

**UJI POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN MURBEI
PUTIH (*Morus alba*) TERHADAP ENZIM *DIPEPTIDYL
PEPTIDASE-4* (DPP-4) DAN RESEPTOR AMILIN
SEBAGAI EFEK *APPETITE DEPRESSANT* PADA
ANAK: STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SILMI SYARIFAH

22001101072

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

**UJI POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN MURBEI
PUTIH (*Morus alba*) TERHADAP ENZIM *DIPEPTIDYL
PEPTIDASE-4* (DPP-4) DAN RESEPTOR AMILIN
SEBAGAI EFEK *APPETITE DEPRESSANT* PADA
ANAK: STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SILMI SYARIFAH

22001101072

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

**UJI POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN MURBEI
PUTIH (*Morus alba*) TERHADAP ENZIM *DIPEPTIDYL
PEPTIDASE-4* (DPP-4) DAN RESEPTOR AMILIN
SEBAGAI EFEK *APPETITE DEPRESSANT* PADA
ANAK: STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SILMI SYARIFAH

22001101072

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

RINGKASAN

Silmi Syarifah, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Februari 2025. Uji Potensi Senyawa Aktif Daun Murbei Putih (*Morus alba*) terhadap Enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4) dan Reseptor Amilin sebagai Efek *Appetite Depressant* pada Anak: Studi *In Silico*. **Pembimbing 1:** Yeni Amalia, **Pembimbing 2:** Yoni Rina Bintari.

Pendahuluan: Obesitas pada anak dapat terjadi akibat adanya penurunan responsivitas kenyang yang disebabkan karena pengaturan pusat makan yang terganggu yang di antaranya diperankan oleh enzim *dipeptidyl peptidase-4* dan amilin. Daun *Morus alba* memiliki potensi sebagai antiobesitas namun belum dilakukan penelitian sebagai penurun nafsu makan, sehingga penelitian untuk melihat potensi daun *Morus alba* sebagai penurun nafsu makan melalui inhibisi DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin perlu dilakukan.

Metode Penelitian: Penelitian secara *in silico* melalui uji prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas melalui situs web pkCSM. Senyawa yang memenuhi nilai dilanjutkan untuk dilakukan uji penambatan melalui PyRx dengan melihat energi ikatan bebas yang dibandingkan dengan kontrol. Visualisasi melalui Biovia untuk dilihat kesamaan residu asam amino dengan kontrol.

Hasil dan Pembahasan: Analisis *in silico* menunjukkan bahwa 19 senyawa aktif hasil skrining fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas memenuhi kriteria Lipinski dan memiliki potensi absorpsi usus yang baik. Hasil afinitas senyawa morin -6.8 kkal/mol, quercetin -6.7 kkal/mol, kaempferol -6.4 kkal/mol, dan epicatechin -6.3 kkal/mol terhadap DPP-4 menunjukkan afinitas pengikatan lebih kuat dibanding kontrol serta morin yang memiliki kesamaan residu asam amino tertinggi sebesar 35,7% sehingga berpotensi membentuk interaksi stabil. Afinitas senyawa cyclomorusin -7.2 kkal/mol, beta-sitosterol -6.9 kkal/mol, 8-geranylapigenine -6.8 kkal/mol, morusin -6.5 kkal/mol, dan kuwanon-s -6.3 kkal/mol terhadap reseptor amilin menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan ligan kontrol dengan kesamaan residu asam amino senyawa dengan kontrol tertinggi sebesar 54,5% pada senyawa cyclomorusin yang menunjukkan adanya potensi aktivitas biologisnya sebagai modulator reseptor amilin.

Simpulan: Senyawa aktif daun *Morus alba* memiliki potensi sebagai penurun nafsu makan melalui inhibisi enzim DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin.

Kata kunci: *Morus alba*, penurunan nafsu makan, enzim DPP-4, reseptor amilin, *in silico*

SUMMARY

Silmi Syarifah, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, February 2025. The Potential Activity of White Mulberry Leaves (*Morus alba*) on Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Enzymes and Amylin Receptors as Appetite Depressant Effects in Children: an *In Silico* Study. **Supervisor 1:** dr. Yeni Amalia, **Supervisor 2:** Yoni Rina Bintari.

