

**STUDI *IN SILICO*: BIJI KACANG TUNGGAK (*Vigna unguiculata*) SEBAGAI ANTI DISLIPIDEMIA DENGAN INHIBISI PCSK9 DAN AKTIVASI ABCA1**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**Rona Maulidia Bakhita**

**21801101098**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2023**

## ANALISIS POTENSI BIJI KACANG TUNGGAK (*Vigna unguiculata*) SEBAGAI ANTI-DISLIPIDEMIA DENGAN AKTIVASI ABCA1 DAN PENGHAMBATAN PCSK9 DENGAN METODE *IN SILICO*

Rona Maulidia Bakhita, Hardadi Airlangga, Dini Sri Damayanti\*  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) mengandung banyak senyawa aktif yang memiliki potensi Anti-dislipidemia. Tingginya kasus dislipidemia dan efek samping pengobatan, menyebabkan peneliti tertarik untuk melakukan inovasi baru berupa terapi obat herbal kacang tunggak. Tujuan utama penelitian untuk mengetahui potensi senyawa aktif kacang tunggak sebagai anti-dislipidemia dengan mekanisme aktivasi ABCA1 dan inhibisi PCSK9 secara *in silico*.

**Metode:** Kekuatan ikatan senyawa aktif biji kacang tunggak terhadap protein PCSK9 dan ABCA1 diukur menggunakan Autodocvina versi 1.5.6 yang dibandingkan dengan alirocumab dan probucol sebagai kontrol obat. Sedangkan prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik berbasis website pada pkCSM. Penelitian menggunakan pendekatan analisis deskriptif dengan validasi *docking* berbasis *Root Mean Square Deviation*.

**Hasil:** Kekuatan ikatan senyawa aktif terhadap PCSK9 paling baik antara lain Genistin ( $\Delta G$  -9,1 kkal/mol), Daidzin ( $\Delta G$  -8,8 kkal/mol), Quercetin ( $\Delta G$  -8,2 kkal/mol) dengan persentase kesamaan asam amino Genistin 85%, Daidzin 28%, Quercetin 57%. Kekuatan ikatan senyawa aktif terhadap ABCA1 paling baik antara lain Genistein ( $\Delta G$  -7,4 kkal/mol), Genistin ( $\Delta G$  -7,2 kkal/mol), Daidzin ( $\Delta G$  -7,2 kkal/mol) dengan persentase kesamaan asam amino Genistein 0%, Genistin 86%, Daidzin 84%. Hasil potensi sifat fisikokimia didapatkan hasil semua senyawa aktif masuk kriteria lipinski. Adapun prediksi sifat farmakokinetik mendapatkan hasil absorpsi intestinal rata-rata diatas 73%, permeabilitas Caco2 rata-rata dibawah 0,9, VDss rata-rata dibawah 0,45, BBB rata-rata dibawah -0,9, CLTOT rata-rata 0,25 dan tidak berpotensi hepatotoksik.

**Kesimpulan:** Senyawa aktif biji kacang tunggak mempunyai potensi sebagai Anti-dislipidemia dengan mengaktifkan ABCA1 dan menghambat PCSK9 yaitu Genistein dan Daidzein. Keduanya mempunyai kelarutan yang tinggi dan farmakokinetik yang bagus, serta tidak toksik.

**Kata Kunci :** *Anti-dislipidemia; Vigna unguiculata; in silico.*

## ANALYSIS POTENTIAL SEED COW BEAN (*Vigna unguiculata*) AS ANTI-DYSLIPIDEMIA WITH ACTIVATION OF ABCA1 AND INHIBITION OF PCSK9 USING *IN SILICO* METHOD

Rona Maulidia Bakhita, Hardadi Airlangga, Dini Sri Damayanti\*  
Faculty of Medicine University of Islam Malang

### ABSTRACT

**Introduction:** Cow bean (*Vigna unguiculata*) contains various of active compounds, that have the potential as Anti-dyslipidemia. The high cases of dyslipidemia and the side effects of treatment have caused researchers to be interested in carrying out new innovations in the form of cowpea herbal medicinal therapy. The purpose of this research to predict the potential of cow bean active compounds as anti-dyslipidemia with mechanism activation ABCA1 and inhibit PCSK9, and also to predict the effectiveness, solubility, and safety using *in silico* method.

**Method:** This research is molecular docking. The affinity of the cow bean's active compound seeds for protein PCSK9 and ABCA1 was measured using autodoc Vina and will be compared to alirocumab and probucol as drug controls. Pharmacokinetic's prediction test, physicochemical and toxicity profiles using pkCSM. The model for analysis is using analytical descriptive and validation of molecular docking is based on Root Mean Square Deviation.

