

**POTENSI SENYAWA AKTIF BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) TERHADAP PROTEIN GHSR-1a
DAN *PROGESTERONE RECEPTOR* SEBAGAI EFEK
APPETITE STIMULANT : STUDI IN SILICO**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

GHINA NUR AZIZAH

22001101038

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

RINGKASAN

Ghina Nur Azizah, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2025.
Potensi Senyawa Aktif Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) Terhadap Protein GHSR-1a dan *Progesterone Receptor* Sebagai Efek *Appetite Stimulant* : Studi *In Silico*.

Pembimbing 1: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed., Pembimbing 2: dr. Rangga Pragasta SS, Sp.Dan.

Pendahuluan : *Anorexia nervosa* merupakan salah satu gangguan makan yang dapat membahayakan pada masa remaja. Terapi *anorexia nervosa* saat ini belum mendapatkan hasil yang signifikan karena modulasi nafsu makan pada penderita sangat tergantung pada kondisi psikiatri sehingga diperlukan adanya suplementasi untuk meningkatkan nafsu makan. Biji klabet memiliki senyawa aktif yang diprediksi memiliki potensi sebagai *Appetite Stimulant*. Namun, penelitian senyawa biji klabet melalui protein GHSR-a dan *Progesterone Receptor* belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa aktif biji klabet terhadap protein GHSR-1a dan *Progesterone Receptor* sebagai *Appetite Stimulant*.

Metode : Penelitian *In Silico* dengan penambatan molekul dilakukan untuk melihat nilai ΔG dan presentase persamaan residu asam amino GHSR-1a (Kode: 7NA8) dan *Progesterone Receptor* (Kode: 1E3K) terhadap kontrol ibutamoren dan metribolone serta senyawa aktif biji klabet. Prediksi fisikokimia dan ADMET senyawa aktif menggunakan website pkCSM. Penelitian ini menggunakan analisa deskriptif terhadap kontrol.

Hasil: Vitexin (ΔG -9,1 kkal/mol; asam amino 58,3%), Quercitrin (ΔG -8,9 kkal/mol; asam amino 62,5%), dan Campesterol (ΔG -8,6 kkal/mol; asam amino 66,7%) memiliki afinitas paling tinggi melalui GHSR-1a. Sementara itu, caryophyllene (ΔG -7,8 kkal/mol; asam amino 68,4%), genistein (ΔG -6,7 kkal/mol; asam amino 78,9%), dan gentianine (ΔG -6,2 kkal/mol; asam amino 73,3%) memiliki afinitas paling tinggi melalui *Progesterone Receptor*. Hasil prediksi fisikokimia yang memenuhi aturan lipinski dan farmakokinetik luteolin dan caryophyllene memiliki nilai absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) paling baik dan tidak bersifat hepatotoksik.

Kesimpulan : Senyawa aktif yang memiliki karakteristik farmakokinetik dan fisikokimia paling baik serta memiliki potensi paling tinggi melalui GHSR-1a yaitu vitexin dan quercitrin. Sementara itu, caryophyllene dan genistein memiliki potensi paling tinggi melalui *Progesterone Receptor*.

Kata Kunci : *Appetite Stimulant*; *Trigonella foenum-graecum*; GHSR-1a; *Progesterone Receptor*; *In Silico*

SUMMARY

Ghina Nur Azizah, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, January 2025. Potential Active Compounds Of Biji klabet (*Trigonella Foenum-Recum*) On Ghsr-1a Protein Dan *Progesterone Receptor* As *Appetite Stimulant* Effect : *In Silico* Study.

Supervisor 1: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed., Supervisor 2: dr. Rangga Pragasta SS, Sp.Dan.

Background : Anorexia nervosa is an eating disorder that can be harmful in adolescence. Current anorexia nervosa therapy has not yet obtained significant results because appetite modulation in patients is highly dependent on psychiatric conditions so that supplementation is needed to increase appetite. Biji klabet seeds have active compounds that are predicted to have potential as *Appetite Stimulants*. However, research on the compound through GHSR-1a dan *Progesterone Receptor* proteins is not yet known. This study aims to determine the affinity of active compounds of biji klabet seeds to GHSR-1a dan *Progesterone Receptor* proteins as *Appetite Stimulant*.

Methods : *In Silico* research with *molecular docking* was carried out to see the ΔG value dan percentage similarity of amino acid residues of GHSR-1a (Code: 7NA8) dan *Progesterone Receptor* (Code: 1E3K) to ibutamoren dan metribolone controls dan the active compound of biji klabet seeds. Physicochemical dan ADMET prediction of active compounds using the pkCSM website. This study used descriptive analysis of the control.

Results : Vitexin (ΔG -9.1 kcal/mol; amino acids 58.3%), Quercitrin (ΔG -8.9 kcal/mol; amino acids 62.5%), dan Campesterol (ΔG -8.6 kcal/mol; amino acids 66.7%) had the highest affinity through GHSR-1a. Meanwhile, caryophyllene (ΔG -7.8 kcal/mol; amino acids 68.4%), genistein (ΔG -6.7 kcal/mol; amino acids 78.9%), dan gentianine (ΔG -6.2 kcal/mol; amino acids 73.3%) had the highest affinity through *Progesterone Receptor*. Physicochemical prediction results that fulfill Lipinski's rule dan pharmacokinetics of luteolin dan caryophyllene have the best absorption, distribution, metabolism, dan excretion (ADME) values dan are not hepatotoxic.