Introduction: Childhood obesity can lead to decreased satiety responsiveness, disrupting the regulation of the feeding center which is influenced by DPP-4 enzymes and amylin. *Morus alba* leaves have anti-obesity potential but have not been studied for appetite reduction. Therefore, this study aims to evaluate the potential of *Morus alba* leaves in appetite suppression through DPP-4 inhibition and amylin receptor activation.

Research Method: An *in silico* study was conducted by predicting physicochemical properties and ADMET using the pkCSM website. Compounds that met the criteria underwent molecular docking analysis with PyRx to assess binding free energy and compare it with the control. Visualization was performed using Biovia to examine amino acid residue similarity with the control.

Result & Discussion: Physicochemical and ADMET analyses showed 19 active compounds met Lipinski's criteria and exhibited good intestinal absorption. Morin (-6.8 kcal/mol), quercetin (-6.7 kcal/mol), kaempferol (-6.4 kcal/mol), and epicatechin (-6.3 kcal/mol) exhibited stronger binding affinities to DPP-4 than the control, with the highest amino acid residue similarity to the control at 35.7% suggesting stable interaction potential. Additionally, cyclomorusin (-7.2 kcal/mol), beta-sitosterol (-6.9 kcal/mol), 8-geranylapigenin (-6.8 kcal/mol), morusin (-6.5 kcal/mol), and kuwanon-S (-6.3 kcal/mol) showed higher affinities to the amylin receptor than the control ligand, with the highest amino acid residue similarity to the control at 54.5% indicating its potential as a modulator of the amylin receptor.

Conclusion: The active compounds in *Morus alba* leaves have potential as appetite depressants through DPP-4 enzymes inhibition and amylin receptor activation.

Keywords: *Morus alba*, appetite depressant, DPP-4 enzymes, amylin receptors, *in silico*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan kondisi peningkatan berat badan yang melampaui batas dan umumnya disebabkan karena tidak seimbangnya kalori dan asupan energi yang dibutuhkan sehingga energi yang berlebih tersebut akan disimpan dalam bentuk lemak (Salim *et al.*, 2021). Prevalensi obesitas pada anak telah meningkat lebih dari lima dekade dari tahun 1975 – 2016 dan diprediksi akan terus meningkat menjadi 206 juta kasus pada tahun 2025 dan 254 juta kasus pada tahun 2030 pada anak usia 5 – 19 tahun (Lobstein & Brinsden, 2019). Di Indonesia, kondisi obesitas juga terjadi pertumbuhan tahunan yang cepat antara tahun 2013 – 2018 pada anak usia 5 – 12 tahun sebesar 20%, remaja usia 13 – 15 tahun sebesar 16%, dan remaja 16 – 18 tahun sebesar 13,5%. Peningkatan kondisi obesitas anak dapat masalah kesehatan yang serius di masa mendatang, karena obesitas anak dapat memicu munculnya penyakit kardioavaskular saat anak dewasa (Kumari *et al.*, 2022).

Peningkatan prevalensi obesitas dipengaruhi karena faktor perilaku hidup yang tidak sehat seperti tingginya tren *sedentary lifestyle* serta pola makan yang tidak sehat (Parikh *et al.*, 2023). Selain itu, kebiasaan makan (*eating behaviors*) juga dikaitkan dengan peningkatan berat badan (Malczyk *et al.*, 2024). Pada anak usia prasekolah dan sekolah, faktor lingkungan dan pola hidup lebih berpengaruh pada terjadinya obesitas seperti kecenderungan mengikuti *sedentary lifestyle* contohnya menonton televisi dalam waktu lama, makan sambil menonton televisi, pola makan tinggi lemak atau gula, serta rendahnya asupan buah dan sayur juga berkontribusi pada terjadinya obesitas anak (Almeida *et al.*, 2024).

Pada anak obesitas, responsivitas rasa kenyang (*satiety responsiveness*) lebih rendah daripada anak-anak dengan berat badan normal (Malczyk *et al.*, 2024). Hal ini berbanding terbalik dengan tingkat minat pada makanan (*food responsiveness*) serta reaksi terhadap bau, rasa, dan bentuk penyajian makanan menjadi lebih kuat yang ditandai dengan anak yang terus menerus memikirkan makanan yang akan dikonsumsi walaupun sudah kenyang (French *et al.*, 2012). Perilaku orang tua yang memaksakan waktu makan, jenis makanan, dan ukuran porsi makan juga diduga berperan pada kemampuan membaca sinyal lapar dan kenyang pada anak sehingga anak dapat kehilangan kemampuan alami untuk mengatur makan sendiri (Malczyk *et al.*, 2024). Berdasarkan keterangan di atas, pola dan kebiasaan makan dapat berkontribusi terhadap peningkatan kejadian obesitas pada anak sehingga diperlukan pengendalian rasa kenyang dan lapar yang dapat berkontribusi pada pemeliharaan berat badan anak (Hansen *et al.*, 2019).

