakukan dengan menggunakan website <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>. Data yang diperoleh berupa ukuran molekul, jumlah akseptor ikatan hidro-

gen, jumlah donor ikatan hidrogen, Log P, prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. konformasi *canonical smile* ligand didapatkan dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil validasi metode *in silico* dengan *redocking native ligand* protein target ACE dengan protein target ACE yang sudah dipreparasi didapatkan nilai RMSD 0,0 Å. Nilai RMSD menunjukkan jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* dengan protein setelah *didocking*-kan terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya (Nauli, 2014). Nilai RMSD ini menunjukkan bahwa metode molekular *docking* yang digunakan sudah valid karena memiliki nilai RMSD dibawah 3 Å (Jain & Nicholls, 2008). Visualisasi interaksi *native ligand* dengan protein setelah *didocking*-kan terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Hasil Validasi Sisi Ikatan

Hasil pengujian penambatan molekul senyawa uji yang terkandung dalam daun jati belanda dengan protein target ACE menunjukkan bahwa semua senyawa uji tersebut memiliki afinitas terhadap reseptor ACE. Hal ini ditunjukkan dengan nilai energi ikatan (ΔG) senyawa kaempferittrin, beta sitosterol, quercetin, kaempferol, beta caryophyllene, caffeine lebih kecil dari pada energi ikatan senyawa pembanding yakni captopril (-5,5 kkal/mol) seperti yang tertera pada Tabel 1. Senyawa kaempferittrin (-9,9 kkal/mol) dan beta sitosterol (-9,2 kkal/mol) merupakan senyawa uji yang memiliki energi ikatan yang paling rendah. Semakin rendah nilai energi ikatan maka semakin stabil senyawa tersebut untuk dapat berikatan dengan suatu reseptor (Pebriana *et al.*, 2008). Perbedaan energi

ikatan diantara ligand dikarenakan terdapat perbedaan pengikatan ligand terhadap asam amino pada protein reseptor sehingga konformasi tersebut dapat mempengaruhi stabilitas keadaan geometri molekul (Arwansyah *et al.*, 2014).

Tabel 1 Energi Ikatan Hasil Penambatan Molekul

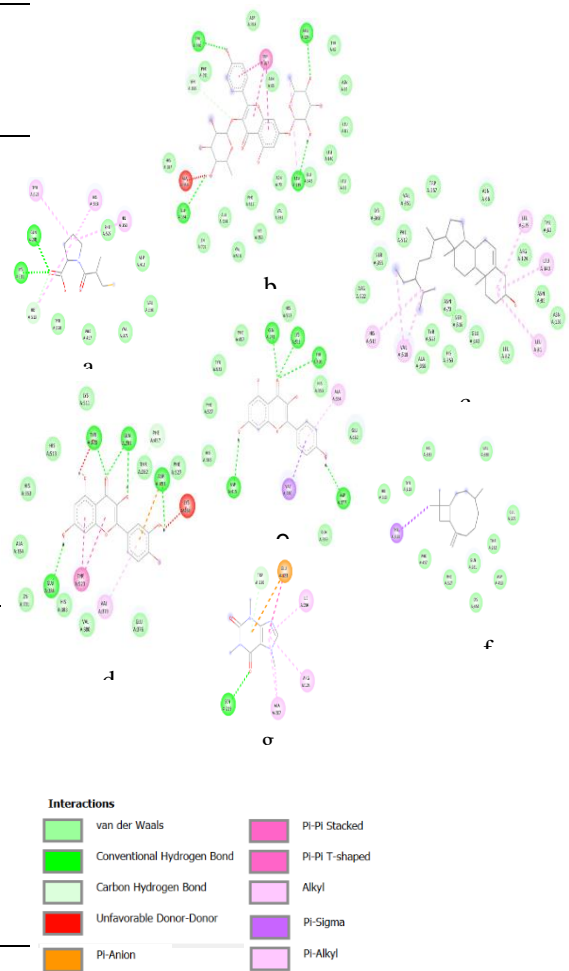
No	Protein Target	Ligand	CID	Energi ikatan (Kkal/mol)
1		Captopril	44093	-5,5
2	Angiotensin Converting Enzyme (ID 1086)	Caffeine	2519	-6,0
3		Beta caryophyllene	222284	-7,4
4		Kaempferol	5280863	-8,1
5		Quercetin	5280343	-8,3
6		Beta sitosterol	5281515	-9,2
7		Kaempferittrin	5486199	-9,9