Conclusion : The active compounds that have the best pharmacokinetic dan physicochemical characteristics as well as the highest potency through GHSR-1a are vitexin dan quercitrin. Meanwhile, caryophyllene dan genistein have the highest potency through *Progesterone Receptor*.

Keywords : *Appetite Stimulant; Trigonella foenum-graecum; GHSR-1a; Progesterone Receptor; In Silico*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penelitian di Jakarta, Indonesia, menunjukkan prevalensi gangguan makan pada remaja sebesar 37,3%, 27% diantaranya mengalami bulimia nervosa, dan 11,6% dari mereka mengalami *anorexia nervosa*. Data *Institute for Health Metrics dan Evaluation* (IHME), jumlah individu yang terkena gangguan makan di Jawa Timur mencapai 41.605 kasus (Puspita *et al.*, 2024). Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya gangguan makan pada remaja, antara lain faktor sosio-kultural, faktor psikologis, faktor keluarga, dan faktor biologis (Azizah *et al.*, 2023). Setiap tipe perilaku makan yang menyimpang dapat memberikan dampak yang cukup serius, seperti kemunduran sistem imunitas karena kekurangan gizi, gangguan lambung, penyakit jantung koroner (PJK), kerusakan hati, resiko ketergantungan terhadap alkohol, obat-obatan, depresi bahkan bunuh diri, dan yang terburuk adalah kematian (Melani *et al.*, 2021).

Salah satu gangguan makan yang paling berbahaya adalah *anorexia nervosa*. *Anorexia nervosa* merupakan salah satu gangguan makan yang disebabkan oleh perubahan fungsi dan struktur otak. Studi menunjukkan bahwa gangguan ini berhubungan dengan defisiensi neurotransmitter dopamin, yang berperan dalam regulasi perilaku makan dan penghargaan, serta serotonin, yang berfungsi dalam pengendalian impuls dan kecemasan. Selain itu, aktivasi yang tidak normal pada sistem kortikolimbik, yang mengatur nafsu makan dan rasa takut, serta penurunan aktivitas pada sirkuit frontostriatal, yang mengendalikan kebiasaan, semakin memperburuk kondisi penderita *anorexia* (Mitchell, 1986). Pada pasien *anorexia*,

tubuh kekurangan makromolekul dan nutrisi penting dalam jumlah yang cukup dan memasuki kondisi kelaparan. Ketika berat badan turun di bawah 60% dari berat badan normal yang direkomendasikan, semua sistem tubuh akan terpengaruh (Cooper *et al.*, 2018). Studi genetika menunjukkan bahwa sistem neurotransmitter yang mengatur rasa lapar, kenyang, dan pilihan makan tidak berfungsi pada individu dengan bulimia nervosa. Selain itu komorbiditas bulimia nervosa yang sering terjadi dengan gangguan depresi mayor dan obsesif-kompulsif, kondisi di mana beberapa perubahan fungsi biokimia otak telah dibuktikan (Brambilla, 2001). Penurunan nafsu makan merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap permasalahan gangguan makan pada remaja. Nafsu makan yang menurun, jika dibiarkan dapat mengganggu kondisi kesehatan tubuh dan dapat memperparah keadaan saat sakit. Hal ini dapat mengakibatkan menurunnya asupan nutrisi untuk pembentukan daya tahan tubuh (Widayati *et al.*, 2021).

Beberapa obat telah dikembangkan untuk mengatasi penurunan nafsu makan yang sering terjadi pada penderita gangguan makan, seperti ibutamoren dan metribolone. Ibutamoren bekerja dengan meningkatkan produksi *growth hormone*, sedangkan metribolone merupakan senyawa anabolik androgenik yang dapat memengaruhi metabolisme tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa *Growth Hormone Receptor-1a* dan *Progesterone Receptor* memiliki peran penting dalam meregulasi nafsu makan. Hormon *Growth hormone secretagogue receptor-1a* (GHSR-1a) adalah serumpun reseptor berpasangan protein G (GPCR) untuk hormon peptida *Ghrelin*. GHSR-1a adalah target terapi yang menjanjikan untuk berbagai kondisi berbasis metabolik, terkait usia, dan sistem saraf pusat (SSP)

(Gross *et al.*, 2022). Fungsi reseptor *Ghrelin* meliputi efek pada sekresi *Growth Hormone* (GH), pengaturan nafsu makan, pengeluaran energi, adipositas, pelepasan insulin, dan pengosongan lambung (Price *et al.*, 2022). *Progesterone* mengatur berbagai fungsi dalam tubuh yang tidak hanya terkait dengan reproduksi atau ovulasi. Beberapa data menunjukkan bahwa progesteron dapat memengaruhi metabolisme karbohidrat dan lipid, pertumbuhan organisme, komposisi tubuh, dan asupan makanan. Telah diketahui bahwa pada masa kehamilan (ketika konsentrasi progesteron dalam darah tinggi), proses regulasi yang paling penting adalah peningkatan nafsu makan dan asupan makanan (Stelmańska dan Sucajtyś-Szulc, 2014).