Pengaturan asupan makan terutama rasa kenyang (*satiety*) dipengaruhi oleh beberapa faktor. Pada jangka menengah, tahap kenyang dikendalikan oleh hormon peptida usus seperti *glucagon like-peptide 1* (GLP-1) yang berfungsi menunda pengosongan lambung serta menurunkan nafsu makan (Barchetta *et al.*, 2022). Pengeluaran hormon ini dimodulasi oleh enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) yang merupakan modulator utama sistem inkretin dan berfungsi untuk menonaktifkan hormon inkretin, termasuk GLP-1 (Razavi *et al.*, 2022). DPP-4 akan mendegradasi GLP-1 saat dilepaskan ke peredaran darah (Krieger, 2020). Efek antihiperglukemia akan tercapai setelah aktivitas katilitik DPP-4 dihambat yang menyebabkan kadar peptida aktif GLP-1 akan meningkat sehingga homeostasis glukosa akan meningkat (Yin *et al.*, 2022). Karena kemampuannya ini,

penghambatan DPP4 dapat dieksplorasi sebagai target untuk memperbaiki homeostasis glukosa sehingga dapat juga memberikan efek penurunan nafsu makan dan peningkatan pengaturan rasa kenyang di sistem saraf pusat (Razavi *et al.*, 2022).

Selain itu, rasa kenyang dalam pengendalian asupan makan juga diinduksi oleh amilin (Boyle *et al.*, 2022). Efek ini akan didapat saat amilin disekresikan ke dalam sirkulasi dan berikatan dengan afinitas tinggi terhadap reseptor amilin di sistem saraf pusat (Roth *et al.*, 2009). Reseptor amilin terdiri dari gabungan antara reseptor kalsitonin dan *receptor activity-modifying protein* (RAMP) (Coester *et al.*, 2020). Reseptor ini terletak di nukleus akumbens dan area postrema (Roth *et al.*, 2009). Reseptor amilin berpotensi menjadi target pengobatan pada kondisi obesitas dan beberapa penyakit metabolik lain yang berkaitan yang bekerja dengan merespon hormon amilin yang berperan penting dalam meregulasi homeostasis energi seperti bekerja sebagai sinyal kenyang, penurunan nafsu makan, dan penurunan lemak dengan meningkatkan pengeluaran energi (Cao *et al.*, 2022). Sebagai efek kenyang, stimulasi reseptor amilin yang banyak terdapat pada neuron di area postrema akan memicu respon neuroendokrin yang dapat meregulasi pengaturan nafsu makan (Hay *et al.*, 2015). Efek kenyang yang ditimbulkan dari aktivasi reseptor amilin di otak menunjukkan perannya yang penting sebagai pengatur berat badan (Mathiesen *et al.*, 2021).

Dari faktor-faktor tersebut, diperlukan pendekatan terapi berbasis diet karena lebih non-invasif dan murah. Pendekatan ini bekerja dengan memicu mekanisme fisiologi untuk mengurangi atau menunda nafsu makan yang pada akhirnya mengarah pada pengurangan asupan energi. Studi yang pernah dilakukan menunjukkan pemberian intervensi penurunan nafsu makan memberikan hasil

penurunan asupan energi *ad libitum* dan menghasilkan perbedaan berat badan sebesar 58% dalam waktu 12 minggu yang menunjukkan bahwa kontrol nafsu makan dapat berpengaruh pada berat badan (Hansen *et al.*, 2019).