**Results:** The active compounds have high affinity for PCSK9 is Genistin ( $\Delta G$  -9,1 kcal/mol), Daidzin ( $\Delta G$  -8,8 kcal/mol), Quercetin ( $\Delta G$  -8,2 kcal/mol) with the percentage of amino acid equation Genistin 38%, Daidzin 0%, Quercetin 30%. The active compounds have high affinity for ABCA1 is Genistein ( $\Delta G$  -7,4 kkal/mol), Genistin ( $\Delta G$  -7,2 kkal/mol), Daidzin ( $\Delta G$  -7,2 kkal/mol) with the percentage of amino acid equation Genistein 0%, Genistin 86%, Daidzin 84%. The results of the physicochemical profiles all compounds complied with lipinski's rule. Prediction of pharmacokinetic properties obtained an average intestinal absorption value 73%, Caco2 permeability on average under 0,9, VDss average under 0,45, BBB average above -0,9, CLTOT average 0,25 and all the active compound is not potentially hepatotoxic.

**Conclusion:** The active compounds of cow bean seeds has a potential to be an anti-dyslipidemia by activating ABCA1 and inhibiting PCSK9 which is Genistein, Genistin, Daidzin, Quercetin. These four compounds are soluble in water, have good pharmacokinetics and are not potentially hepatotoxic.

**Keywords:** *Anti-dyslipidemia; Vigna unguiculata; in silico.*

\*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

University of Islam Malang, Faculty of Medicine



University of Islam Malang  
**REPOSITORY**



Hak Cipta Milik UNISMA

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Teknologi pangan yang terus berkembang pada saat ini, menyebabkan berbagai dampak yang salah satunya yaitu meningkatnya berbagai penyakit metabolik seperti dislipidemia, hiperkolesterol, dan obesitas. Dislipidemia adalah salah satu kelainan metabolik akibat perubahan faktor lingkungan dan metabolisme lipid, ditandai peningkatan kadar kolesterol total (TC), *Triglyceride* (TG), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah (Yuniarti *et al.*, 2019). Berdasarkan data didapatkan dislipidemia dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular yang menjadi penyebab kematian terbanyak pada 30 tahun terakhir (Lin *et al.*, 2018).

Beberapa faktor resiko dari dislipidemia antara lain usia tua, obesitas atau overweight, diabetes, obat-obatan seperti prednisona dan agen *immunosuppressive* (Lauria, 2016). Kegemukan yang dapat meningkatkan risiko dislipidemia berupa kelainan kadar TC, TG, dan LDL. Selain itu, hipertensi meningkatkan risiko kelainan pada tingkat TC dan LDL (Pradipta *et al.*, 2020). Beberapa perilaku kesehatan dapat memiliki efek penyebab dislipidemia. Contohnya merokok, kurangnya olahraga, nutrisi, dan kegemukan atau obesitas. (Mozaffarian *et al.*, 2016). Metabolisme lipid tubuh berhubungan dengan patofisiologi dislipidemia. Kelebihan asupan lemak menyebabkan kolesterol di hati. Hati terus memproduksi lebih banyak kolesterol, tetapi kepadatan reseptor LDL menurun, yang menyebabkan kolesterol menumpuk di dinding pembuluh darah menyebabkan aterosklerosis. (Kolovou GD,2005).

Salah satu faktor dari peningkatan LDL adalah hiperaktivasi dari protein PCSK9. Protein tersebut berfungsi meregulasi *LDL-receptor* dengan cara menurunkan ekspresi gen untuk produksinya di hepar. Peningkatan aktivitas dari PCSK9 berakibat LDL-reseptor yang di ekspresikan ke permukaan sel hepar akan mengalami berkurang. Dengan demikian LDL yang berada pada sirkulasi darah akan meningkat (Chaudhary,2017). Protein lain yang berperan meningkatkan kadar kolesterol adalah menurunnya aktivasi protein *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1). ABCA1 merupakan protein membran sel integral yang berfungsi mengubah kelebihan kolesterol di hepar menjadi cairan empedu yang nantinya akan dibuang melalui feses. ABCA1 juga berperan dalam ekspresi gen produksi HDL yang berfungsi untuk mengikat LDL dalam sirkulasi darah untuk dimetabolisme di hepar. penemuan obat baru dengan menurunkan kinerja PCSK9 dan meningkatkan kinerja ABCA1 perlu dikaji lebih lanjut (Liu and Tang, 2012).