Namun, meskipun ibutamoren dan metribolone memiliki potensi dalam meningkatkan nafsu makan, penggunaannya tidak dianjurkan karena efek samping yang dapat ditimbulkan. Beberapa efek samping yang dilaporkan mencakup peningkatan sementara kadar kortisol dan prolaktin, nyeri muskuloskeletal, serta retensi cairan (Sigalos dan Pastuszak, 2018). Oleh karena itu, diperlukan pencarian tanaman herbal sebagai alternatif penggunaan obat tersebut. Salah satu tanaman herbal yang berpotensi menjadi alternatif dalam meningkatkan nafsu makan adalah biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*). Secara tradisional biji klabet di Indonesia dikatakan mampu mengobati *arthritis*, asma, bronkitis, masalah kulit, sakit tenggorokan, masalah ginjal, diare, *influenza*, TBC, *laryngitis*, meningkatkan kemampuan pencernaan, menurunkan demam, konstipasi, *pneumonia*, regulasi gula darah, mengurangi rasa sakit menstruasi, sakit tenggorokan, dan menambah berat badan (Pertiwi *et al.*, 2018). Potensi biji klabet dalam meningkatkan nafsu

makan didukung oleh kandungan senyawa aktifnya, seperti alkaloid trigonellin, kolin, trimetilamina, neurin, dan betaine. Beberapa senyawa ini, terutama trimetilamina, neurin, dan betaine, diketahui dapat memengaruhi sistem saraf yang mengatur rasa lapar dan kenyang (Rehman dan Ghauri, 2018). Meskipun klaim tradisional mengenai manfaat biji klabet sudah banyak dikenal, penelitian ilmiah mengenai mekanisme pastinya dalam meningkatkan nafsu makan masih sangat terbatas.

Untuk mengatasi keterbatasan ini, para peneliti dapat menggunakan metode *In Silico* sebagai langkah awal dalam eksplorasi efek biji klabet terhadap nafsu makan. Metode *In Silico* merupakan pendekatan komputasional dalam penelitian obat baru (*drug discovery*) yang memiliki beberapa keuntungan. Metode ini lebih murah, tidak memerlukan bahan kimia, serta membutuhkan waktu penelitian yang lebih singkat dibandingkan metode konvensional. Selain itu metode *In Silico* juga berpotensi dalam mengurangi penggunaan hewan coba, dan dapat diaplikasikan untuk memprediksi toksisitas dari suatu senyawa (Susanti *et al.*, 2017). Oleh karena itu, penelitian *In Silico* mengenai biji klabet dapat menjadi langkah awal yang penting untuk memahami potensinya sebagai terapi alternatif bagi penderita gangguan makan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*) terhadap protein *Growth Hormone Receptor-1a* ?

2. Bagaimana afinitas senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*) terhadap protein *Progesterone Receptor* ?
3. Bagaimana prediksi fisikokimia pada senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*)?
4. Bagaimana prediksi ADMET pada senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*)?

1.3 Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

1. Mengetahui adanya afinitas senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*) terhadap protein *Growth Hormone Receptor-1a*
2. Mengetahui adanya afinitas senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*) terhadap protein *Progesterone Receptor*
3. Membuktikan prediksi fisikokimia pada senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*)
4. Membuktikan prediksi ADMET pada senyawa aktif biji Klabet (*Tigonella foenum-gracum*)

1.3.2. Tujuan Khusus

Memprediksi mekanisme senyawa aktif Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) sebagai *Appetite Stimulant* melalui protein *Growth hormone receptor-1a* (GHSR-1a) dan *Progesterone Receptor* sebagai *orexygenic*.

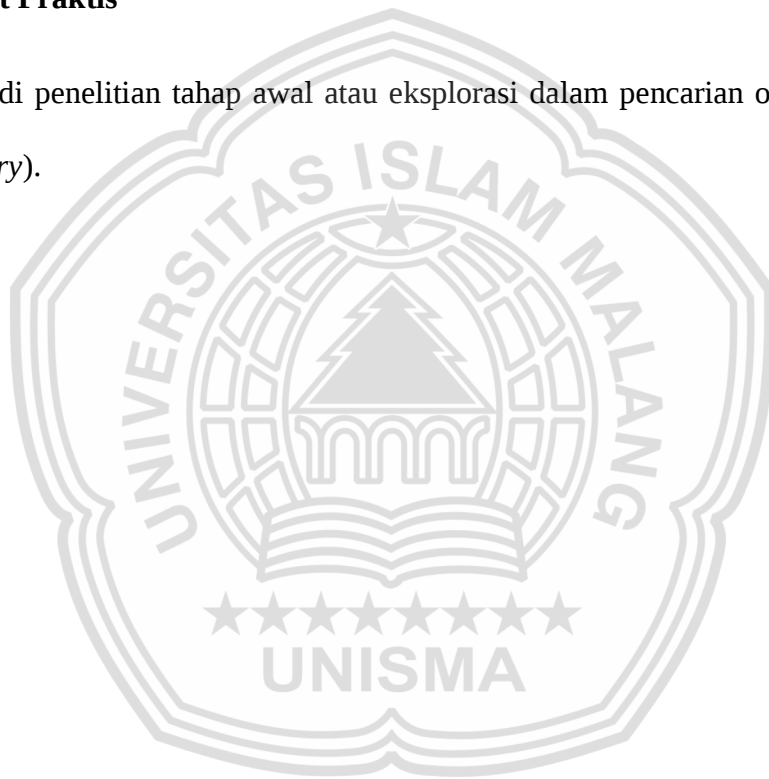
1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan Idanasan ilmiah mengenai mekanisme *Appetite Stimulant* (*orexygenic*) dari penggunaan tanaman herbal Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*).