Indonesia memiliki berbagai tanaman herbal dengan berbagai manfaat, salah satunya murbei putih (*Morus alba*) yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antiobesitas. Murbei putih memiliki sekitar 39 kandungan senyawa aktif yang sebagian besar merupakan golongan flavonoid seperti quercetin, isoquercitrin, kaempferol, dan lain-lain (S. Chen *et al.*, 2023). Studi *in vivo* sebelumnya menunjukkan *Morus alba* memiliki potensi untuk menurunkan obesitas pada tikus dengan diet tinggi lemak melalui penurunan deposisi lemak (Li *et al.*, 2022). Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa senyawa apigenin pada kulit batang *Morus alba* memiliki potensi terhadap penghambatan DPP-4 yang dapat bekerja dengan meningkatkan hormon inkretin (Agusfina *et al.*, 2019). Masih sedikitnya studi mengenai potensi *Morus alba* untuk mengatasi kondisi obesitas terutama melalui mekanisme penekanan nafsu makan menyebabkan pemanfaatannya di Indonesia menjadi kurang efektif. Oleh karena itu, diperlukan studi awal dengan metode *in silico* untuk mengetahui potensi *Morus alba* sebagai agen antiobesitas melalui protein target yang berfokus untuk memberikan penekanan terhadap nafsu makan.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana profil fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*)?
2. Bagaimanakah afinitas *molecular docking* senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) terhadap enzim DPP-4?

3. Bagaimanakah afinitas *molecular docking* senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) terhadap protein reseptor amilin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui profil fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*).
2. Mengetahui afinitas *molecular docking* senyawa aktif pada daun murbei putih murbei putih (*Morus alba*) terhadap enzim DPP-4.
3. Mengetahui afinitas *molecular docking* senyawa aktif pada daun murbei putih (*Morus alba*) terhadap protein reseptor amilin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Menjadi dasar ilmiah mengenai potensi senyawa aktif herbal murbei putih (*Morus alba*) sebagai penurun nafsu makan pada anak obesitas.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pemanfaatan herbal murbei putih (*Morus alba*) sebagai pilihan terapi herbal untuk menurunkan nafsu makan pada anak obesitas.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

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

1. Dari 32 senyawa aktif daun murbei putih didapatkan 28 senyawa aktif yang memenuhi kriteria Lipinski pada uji prediksi sifat fisikokimia. Selanjutnya, pada uji farmakokinetik dan toksisitas didapatkan 19 senyawa aktif daun murbei putih memiliki nilai absorpsi intestinal yang baik.
2. Senyawa aktif morin (ΔG -6.8 kkal/mol), quercetin (ΔG -6.7 kkal/mol), kaempferol (ΔG -6.4 kkal/mol), dan epicatechin (ΔG -6.3 kkal/mol) memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan dengan vildagliptin sebagai kontrol obat dan berpotensi dapat menghambat DPP-4.
3. Senyawa aktif cyclomorusin (ΔG -7.2 kkal/mol), beta-sitosterol (ΔG -6.9 kkal/mol), 8-geranylapigenine (ΔG -6.8 kkal/mol), morusin (ΔG -6.5 kkal/mol), dan kuwanon-s (ΔG -6.3 kkal/mol) memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan dengan kontrol dan berpotensi dapat mengaktivasi reseptor amilin.

7.2 Saran

Saran peneliti dari penelitian ini antara lain:

1. Penelitian senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) terhadap enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) dan reseptor amilin dapat dilanjutkan dengan

melakukan uji fraksi dengan melakukan pemisahan dan pengelompokkan kandungan kimia ekstrak berdasarkan kepolaran.