Parameter lain yang perlu dianalisa adalah interaksi kimia antara senyawa uji dan protein target untuk mengetahui senyawa uji yang mempunyai kemampuan inhibisi yang paling baik (Damayanti *et al.*, 2021). Pengamatan interaksi kimia antara senyawa uji dan protein target ACE menggunakan software *Biovia Discovery Studio Visualizer*. Hasil analisa interaksi kimia antara senyawa uji, senyawa pembanding dan protein target dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 2.

Tabel 2 Interaksi Senyawa Uji Terhadap Protein ACE

Senyawa	Ikatan Hidrogen konvensional	Ikatan karbon hidrogen	Interaksi hidrofobik			Interaksi van der waals	Interaksi elektrostatik
			Pi-sigma	Pi-alkil/alkil	Pi-pi		
Captopril	281GLN 511LYS	513HIS	Pi-alkil/alkil	353HIS	379VAL		
			Pi-pi	383HIS	380VAL		
				523TYR	415ASP		
					457PHE		
					520TYR		
					527PHE		
Kaempferittrin	124ARG 139LEU 360TYR 384GLU	355SER	Pi-pi	357TRP	62TYR		
					66ASN		
					70ASN		
					81LEU		
					82LEU		
					85ASN		
					140LEU		
					143GLU		
					351VAL		
					353HIS		
		354ALA					
		358ASP					

			387HIS
			391PHE
			512PHE
			518VAL
Beta sitosterol	81LEU	62TYR	
	139LEU	66ASN	
	140LEU	70ASN	
	513HIS	82LEU	
	518VAL	85ASN	
		124ARG	
		136ASN	
		143GLU	
		351VAL	
		353HIS	
		355SER	
		356ALA	
		357TRP	
		368LYS	
		512PHE	
		516SER	
		522ARG	
		523TYR	
Quercetin	281GLN	457PHE	379VAL 523TYR
	384GLU		281GLN
	453ASP		282THR
	520TYR		353HIS
			354ALA
			376GLU
			380VAL
			383HIS
			384GLU
			453ASP
			454LYS
			513HIS
			520TYR
			527PHE
Kaempferol	281GLN	380VAL 354ALA	162GLU
	377ASP	L	281GLN
	415ASP		353HIS
	511LYS		369GLN
	520TYR		377ASP
			383HIS
			415ASP
			511LYS
			513HIS
			520TYR
			523TYR
			527PHE
Beta caryophyllene	523TYR	R	376GLU
			281GLN
			282THR
			380VAL
			383HIS
			453ASP
			454LYS
			457PHE
			513HIS
			520TYR
			527PHE
Caffeine	219SER	204ILE	123GLU 123GLU 123
		207ALA	124ARG
			220TRP



Gambar 2 Interaksi Senyawa Pembanding Captopril (a), Kaempferitrin (b), Beta Sitosterol (c), Quercetin (d), Kaempferol (e), Beta Caryophyllene (f), Caffein (g).

Interaksi kimia yang terjadi antara senyawa uji dan protein target antara lain ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik dan interaksi lainnya. Ikatan hidrogen dapat berupa ikatan hidrogen konvensional, ikatan karbon hidrogen, dan ikatan pi-donor. Interaksi hidrofobik dapat berupa pi-sigma, pi-alkil, alkil, pi-pi T-shaped, dan pi-pi stacked. Interaksi elektrostatik dapat berupa jembatan garam, pi-kation, dan pi-anion, sedangkan interaksi lainnya yaitu interaksi halogen dan pi-lone pair (Damayanti *et al.*, 2021). Selain ikatan hidrogen, Interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik juga memiliki peran dalam mempengaruhi stabilitas ligand terhadap reseptor. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang

bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein (Lins & Brasseur, 1995).