1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi penelitian tahap awal atau eksplorasi dalam pencarian obat baru (*drug discovery*).



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian dan Analisa data penelitian didapatkan disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil *molecular docking*, beberapa senyawa aktif dari biji Klabet seperti vitexin dan quercitrin menunjukkan afinitas terhadap protein Growth Hormone Receptor-1a dengan nilai energi ikatan bebas berturut-turut sebesar -9.1 kkal/mol dan -8.9 kkal/mol, yang menunjukkan potensi interaksi kuat. Interaksi hidrogen dan ikatan hidrofobik juga teridentifikasi pada residu asam amino berturut-turut sebesar 58,3% dan 62,5%, sehingga diprediksi berpotensi sebagai *Appetite Stimulant* melalui protein GHSR-1a
2. Berdasarkan hasil *molecular docking*, beberapa senyawa aktif dari biji Klabet seperti genistein dan beta-caryophyllene menunjukkan afinitas terhadap protein Progesterone Receptor dengan nilai energi ikatan bebas berturut-turut sebesar -6.7 kkal/mol dan -7.7 kkal/mol, yang menunjukkan potensi interaksi kuat. Interaksi hidrogen dan ikatan hidrofobik juga teridentifikasi pada residu asam amino berturut-turut sebesar 78,9% dan 63,2%, sehingga diprediksi berpotensi sebagai *Appetite Stimulant* melalui protein GHSR-1a
3. Berdasarkan prediksi sifat fisikokimia menunjukkan bahwa senyawa aktif dari biji Klabet seperti genistein dan beta caryophyllene memenuhi aturan Lipinski (Rule of Five), dengan logP, berat molekul, dan jumlah

donor/akseptor hidrogen dalam rentang yang dapat diterima. Hal ini mengindikasikan senyawa tersebut memiliki potensi baik untuk pengembangan obat secara oral.

4. Berdasarkan analisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) menunjukkan bahwa senyawa aktif biji klabet memiliki profil ADMET yang paling baik, serta tidak bersifat karsinogenik maupun toksik secara akut. Hepatotoksik yaitu senyawa aktif luteolin dan beta-caryophyllene.

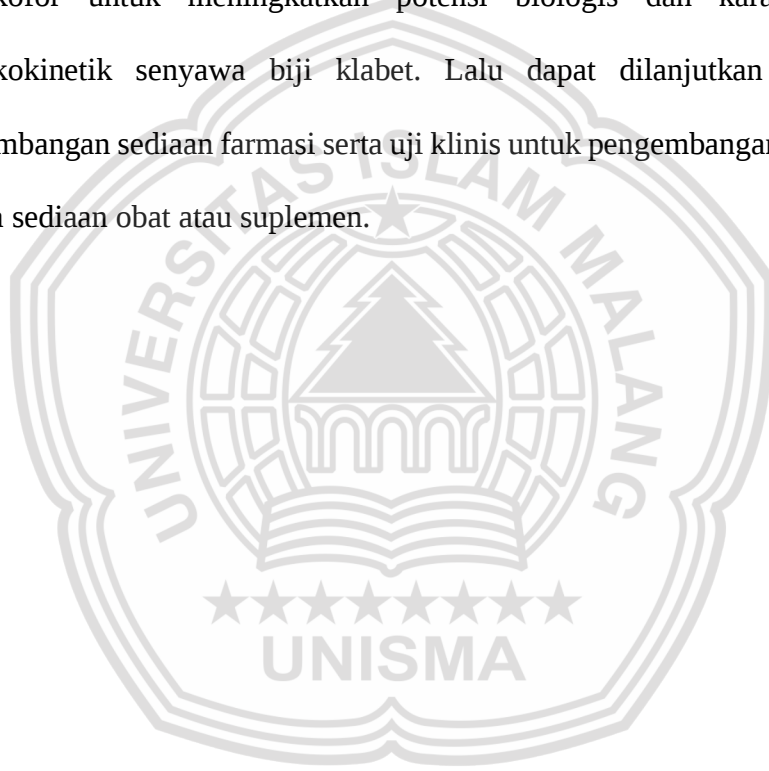
7.2 Saran

Saran peneliti dari penelitian ini antara lain:

1. Penelitian mekanisme senyawa aktif sebagai *Appetite Stimulant* melalui protein GHSR-1a dan *Progesterone Receptor* dapat dilanjutkan dengan melakukan uji fraksi yang bertujuan untuk mengelompokkan senyawa aktif dan mengidentifikasi fraksi yang memiliki aktivitas biologis tertinggi, sebagai dasar untuk tahap isolasi senyawa murni.
2. Setelah melewati uji fraksinasi, Fraksi yang menunjukkan aktivitas paling tinggi dapat dilanjutkan dengan isolasi menggunakan metode fitokimia, kemudian diuji secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas terhadap GHSR-1a dan Progesterone Reseptor. Uji *in vitro* dapat dilakukan pada sel neuroendokrin, dan *in vivo* menggunakan model hewan untuk mengevaluasi efek sistemik.
3. Uji analisis metabolisme dan biotransformasi senyawa dalam tubuh juga dapat dilakukan untuk memahami bagaimana senyawa biji klabet diproses

secara biologis, termasuk identifikasi metabolit dan evaluasi aktivitas atau toksisitasnya yang bertujuan untuk memahami pengaruh senyawa aktif pada sistem regulasi nafsu makan, terutama melalui jalur neuroendokrin secara komprehensif.