2. Setelah melalui uji fraksinasi, disarankan untuk melanjutkan penelitian dengan uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengevaluasi efektivitas senyawa aktif dalam menurunkan nafsu makan. Uji *in vitro* dapat dilakukan pada sel neuroendokrin, sementara uji *in vivo* dapat menggunakan model hewan untuk mengamati efek sistemik senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*).
3. Fraksi yang menunjukkan aktivitas paling tinggi direkomendasikan untuk dilanjutkan ke tahap isolasi senyawa aktif menggunakan metode fitokimia agar diperoleh senyawa murni yang bertanggung jawab terhadap efek biologisnya.
4. Uji *pathway analysis* untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme kerja senyawa aktif tanaman dalam menurunkan nafsu makan. Uji ini dapat membantu mengidentifikasi jalur biologis yang terlibat dalam interaksi antara senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) dan protein uji (DPP-4 dan reseptor amilin), serta mengungkap mekanisme molekuler yang berperan dalam regulasi nafsu makan. Dengan demikian, hasil yang diperoleh dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai potensi terapeutik senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) dan mendukung pengembangan strategi pengelolaan berat badan melalui penurunan nafsu makan yang lebih efektif.
5. Modifikasi struktur senyawa aktif yang memiliki potensi penurun nafsu makan melalui inhibisi enzim DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin agar didapatkan hasil dan pemanfaatan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Agusfina, M., Saputri, F. C., Sakti, A. S., & Mun'im, A. (2019). Difference of acidic adding effect in ethanol extraction of white mulberry stem bark (*Morus alba*) and DPP-4 inhibiting activity screening for identifying its antidiabetic potential. *Pharmacognosy Journal*, 11(4), 790–795. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.126>
- Augustyn, B., Stepień, P., Poojari, C., Mobarak, E., Polit, A., Wisniewska-Becker, A., & Róg, T. (2019). Cholesteryl Hemisuccinate Is Not a Good Replacement for Cholesterol in Lipid Nanodiscs. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(46), 9839–9845. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07853>
- Barchetta, I., Cimini, F. A., Dule, S., & Cavallo, M. G. (2022). Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306>
- Berger, J. P., SinhaRoy, R., Pocai, A., Kelly, T. M., Scapin, G., Gao, Y., Pryor, K. A. D., Wu, J. K., Eiermann, G. J., Xu, S. S., Zhang, X., Tatosian, D. A., Weber, A. E., Thornberry, N. A., & Carr, R. D. (2018). A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP -4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP -4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 1(1). <https://doi.org/10.1002/edm2.2>
- Boccia, L., Gamakharia, S., Coester, B., Whiting, L., Lutz, T. A., & Le Foll, C. (2020a). Amylin brain circuitry. In *Peptides* (Vol. 132). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170366>
- Boccia, L., Gamakharia, S., Coester, B., Whiting, L., Lutz, T. A., & Le Foll, C. (2020b). Amylin brain circuitry. In *Peptides* (Vol. 132). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170366>
- Bower, R. L., & Hay, D. L. (2016). Amylin structure-function relationships and receptor pharmacology: Implications for amylin mimetic drug development. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 173, Issue 12, pp. 1883–1898). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bph.13496>
- Boyle, C. N., Zheng, Y., & Lutz, T. A. (2022). Mediators of Amylin Action in Metabolic Control. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11082207>
- Cao, J., Belousoff, M. J., Gerrard, E., Danev, R., Fletcher, M. M., Dal Maso, E., Schreuder, H., Lorenz, K., Evers, A., Tiwari, G., Besenius, M., Li, Z., Johnson, R. M., Wootten, D., & Sexton, P. M. (2023). Structural insight into selectivity

- of amylin and calcitonin receptor agonists. *Nature Chemical Biology*. <https://doi.org/10.1038/s41589-023-01393-4>
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 549, Issues 1–2, pp. 133–149). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.046>
- Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., & Lai, F. (2023). A Guide to In Silico Drug Design. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>
- Chen, C., Razali, U. H. M., Saikim, F. H., Mahyudin, A., & Noor, N. Q. I. M. (2021). Morus alba l. Plant: Bioactive compounds and potential as a functional food ingredient. *Foods*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/foods10030689>
- Chen, S., Xi, M., Gao, F., Li, M., Dong, T. W., Geng, Z., Liu, C., Huang, F., Wang, J., Li, X., Wei, P., & Miao, F. (2023). Evaluation of mulberry leaves' hypoglycemic properties and hypoglycemic mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1045309>
- CHMP. (n.d.). *Annex I Summary Of Product Characteristics*.
- Cifuentes, L., & Acosta, A. (2022). Homeostatic regulation of food intake. In *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (Vol. 46, Issue 2). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101794>
- Colozza, D., & Padmita, A. C. (2022). *Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan dan Obesitas di Indonesia*.
- Deacon, C. F. (2019). Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00080>
- Dehestani, B., Stratford, N. R. S., & le Roux, C. W. (2021). Amylin as a Future Obesity Treatment. In *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome* (Vol. 30, Issue 4, pp. 320–325). Korean Society for the Study of Obesity. <https://doi.org/10.7570/JOMES21071>
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. In *Cell Metabolism* (Vol. 27, Issue 4, pp. 740–756). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Dzakwan, M. (2020). Formulasi Dan Karakterisasi Nanosuspensi Morin Dengan Metode Sonopresipitasi. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(2), 121–131. <https://doi.org/10.29313/jiff.v3i2.6062>
- Effendi, N., Saputri, N. A., Purnomo, H., & Aminah, A. (2023). In Silico ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen Sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*, 19(1), 9. <https://doi.org/10.32382/mf.v19i1.3305>
- Erarslan, Z. B., Karagöz, S., & Kültür, Ş. (2021). Comparative morphological and anatomical studies on morus species (Moraceae) in turkey. *Turkish Journal of*

Pharmaceutical Sciences, 18(2), 157–166.
<https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.02779>

Fda. (n.d.). *SYMLIN (pramlintide acetate) injection*. www.fda.gov/medwatch.