Pada tabel 2 dan gambar 2 dapat dilihat senyawa pembanding captopril memiliki 2 ikatan hidrogen (281GLN, 511LYS), 6 ikatan van der waals (379VAL, 380VAL, 415ASP, 527PHE, 457PHE, 513HIS, 520TYR) dan 3 interaksi hidrofobik (353HIS, 383HIS, 523TYR). Senyawa uji yang memiliki interaksi yang mirip dengan senyawa pembanding captopril adalah quercetin, kaempferol dan beta caryophyllene. Quercetin memiliki 1 ikatan hidrogen (281GLN) dan 3 ikatan van der waals (380VAL, 520TYR, 527PHE) yang terikat pada residu asam amino yang sama dengan captopril. Sedangkan kaempferol memiliki 1 ikatan hidrogen (281GLN) dan 3 ikatan van der waals (415ASP, 520TYR, 527PHE) dan beta caryophyllene memiliki 4 ikatan van der waals (380VAL, 457PHE, 520TYR, 527PHE) yang terikat pada residu asam amino yang sama dengan captopril.

Interaksi kimia yang sama pada senyawa uji quercetin, kaempferol dan beta caryophyllene dan senyawa pembanding captopril menunjukkan bahwa interaksi senyawa-senyawa tersebut berada di situs yang sama pada protein target ACE dengan kekuatan interaksi yang serupa. Dari hasil tersebut dapat diprediksi bahwa senyawa uji *quercetin*, kaempferol dan beta *caryophyllene* memiliki aktivitas inhibisi terhadap protein ACE menyerupai senyawa pembanding captopril. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan senyawa aktif pada daun jati belanda memiliki potensi sebagai anti hipertensi karena memiliki afinitas dan interaksi kimia yang tinggi terhadap protein reseptor ACE.

Penentuan farmakokinetika suatu kandidat obat diperlukan karena akan mempengaruhi efektivitas dan efek samping yang ditimbulkan (Mishra & Dahima, 2019). Untuk memprediksi farmakokinetika suatu senyawa obat dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak yakni web pkCSM. Web pkCSM merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia, absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi serta toksisitas suatu senyawa (Pires *et al.*, 2015). Dari data sifat fisikokimia pada laman web pkCSM dapat diketahui apakah suatu senyawa memenuhi kriteria Lipinski.

Hasil Analisa kandungan senyawa kimia dalam daun jati belanda menunjukkan bahwa semua senyawa memenuhi kriteria Lipinski adalah Beta caryophyllene, quercetin dan caffein seperti yang tertera pada Tabel 3. Suatu senyawa dikatakan memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi suatu kandidat obat per oral jika memenuhi kriteria Lipinski. Kriteria Lipinski menentukan kemampuan absorpsi dan permeabilitas suatu senyawa. Kriteria Lipinski antara lain berat molekul kurang dari 500 g/mol atau Dalton, donor ikatan Hidrogen kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, dan nilai Log P kurang dari 5 (Lipinski *et al.*, 2012).

Tabel 3 Kriteria Lipinski Senyawa Uji

	Berat molekul (dalton)	Jumlah akseptor ikatan hidrogen	Jumlah donor ikatan hidrogen	Log P
Quercetin	302.24	7	5	1.98
Caffein	194.19	6	0	-
Beta caryophyllene	204.36	0	0	4.72
Beta sitosterol	414.72	1	1	8.02
Kaempferol	286.24	6	4	2.28
Kaempfeitrin	578.52	14	8	-
				0.72

Senyawa yang memiliki berat molekul lebih dari 500 g/mol atau Dalton memiliki permeabilitas yang rendah pada saluran intestinal dan sawar darah otak. Nilai log P mempengaruhi kemampuan suatu senyawa dalam menembus membrane plasma, proses distribusi dan afinitas terhadap protein plasma sehingga nilai Log p dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa obat. Penyebab paling sering dari rendahnya bioavailabilitas obat rute per oral adalah dan permeabilitas yang rendah. Nilai Log P yang optimal untuk suatu kandidat obat adalah dibawah 5 (Lipinski *et al.*, 2012; Czyski, 2019). Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen juga mempengaruhi permeabilitas suatu senyawa dalam menembus membran plasma. Terlalu banyak gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen akan menghambat permeabilitas melintasi membran plasma sehingga akan mempengaruhi proses absorpsinya. Donor ikatan Hidrogen yang sesuai adalah kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang

dari 10. (Lipinski *et al.*, 2012).