4. Pengembangan dan modifikasi struktur senyawa aktif juga dapat dilakukan melalui pendekatan *structure-activity relationship (SAR)* dan model farmakofor untuk meningkatkan potensi biologis dan karakteristik farmakokinetik senyawa biji klabet. Lalu dapat dilanjutkan dengan pengembangan sediaan farmasi serta uji klinis untuk pengembangan produk berupa sediaan obat atau suplemen.



DAFTAR PUSTAKA

Abdul, A., Winih Kinasih, A.A. And Qonitah, F. (2023) 'Analisis In Silico Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease Glu7 Dari Sars-Cov-2', *Duta Pharma Journal*, 3(1), Pp. 1–7. Available At: <https://doi.org/10.47701/Djp.V3i1.2904>.

Abdullah, S.S. (2021) 'Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence', *Chemistry Progress*, 14(2), P. 81. Available At: <https://doi.org/10.35799/Cp.14.2.2021.37112>.

Adriani (2018) 'Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (Cox-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking', *Jurnal Ilmiah Pena*, 1(1), Pp. 6–11.

Ahmad, A. (2016) 'Fenugreek A Multipurpose Crop: Potentialities And Improvements', *Saudi Journal Of Biological Sciences*, 23(2), Pp. 300–310. Available At: <https://doi.org/10.1016/J.Sjbs.2015.09.015>.

Akhmal Muslikh, F. (2023) 'Admet Prediction Of The Dominant Compound From Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L.) Using PkcsM: A Computational Approach', *International Journal Of Contemporary Sciences (Ijcs)*, 1(1), Pp. 33–38.

Ambarsari, L. And Sumaryada, T.I. (2014) 'Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat ---', 1(1), Pp. 11–19.

Antasouras, G. (2024) 'Could Insulin Be A Better Regulator Of Appetite/Satiety Balance And Body Weight Maintenance In Response To Glucose Exposure Compared To Sucrose Substitutes? Unraveling Current Knowledge And Searching For More Appropriate Choices', *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 12(2). Available At: <https://doi.org/10.3390/medsci12020029>.

Arfi, A.S., Lestari, R.D. And Damayanti, D.S. (2020) 'Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), Dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik', *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2), Pp. 36–47. Available At: <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/7997>.

Aswad, M. (2020) 'Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Bioaktif Dari Kulit Akar Murbei (*Morus Sp.*) Terhadap Reseptor Tnf- α ', *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), Pp. 85–100. Available At: <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9399>.

Auliya, Sofia, N., Bintari, Yoni, R. And Risandiansyah, R. (2023) 'Studi In Silico Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif *Gracilaria Verrucosa* Dalam Menghambat Peptide Deformylase Pada Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus*', *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 11(2), Pp. 1–12. Available At: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Borodi, G. (2024) 'Solid Forms And B-Cyclodextrin Complexation Of Oxymetholone And Crystal Structure Of Metribolone', *Crystals*, 14(6), P. 483. Available At: <https://doi.org/10.3390/cryst14060483>.

Brambilla, F. (2001) 'Aetiopathogenesis And Pathophysiology Of Bulimia Nervosa: Biological Bases And Implications For Treatment.', *Cns Drugs*, 15(2), Pp. 119–36. Available At: <https://doi.org/10.2165/00023210-200115020-00004>.

Brown, J.M., Mehler, P.S. And Harris, R.H. (2000) 'Medical Complications Occurring In Adolescents With Anorexia Nervosa.', *The Western Journal Of Medicine*, 172(3), Pp. 189–93. Available At: <https://doi.org/10.1136/Ewjm.172.3.189>.

Cederholm, T. (2019) 'Glim Criteria For The Diagnosis Of Malnutrition – A Consensus Report From The Global Clinical Nutrition Community', *Journal Of Cachexia, Sarcopenia And Muscle*, 10(1), Pp. 207–217. Available At: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12383>.

Codner, E. (2001) 'Effects Of Oral Administration Of Ibutamoren Mesylate, A Nonpeptide Growth Hormone Secretagogue, On The Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor I Axis In Growth Hormone-Deficient Children', *Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 70(1), Pp. 91–98. Available At: <https://doi.org/10.1067/Mcp.2001.116514>.

Cooper, S. (2018) 'Anorexia Nervosa: Pathophysiology, Treatment, And Genetic Considerations', *Haps Educator*, 22(3), Pp. 220–228. Available At: <https://doi.org/10.21692/Haps.2018.028>.

Damayanti, D.S. (2019) 'The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating Glp-1r, Inhibiting Dpp4 And Foxo1 Protein Based On In Silico Analysis', *International Journal Of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6),

Pp. 72–79. Available At: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019.V11s6.33549>.

Dari, W.D., Andika And Mirajunnisa (2022) ‘Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara In Silico’, *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), Pp. 171–183. Available At: <https://www.rscb.org/>.

Dmitrieva, E. V. (2024) ‘A Study Of The Metabolism Of Ibutamoren (Mk-677), A Growth Hormone Secretagogue, In Human Urine By Ultra-High-Performance Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry’, *Journal Of Analytical Chemistry*, 79(2), Pp. 219–223. Available At: <https://doi.org/10.1134/S1061934824020072>.