French, S. A., Epstein, L. H., Jeffery, R. W., Blundell, J. E., & Wardle, J. (2012). Eating behavior dimensions. Associations with energy intake and body weight. A review. In *Appetite* (Vol. 59, Issue 2, pp. 541–549).
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.07.001>

Fu, W., Patel, A., Kimura, R., Souady, R., & Jhamandas, J. H. (2017). Amylin Receptor: A Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 23, Issue 8, pp. 709–720). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.003>

Gholam, G. M. (2022). Molecular docking of the bioactive compound *Ocimum sanctum* as an inhibitor of Sap 1 *Candida albicans*. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 3(1), 18–24. <https://doi.org/10.29303/sjp.v3i1.157>

Gjermani, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchhof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blüher, M., Garten, A., & Le Duc, D. (2021). Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*, 11(10), 1–28. <https://doi.org/10.3390/biom11101426>

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021a). *Textbook of Medical Physiology 14th Ed* (14th ed.). Elsevier.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021b). *Textbook of Medical Physiology 14th Ed* (14th ed.). Elsevier.

Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>.

Hansen, T. T., Mead, B. R., García-Gavilán, J. F., Korndal, S. K., Harrold, J. A., Camacho-Barcía, L., Ritz, C., Christiansen, P., Salas-Salvadó, J., Hjorth, M. F., Blundell, J., Bulló, M., Halford, J. C. G., & Sjödín, A. (2019). Is reduction in appetite beneficial for body weight management in the context of overweight and obesity? Yes, according to the SATIN (Satiety Innovation) study. *Journal of Nutritional Science*, 8, e39.
<https://doi.org/10.1017/jns.2019.36>

Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2014). *Diagnosis, Tata Laksana dan Pencegahan Obesitas pada Anak dan Remaja*.

Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*, 3(1), 171–177.

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). In Silico Study of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), 137–153.
<https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>

- Jain, S., & Singh, S. N. (2018). Regulation of Food Intake : A Complex Process. *Defence Life Science Journal*, 3(2), 182. <https://doi.org/10.14429/dlsj.3.12401>
- Jebeile, H., Kelly, A. S., O'Malley, G., & Baur, L. A. (2022). Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 10(5), 351–365. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)
- KEMENKES RI. (2016). *Pedoman Umum Pengendalian Obesitas*. KEMENKES RI.
- Koban, M. A. G., Lestari, S. R., & Setiowati, F. K. (2022). Analisis In Silico Naringenin dari Umbi Akar Batu (*Gerrardanthus macrorhizus* Harv.ex Benth. & Hook.f.) sebagai Antitusif terhadap Reseptor N-methyl-D-aspartate. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 7(3), 172–182. <https://doi.org/10.24002/biota.v7i3.5912>
- Kommer, S. P., Kumar, A., Chitkara, D., & Mittal, A. (2024). Pramlintide an Adjunct to Insulin Therapy: Challenges and Recent Progress in Delivery. In *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (Vol. 388, Issue 1, pp. 81–90). American Society for Pharmacology and Experimental Therapy (ASPET). <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001679>
- Krieger, J. P. (2020). Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. In *Peptides* (Vol. 131). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170342>
- Kumari, S., Shukla, S., & Acharya, S. (2022). Childhood Obesity: Prevalence and Prevention in Modern Society. *Cureus*, 14(11), 1–7. <https://doi.org/10.7759/cureus.31640>
- Kurniawan, R., Suhartati, T., AS, Y., Meriyanti, D., & Sukrasno, S. (2021). Potential Antibacterial Activity of Bioactive β -sitosterol from Root Bark of *Rhizophora apiculata* from Lampung Coastal. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 24(4), 114–119. <https://doi.org/10.14710/jksa.24.4.114-119>
- Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL*, 2(2). <https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851>
- Li, R., Zhu, Q., Wang, X., & Wang, H. (2022). Mulberry leaf polyphenols alleviated high-fat diet-induced obesity in mice. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.979058>
- Lister, N. B., Baur, L. A., Felix, J. F., Hill, A. J., Marcus, C., Reinehr, T., Summerbell, C., & Wabitsch, M. (2023). Child and adolescent obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00435-4>
- Lobstein, T., & Brinsden, H. (2019). *Atlas of Childhood Obesity*. www.worldobesity.org
- M. Calderon-Montano, J., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C., & Lopez-Lazaro, M. (2011). A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in*