Hasil analisa prediksi profil farmakokinetika senyawa yang terkandung dalam daun jati belanda dapat dilihat pada Tabel 4. Senyawa yang memiliki profil absorpsi pada saluran intestinal yang baik adalah caffein (99,272%), beta caryophyllene (94.845%) dan beta sitosterol (94.464%). Sedangkan quercetin (77.207%), kaempferol (74.29%) dan kaempferitrin (35.385%) memiliki profil absorpsi intestinal yang cukup baik. Absorpsi pada intestinal dikatakan baik jika memiliki prosentase diatas 80% dan dikatakan kurang baik jika prosentase-nya dibawah 30% (Pires *et al.*, 2015).

Table 4 Prediksi Farmakokinetika Senyawa Uji

Senyawa aktif	Absorpsi pada intestinal	Distribusi		Metabolisme		Ekskresi Total Clearance
		VDss	Permeabilitas terhadap SSP	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	
Quercetin	77.207	1.559	-3.065	No	No	0.407
Caffein	99.272	0.595	-2.977	No	No	0.193
Beta caryophyllene	94.845	0.652	-2.172	No	No	1.088
Beta sitosterol	94.464	0.193	-1.705	No	No	0.628
Kaempferol	74.29	1.274	-2.228	No	No	0.477
Kaempferitrin	35.385	1.487	-1.823	No	No	-0.102

Parameter distribusi yang dianalisa adalah volume distribusi (VDss) dan kemampuan permeabilitas pada sistem syaraf pusat (SSP). Senyawa yang memiliki VDss tinggi adalah quercetin, beta caryophyllene, kaempferol dan kaempferitrin. Beta sitosterol memiliki VDss sedang dan caffein memiliki VDss yang rendah. VDss adalah volume yang diperlukan oleh dosis obat untuk dapat didistribusikan secara homogen dan seimbang pada plasma darah. Semakin tinggi VDss, semakin banyak obat yang didistribusikan di jaringan dari pada di plasma. Berdasarkan prediksi pkCSM, VDss dikatakan rendah jika memiliki nilai $< -0,15 \text{ Log L/kg}$ dan dikatakan tinggi jika nilai VDss $> 0,45 \text{ Log L/kg}$ (Pires *et al.*, 2015).

Senyawa yang memiliki permeabilitas tinggi pada sistem syaraf pusat adalah beta sitosterol dan kaempferitrin. Senyawa caffein, beta sitosterol dan kaempferol memiliki permeabilitas yang sedang, namun quercetin tidak bisa menembus sistem syaraf pusat. Permeabilitas pada sistem syaraf pusat merupakan kemampuan obat untuk dapat menembus sistem syaraf pusat. Jika senyawa memiliki nilai log PS > -2 maka senyawa tersebut dapat menembus sistem syaraf pusat, sedangkan senyawa dengan log PS < -3 diprediksi tidak akan menembus sistem syaraf pusat (Pires *et al.*, 2015).

Parameter metabolisme yang dianalisa adalah ada tidaknya penghambatan pada sitokrom P450. Sitokrom P450 merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam memetabolisme banyak senyawa obat. Penghambatan terhadap enzim sitokrom P450 dapat mengubah farmakokinetik suatu obat, sehingga diperlukan evaluasi apakah suatu senyawa mempengaruhi dapat sitokrom P450. Dua isoform utama dari sitokrom P450 yang bertanggung jawab dalam metabolisme obat adalah CYP2D6 dan CYP3A4. Semua senyawa pada daun jati belanda tidak mempengaruhi dua isoform CYP2D6 dan CYP3A4. Sedangkan parameter ekskresi yang diamati adalah konstanta CLtot (klirens total) (Log ml/min/kg). Dari Table 4 dapat diketahui bahwa beta caryophyllene memiliki CLtot paling tinggi sedangkan kaempferitrin memiliki CLtot paling rendah. CLtot merupakan kombinasi klirens hepatic dan klirens ginjal. Semakin tinggi nilai CLtot suatu senyawa, maka semakin cepat proses ekskresi senyawa tersebut (Pires *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Hasil pengujian penambatan molekul senyawa yang terkandung dalam daun jati belanda menunjukkan bahwa kaempferitrin dan beta sitosterol memiliki energi ikatan yang paling rendah diantara senyawa uji lain dibandingkan senyawa pembanding captopril. Berdasarkan interaksi kimia antara senyawa uji dan senyawa pembanding, senyawa quercetin, kaempferol dan beta caryophyllene merupakan senyawa uji yang memiliki interaksi yang menyerupai senyawa pem-