Dona, R. (2019) ‘Studi In Silico, Sintesis, Dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7’, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), P. 243. Available At: <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.243-249.2019>.

Dwi, D.K., Sasongkowati, R. And Haryanto, E. (2020) ‘Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus’, *Journal Of Indonesian Medical Laboratory And Science (Joimedlabs)*, 1(1), Pp. 76–85. Available At: <https://doi.org/10.53699/joimedlabs.V1i1.14>.

Endriyatno, N.C. And Walid, M. (2022) ‘Studi In Silico Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Protein Dihydrofolate Reductase Pada *Mycobacterium tuberculosis*’, *Pharmacon: Jurnal Farmasi*

Indonesia, 19(1), Pp. 87–98. Available At:
<https://doi.org/10.23917/Pharmacon.V19i1.18044>.

Fitriah, I.W. (2021) ‘Studi In Silico Meniran (*Phyllanthus Niruri*) Sebagai Antiinflamasi Melalui Penghambatan Cox-2 Dan 5-Lox In Silico Study Of Meniran (*Phyllanthus Niruri*) As An Antiinflammatory Through Inhibition Of Cox-2 And 5-Lox’, Pp. 1–14.

Fransiski, C.H., Hami Seno, D.S. And Safithri, M. (2023) ‘Identifikasi Senyawa Pada Batang Krokot (*Portulaca Oleracea* L.) Dan Potensinya Sebagai Aktivator Superoksida Dismutase In Silico’, *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(1), Pp. 85–94. Available At: <https://doi.org/10.47219/Ath.V8i1.197>.

Frostad, S. And Bentz, M. (2022) ‘Anorexia Nervosa: Outpatient Treatment And Medical Management’, *World Journal Of Psychiatry*, 12(4), Pp. 558–579. Available At: <https://doi.org/10.5498/Wjp.V12.I4.558>.

Gross, J.D. (2022) ‘Discovery Of A Functionally Selective Ghrelin Receptor (Ghsrla) Ligand For Modulating Brain Dopamine’, *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*, 119(10), Pp. 1–12. Available At: <https://doi.org/10.1073/Pnas.2112397119>.

Gura, K. And Ciccone, R. (2010) ‘Drugs And Appetite: An Overview Of Appetite Stimulants In The Pediatric Patient’, *Ican: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*, 2(6), Pp. 358–369. Available At:
<https://doi.org/10.1177/1941406410387925>.

Harrington, B.C. (2015) ‘Initial Evaluation, Diagnosis, And Treatment Of

Anorexia Nervosa And Bulimia Nervosa.’, *American Family Physician*, 91(1), Pp. 46–52. Available At: <https://doi.org/10.1021/Ac50097a005>.

Hasna, A. (2021) ‘Diagnosis Dan Tatalaksana Bulimia Nervosa’, *Jurnal Medika Hutama*, 02(04), Pp. 1218–1222. Available At: <http://jurnalmedikahutama.com>.

Hirschberg, A.L. (2012) ‘Sex Hormones, Appetite And Eating Behaviour In Women’, *Maturitas*, 71(3), Pp. 248–256. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016>.

Indah Kurnia Klara, Purwono, R.M. And Achmadi, P. (2023) ‘Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.) Pada Reseptor A-Amilase Sebagai Antihiperglikemik’, *Acta Veterinaria Indonesiana*, 11(3), Pp. 210–219. Available At: <https://doi.org/10.29244/avi.11.3.210-219>.

Iwasa, T. (2023) ‘Age-Dependent Changes In The Effects Of Androgens On Female Metabolic And Body Weight Regulation Systems In Humans And Laboratory Animals’, *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(23). Available At: <https://doi.org/10.3390/ijms242316567>.

Jayanti, N.D. And Mayasari, S.I. (2023) ‘Madu Randu (*Ceiba Pentandra*) Dalam Peningkatan Nafsu Makan Balita Sebagai Upaya Pencegahan Stunting’, *Conference On Innovation And Application Of Science And Technology (Ciastech)*, 6(1), P. 49. Available At: <https://doi.org/10.31328/ciastech.v6i1.5257>.

La Kilo, A. (2019) ‘Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N Dari Thiosemicarbazone Sebagai Agen Antiamuba Melalui Uji In Silico’, *Indo. J. Chem.*

Res., 7(1), Pp. 9–24. Available At: <https://doi.org/10.30598/Ijcr.2019.7-Akr>.

Kim, S.-H. And Park, M.-J. (2017) ‘Effects Of Growth Hormone On Glucose Metabolism And Insulin Resistance In Human’, *Annals Of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 22(3), Pp. 145–152. Available At: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>.

Kokot, F. And Ficek, R. (1999) ‘Effects Of Neuropeptide Y On Appetite’, *Mineral And Electrolyte Metabolism*, 25(4–6), Pp. 303–305. Available At: <https://doi.org/10.1159/000057464>.

Kowmudi, G. (2019) ‘A Validated Lc-MS/MS Method For The Quantification Of Trigonelline In Marketed Dietary Supplements’, *Current Bioactive Compounds*, 16(5), Pp. 687–695. Available At: <https://doi.org/10.2174/1573407215666190315161208>.