Medicinal Chemistry, 11(4), 298–344.
<https://doi.org/10.2174/138955711795305335>

- Maffei, C., Olivieri, F., Valerio, G., Verduci, E., Licenziati, M. R., Calcaterra, V., Pelizzo, G., Salerno, M., Staiano, A., Bernasconi, S., Buganza, R., Crinò, A., Corciulo, N., Corica, D., Destro, F., Di Bonito, P., Di Pietro, M., Di Sessa, A., deSanctis, L., ... Wasniewska, M. (2023). The treatment of obesity in children and adolescents: consensus position statement of the Italian society of pediatric endocrinology and diabetology, Italian Society of Pediatrics and Italian Society of Pediatric Surgery. In *Italian Journal of Pediatrics* (Vol. 49, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01458-z>
- Mahboubi, M. (2019). *Morus alba* (mulberry), a natural potent compound in management of obesity. In *Pharmacological Research* (Vol. 146, pp. 1–7). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104341>
- Malczyk, Ż., Pasztak-Opilka, A., & Zachurczok, A. (2024). Different Eating Habits Are Observed in Overweight and Obese Children Than in Normal-Weight Peers. *Children*, 11(7), 834. <https://doi.org/10.3390/children11070834>
- Mathiesen, D. S., Lund, A., Vilsbøll, T., Knop, F. K., & Bagger, J. I. (2021). Amylin and Calcitonin: Potential Therapeutic Strategies to Reduce Body Weight and Liver Fat. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.617400>
- Mathur, V., Alam, O., Siddiqui, N., Jha, M., Manaihiya, A., Bawa, S., Sharma, N., Alshehri, S., Alam, P., & Shakeel, F. (2023). Insight into Structure Activity Relationship of DPP-4 Inhibitors for Development of Antidiabetic Agents. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28155860>
- Maulida, Z. M., Ummahati, D., & Muna, L. N. (2023). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, Dan Toksisitas Senyawa Aktif Dalam Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*). *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 4(1), 90–98. <https://doi.org/10.33859/jpcs>
- Miller, G. D. (2019). Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. In *American Journal of Lifestyle Medicine* (Vol. 13, Issue 6, pp. 586–601). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1559827617716376>
- Muharram, I. P. H., Romadhona, N., & Nurrhyuliawati, W. (2022). Aktivitas Farmakologis Murbei Putih (*Morus Alba*): Kajian Pustaka. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1). <https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.268>
- Nogueira-de-Almeida, C. A., Weffort, V. R. S., Ued, F. da V., Ferraz, I. S., Contini, A. A., Martinez, E. Z., & Ciampo, L. A. D. (2024). What causes obesity in children and adolescents? In *Jornal de Pediatria* (Vol. 100, pp. S48–S56). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.09.011>

- Novianty, R. (2023). Analisis Farmakokinetik, Toksisitas Dan Drug-Likeness Lima Senyawa Aktif Biji Pinang Sebagai Antidepresan Secara In Silico Analysis Of Pharmacokinetics, Toxicity And Drug-Likeness Of Five Areca Nuts Compounds As Antidepressants In Silico. *Jurnal Inovasi Pendidikan Dan Sains*, 4(1), 61–66. <http://www.swissadme.ch/index.php>
- Panek-krzyśko, A., & Stompor-gorący, M. (2021). The pro-health benefits of Morusin administration—an update review. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13093043>
- Parikh, T., Goti, A., Yashi, K., Kadam, S., Dihora, R., Paiwal, K., & Parmar, N. (2023). Analyzing the complications of children with obesity: a systematic review of its effective management based on the latest guidelines. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 10(8), 1317–1329. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20232255>
- PERMENKES. (2020). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 tentang Standar Antropometri Anak*.
- Prakash, M., Basavaraj, B. V., & Chidambara Murthy, K. N. (2019). Biological functions of epicatechin: Plant cell to human cell health. In *Journal of Functional Foods* (Vol. 52, pp. 14–24). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.021>
- Purnamasari, T. J., Ilone, S., & Setiawan, D. (2023). Cost Utility Analysis Vildagliptin dan Glimepiride dalam Mencegah Komplikasi Mikrovaskuler menggunakan Model Markov. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 13(4). <https://doi.org/10.22146/jmpf.88587>
- Puspita, P. J., Liliyani, N. P. P., & Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 73–87.
- Razavi, M., Wei, Y. Y., Rao, X. Q., & Zhong, J. X. (2022). DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. In *Military Medical Research* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00410-2>
- Reda, T. K., Geliebter, A., & Pi-Sunyer, F. X. (2002). Amylin, food intake, and obesity. In *Obesity Research* (Vol. 10, Issue 10, pp. 1087–1091). North American Assoc. for the Study of Obesity. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.147>
- Rimmington, F. (2020). Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 26(6), S153–S156. <https://doi.org/10.36303/SAJAA.2020.26.6.S3.2562>
- Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, J. A. (2015). Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 64, Issue 1, pp. 35–46). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>