banding. Semua senyawa memiliki profil farmakokinetika yang beragam namun masih memiliki profil yang baik. Beta caryophyllene merupakan senyawa uji yang memiliki profil farmakokinetika paling baik diantara senyawa uji lainnya

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Hibah Penelitian UNISMA (Hi-MA) Universitas Islam Malang yang telah mendukung pendanaan dan pelaksanaan penelitian ini

DAFTAR RUJUKAN

- Armstrong, C. 2014. JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *American family physician*, 90(7), 503-504. www.aafp.org/afp/2014/1001/p503.html
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11-19. <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/cbj/article/view/17857>
- Czyrski, A. 2019. Determination of the lipophilicity of ibuprofen, naproxen, ketoprofen, and flurbiprofen with thin-layer chromatography. *Journal of Chemistry*, 2019. www.hindawi.com/journals/jchem/2019/3407091/
- Damayanti, S., Khonsa, K., & Amelia, T. 2021. Antiviral activity and toxicity prediction of compounds contained in figs (*Ficus carica* L.) by in silico method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 21-33. <http://journal.unpad.ac.id/ijpst/article/view/29868>.
- Dwimawati, Eny., Sari, F.D.N., Sinuraya, E., Purwaningsih. 2021. Prevalence and Determinants of Hypertension in Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 15(4) : 1065 - 1070. <https://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/16846>.
- Jain, A. N., & Nicholls, A. 2008. Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 22(3), 133-139. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10822-008-9196-5>
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. *Badan Pengembangan dan Penelitian Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-risikesdas-2018/>
- Kumar, N. S., & Gurunani, S. G. 2019. *Guazuma ulmifolia* LAM: A review for future View. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 7, 205-210. www.plantsjournal.com/archives/?year=2019&vol=7&issue=2&part=C&ArticleId=975
- Lins, L., & Brasseur, R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. *The FASEB journal*, 9(7), 535-540. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.9.7.7737462>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- Magos, G. A., Mateos, J. C., Páez, E., Fernández, G., Lobato, C., Márquez, C., & Enríquez, R. G. 2008. Hypotensive and vasorelaxant effects of the procyanidin fraction from *Guazuma ulmifolia* bark in normotensive and hypertensive rats. *Journal of ethnopharmacology*, 117(1), 58-68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18314282/>
- Mishra, S., & Dahima, R. 2019. In vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using SWISS ADME predictor. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2-s), 366-369. <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2710>
- Nauli, T. 2014. Penentuan sisi aktif selulase *aspergillus niger* dengan docking ligan. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia (Indonesian Journal of Applied Chemistry)*, 16(2), 94-100. <http://kimia.lipi.go.id/>

- InaJAC/index.php/InaJAC/article/view/14
- Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R., & Simons, A. 2009. Agroforestry Database: a tree reference and selection guide. Version 4. *Agroforestry Database: a tree reference and selection guide. Version 4*.
- Pebriana, R. B., Romadhon, A. F., Yunianto, A., Rokhman, M. R., Fitriyah, N. Q., Jenie, R. I., & Meiyanto, E. 2012. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesteron: studi interaksinya sebagai selective progesterone receptor modulators (SPRMs). <https://publikasiilmiah.ums.ac.id/xmlui/handle/11617/970>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. 2019. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20 (18), 4331. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4331>
- 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://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Shekawat, N. 2021. *Guazuma ulmifolia*: A Review on its Traditional uses, Phytochemistry and Pharmacology. *Med Aromat Plants (Los Angeles)*, 10:3 (374), 1-4. <https://www.longdom.org/open-access/emguazuma-ulmifoliaem-a-review-on-its-traditional-uses-phytochemistry-and-pharmacology-63955.html>