Lailiyah, H. And Lisdiana, L. (2023) ‘Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif Temu Kunci (*Boesenbergia Rotunda*) Terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* Secara In Silivo’, *Lenterabio : Berkala Ilmiah Biologi*, 12(2), Pp. 132–149. Available At: <https://doi.org/10.26740/Lenterabio.V12n2.P132-149>.

Lee, J. (2018) ‘Effect Of The Orally Active Growth Hormone Secretagogue Mk-677 On Somatic Growth In Rats’, *Yonsei Medical Journal*, 59(10), Pp. 1174–1180. Available At: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.10.1174>.

Liu, H. (2021) ‘Structural Basis Of Human Ghrelin Receptor Signaling By Ghrelin And The Synthetic Agonist Ibutamoren’, *Nature Communications*, 12(1), Pp. 1–8. Available At: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26735-5>.

Matias, P.M. (2000) 'Structural Evidence For Ligand Specificity In The Binding Domain Of The Human Androgen Receptor: Implications For Pathogenic Gene Mutations', *Journal Of Biological Chemistry*, 275(34), Pp. 26164–26171. Available At: <https://doi.org/10.1074/jbc.M004571200>.

Melani, S.A., Hasanuddin, H. And Siregar, N.S.S. (2021) 'Hubungan Kepercayaan Diri Dengan Gangguan Makan Anorexia Nervosa Pada Remaja Di Sman 4 Kota Langsa', *Tabularasa: Jurnal Ilmiah Magister Psikologi*, 3(2), Pp. 162–172. Available At: <https://doi.org/10.31289/Tabularasa.V3i2.662>.

Mitchell, D. (1986) 'Anorexia Nervosa, Anorexia Nervosa', *Fortschritt Und Fortbildung In Der Medizin*, Vol. 9, Pp. 266–400. Available At: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/Nbk459148/>.

Muratore, A.F. And Attia, E. (2021) 'Current Therapeutic Approaches To Anorexia Nervosa: State Of The Art', *Clinical Therapeutics*, 43(1), Pp. 85–94. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.006>.

Murphy, R. (2010) 'Cognitive Behavioral Therapy For Eating Disorders', *Psychiatric Clinics Of North America*, 33(3), Pp. 611–627. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.004>.

Muttaqin, F.Z. (2019) 'Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction', *Journal Of Pharmacopolium*, 2(2), Pp. 112–121. Available At: <https://doi.org/10.36465/jop.V2i2.489>.

Ni Made Rita Wiantini And Ni Putu Linda Laksmiani (2023) 'Studi Potensi Senyawa Hesperidin Dan Naringin Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Sebagai Agen Antiphotaging Secara In Silico', *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 1(January), Pp. 268–282. Available At: <https://doi.org/10.24843/Wsnf.2022.V01.I01.P22>.

Nur Azizah As. (2023) 'Pengenalangan Gangguan Makan Pada Remaja Perempuan Beserta Faktor Risikonya', *Prosiding Seminar Nasional Pengabdian Kepada Masyarakat*, 3(1), Pp. 315–323. Available At: <https://doi.org/10.33086/Snpm.V3i1.1260>.

Nursetiani, A. And Herdiana, Y. (2021) 'Potensi Biji Klabet (*Trigonella Foeniculum* L.) Sebagai Alternatif Pengobatan Herbal: Review Jurnal', *Farmaka*, 18(1), Pp. 53–59.

Ouzir, M., El Bairi, K. And Amzazi, S. (2016) 'Toxicological Properties Of Fenugreek (*Trigonella Foeniculum*)', *Food And Chemical Toxicology*, 96, Pp. 145–154. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.003>.

Peng, Y. (2019) 'Vitexin Ameliorates High Fat Diet-Induced Obesity In Male C57bl/6j Mice: Via The Ampk α -Mediated Pathway', *Food And Function*, 10(4), Pp. 1940–1947. Available At: <https://doi.org/10.1039/C9fo00148d>.

Pertiwi, I. (2018) 'Farmaka Farmaka', *Farmaka*, 16, Pp. 310–321.

Petit, P. (1993) 'Effects Of A Fenugreek Seed Extract On Feeding Behaviour In The Rat: Metabolic-Endocrine Correlates', *Pharmacology, Biochemistry And Behavior*, 45(2), Pp. 369–374. Available At:

[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90253-P](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90253-P).

Price, M.L., Ley, C.D. And Gorvin, C.M. (2022) 'The Emerging Role Of Heterodimerisation And Interacting Proteins In Ghrelin Receptor Function', *Journal Of Endocrinology*, 252(1), Pp. R23–R39. Available At: <https://doi.org/10.1530/Joe-21-0206>.

Puspita, B., Lestari, A. And Andayani, T.R. (2024) 'The Relationship Between Fad Diet, Body Image, Stress, Peer Pressure With Eating Disorders In Adolescent Girls Aged 16-18 Years', *Amerta Nutrition*, 8(1), Pp. 49–57. Available At: <https://doi.org/10.20473/Amnt.V8i1.2024.49-57>.

Rehman, T. And Ghauri, A.O. (2018) 'Nutritional And Health Benefits Of Fenugreek: A Short Review', *International Journal Of Homoeopathic Sciences*, 2(2), Pp. 28–30. Available At: <https://doi.org/10.33545/26164485.2018.V2.I2a.26>.