- Salim, B. R. K., Wihandani, D. M., & Dewi, N. N. A. (2021a). Obesitas sebagai faktor risiko terjadinya peningkatan kadar trigliserida dalam darah: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 519–523. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1031>
- Salim, B. R. K., Wihandani, D. M., & Dewi, N. N. A. (2021b). Obesitas sebagai faktor risiko terjadinya peningkatan kadar trigliserida dalam darah: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 519–523. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1031>
- Salman, Firawati, Setiawan, D., Nuradi, Muzayyidah, Usman, S., Sari, P. R., Kurniaty, L., Ardiani, R., Firsty, G. R., Deniyati, Ramadhani, F. N., Krisnawati, M., Hasanah, N., Abdullah, R., & Angganawati, R. T. (2024). *Farmakokinetika* (Ruslin & A. Jabbar, Eds.; 1st ed.). Eureka Media Aksara.
- Sari, D. O., Lorensia, A., Rahem, A., & Lestiono, L. (2023). Uji Efektivitas Dan Keamanan Kombinasi Metformin-Vildagliptin Pada Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rspal Dr. Ramelan Surabaya. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 8(2), 166–175. <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i2.1309>
- Singh, A. K., Patel, P. K., Choudhary, K., Joshi, J., Yadav, D., & Jin, J. O. (2020). Quercetin and coumarin inhibit dipeptidyl peptidase-IV and exhibits antioxidant properties: In silico, in vitro, ex vivo. *Biomolecules*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/biom10020207>
- Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Efficacy and safety of lorcaserin in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(2), 183–190. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1703109>
- Suzuki, K., Jayasena, C. N., & Bloom, S. R. (2012). Obesity and appetite control. In *Experimental Diabetes Research* (Vol. 2012). <https://doi.org/10.1155/2012/824305>
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Thahara, C. A., Rizarullah*, R., Atika, R. A., & Wahab, A. (2022). Potensi Pendekatan in Silico Sebagai Penghambat Aktivitas Protein Protease Utama SARS-CoV-2 dari Tiga Senyawa Tanaman Obat Jahe Merah. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 6(3), 207–218. <https://doi.org/10.24815/jipi.v6i3.24914>
- Timalsina, K., Bhusal, A., Kunwar, R. M., Bussmann, R. W., & Paniagua-Zambrana, N. Y. (2021). *Morus alba L. Morus serrata Roxb. Moraceae* (pp. 1–14). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45597-2_153-1
- Tung, J. Y. L., Poon, G. W. K., Du, J., & Wong, K. K. Y. (2023). Obesity in children and adolescents: Overview of the diagnosis and management. In *Chronic Diseases and Translational Medicine* (Vol. 9, Issue 2, pp. 122–133). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cdt3.58>

- Vuittonet, C. L., Sbharwal, A., & Pitchumoni, C. S. (2020). Obesity in Older Adults: Pathophysiology and Clinical Implications. In *Geriatric Gastroenterology* (pp. 1–19). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90761-1_98-1
- Wittekind, D. A., Kratzsch, J., Mergl, R., Baber, R., Wirkner, K., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Villringer, A., & Kluge, M. (2023). Leptin, but not ghrelin, is associated with food addiction scores in a population-based subject sample. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1200021>
- 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), 216–228. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Yang, Y., Chen, Z., Zhao, X., Xie, H., Du, L., Gao, H., & Xie, C. (2022). Mechanisms of Kaempferol in the treatment of diabetes: A comprehensive and latest review. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.990299>
- Yin, R., Xu, Y., Wang, X., Yang, L., & Zhao, D. (2022). Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>