Richter, D.U. (2009) 'Effects Of Phytoestrogens Genistein And Daidzein On Progesterone And Estrogen (Estradiol) Production Of Human Term Trophoblast Cells In Vitro', *Gynecological Endocrinology*, 25(1), Pp. 32–38. Available At: <https://doi.org/10.1080/09513590802485020>.

Saraswati, N. And Suarya, K. (2024) 'Faktor Kontributor Gangguan Makan Pada Remaja: Literature Review Contributing Factors To Eating Disorders In Adolescents: Literature Review', *Jurnal Penelitian Pendidikan, Psikologi, Dan Kesehatan*, 5(1), Pp. 165–176. Available At: www.jurnalp3k.com/index.php/J-P3k/index.

Scandiffio, R. (2020) 'Protective Effects Of (E)-B-Caryophyllene (Bcp) In Chronic Inflammation', *Nutrients*, 12(11), Pp. 1–24. Available At: <https://doi.org/10.3390/nu12113273>.

Setiawan, F.F. And Istyastono, E.P. (2015) 'Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa', *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 12(2), Pp. 77–80.

Setyohadi, D. (2024) 'Profiling Dan Analisis Insilico Ekstrak Carica Papaya Terhadap Regulasi Nafsu Makan', *Journal Of Agromedicine And Medical Sciences*, 10(1), Pp. 17–24.

Shabir, I. (2022) 'Promising Bioactive Properties Of Quercetin For Potential Food Applications And Health Benefits: A Review', *Frontiers In Nutrition*, 9. Available At: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999752>.

Shofi, M. (2022) 'Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (Samanea Saman (Jacq.) Merr) Sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus', *Jurnal Pharma Bhakta*, 1(2), Pp. 1–14.

Sigalos, J.T. And Pastuszak, A.W. (2018) 'The Safety And Efficacy Of Growth Hormone Secretagogues.', *Sexual Medicine Reviews*, 6(1), Pp. 45–53. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.02.004>.

Singh, V. And Garg, A.N. (2006) 'Availability Of Essential Trace Elements In Indian Cereals, Vegetables And Spices Using Inaa And The Contribution Of Spices To Daily Dietary Intake', *Food Chemistry*, 94(1), Pp. 81–89. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.10.053>.

Sowmya, P. And Rajyalakshmi, P. (1999) 'Hypocholesterolemic Effect Of Germinated Fenugreek Seeds In Human Subjects', *Plant Foods For Human Nutrition*, 53(4), Pp. 359–365. Available At: <https://doi.org/10.1023/A:1008021618733>.

Stelmańska, E. And Sucajtyś-Szulc, E. (2014) 'Enhanced Food Intake By Progesterone-Treated Female Rats Is Related To Changes In Neuropeptide Genes Expression In Hypothalamus', *Endokrynologia Polska*, 65(1), Pp. 46–53. Available At: <https://doi.org/10.5603/Ep.2014.0007>.

Susanti, N.M.P. (2017) 'Potensi Toksisitas Andrografolid Dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) Pada Kulit Dan Mata Secara In Silico', *Jurnal Farmasi Udayana*, P. 47. Available At: <https://doi.org/10.24843/Jfu.2017.V06.I01.P09>.

Tarumi, W. And Shinohara, K. (2020) 'Olfactory Exposure To B-Caryophyllene Increases Testosterone Levels In Women's Saliva', *Sexual Medicine*, 8(3), Pp. 525–531. Available At: <https://doi.org/10.1016/J.Esxm.2020.06.001>.

Umi Suryana, E. And Soleh Sakni, A. (2023) 'Gangguan Makan Anorexia Nervosa Dan Bulimia Nervosa Pada Remaja Putri', *The Ushuluddin International Student Conference*, 1(2), Pp. 706–716.

Wani, S.A. And Kumar, P. (2018) *Fenugreek: A Review On Its Nutraceutical Properties And Utilization In Various Food Products*, *Journal Of The Saudi Society Of Agricultural Sciences*. King Saud University And Saudi Society

Of Agricultural Sciences. Available At:

<https://doi.org/10.1016/J.Jssas.2016.01.007>.

Widayati, D., Ariningsih, S. And Tauhid, M. (2021) 'Saline Solution Oral Hygiene Dalam Meningkatkan Nafsu Makan Pasien Anoreksia', *The Indonesian Journal Of Health Science*, 13(1), Pp. 1–11. Available At: <https://doi.org/10.32528/Ijhs.V13i1.4902>.

Wu, J.Y. *Et Al.* (2021) 'Enzymatic Synthesis Of Novel Vitexin Glucosides', *Molecules*, 26(20), Pp. 2–11. Available At: <https://doi.org/10.3390/Molecules26206274>.

Wulandari, R.P. (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), Pp. 212–224. Available At: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/Ijcs/article/view/69942>.

Yadav, U.C.S. And Baquer, N.Z. (2014) 'Pharmacological Effects Of *Trigonella Foenum-Graecum* L. In Health And Disease', *Pharmaceutical Biology*, 52(2), Pp. 243–254. Available At: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.826247>.

Yoriki, K. (2022) 'Genistein Induces Long-Term Expression Of Progesterone Receptor Regardless Of Estrogen Receptor Status And Improves The Prognosis Of Endometrial Cancer Patients', *Scientific Reports*, 12(1). Available At: <https://doi.org/10.1038/S41598-022-13842-6>.