Pengobatan untuk dyslipidemia antara lain menggunakan *statin, fibrat, ezetimibe, glycocholate, probucol, alirocumab*. Beberapa obat antidislipidemia memiliki efek samping berupa mual muntah, sakit kepala, lemas, myalgia, serta kontraindikasi seperti penggunaan pada ibu hamil atau orang dengan gangguan hepar. Sehingga solusi dari masalah tersebut adalah dengan mengembangkan potensi tanaman herbal yang dapat dijadikan sebagai obat antidislipidemia (Liu and Tang, 2012).

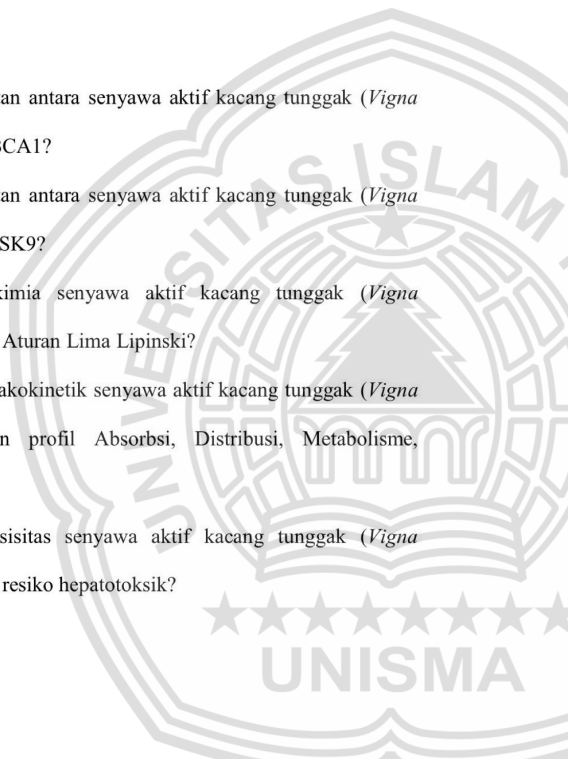
Salah satu tanaman yang dapat dikembangkan pengobatan herbal antidislipidemia adalah kacang tunggak (*Vigna unguiculata*). Kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) mengandung beberapa senyawa aktif diantaranya isoflavon yaitu *daidzin, glycitin, genistin, daidzein, glycitein*, dan *genistein* (Primiani *et al.*,

2018) serta *flavonoid* berupa *quercetin*, *kaempferol* dan *isorhamnetin* (Lattanzio *et al.*, 2000). Pada penelitian sebelumnya sudah dilakukan dengan pemberian makanan yang bercampur ekstrak kacang tunggak 17,5 mg/KgBb yang diberikan pada tikus wistar jantan (umur 7 minggu) yang dimediasi dislipidemia, pemberian makan selama 7 hari ditemukan hasil kadar kolesterol dan LDL turun (Weththasinghe *et al.*, 2014).

Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* untuk menentukan apakah ada potensi pencegahan dislipidemia. Metode ini dipilih dikarenakan sangat akurat dalam melihat interaksi molekuler antara ligan dan protein target, disamping itu juga keunggulannya minim pengeluaran dan cepat. Namun, memiliki kekurangan yakni perlu adanya studi lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hasil mengenai efektivitas dari senyawa aktif secara klinis (Damayanti, 2020).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kekuatan ikatan antara senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap ABCA1?
2. Bagaimana kekuatan ikatan antara senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap PCSK9?
3. Bagaimana sifat fisikokimia senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan Aturan Lima Lipinski?
4. Bagaimana prediksi farmakokinetik senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan profil Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi?
5. Bagaimana prediksi toksisitas senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan resiko hepatotoksik?



### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengeksplor tanaman herbal yang berpotensi dapat dijadikan sebagai obat antidislipidemia

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap ABCA1.
2. Untuk mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap PCSK9.
3. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan Aturan Lima Lipinski.
4. Mengetahui farmakokinetik senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan profil Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi.
5. Mengetahui toksisitas senyawa aktif kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) berdasarkan resiko hepatotoksik.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif kacang kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) dalam mencegah dislipidemia berdasarkan kekuatan ikatan antar molekul senyawa aktif dan protein target, sekaligus sifat fisikokimia farmakokinetik senyawa.



#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Sebagai pilihan alternatif dalam tatalaksana farmakologi anti-dislipidemia





## BAB VII

### PENUTUP

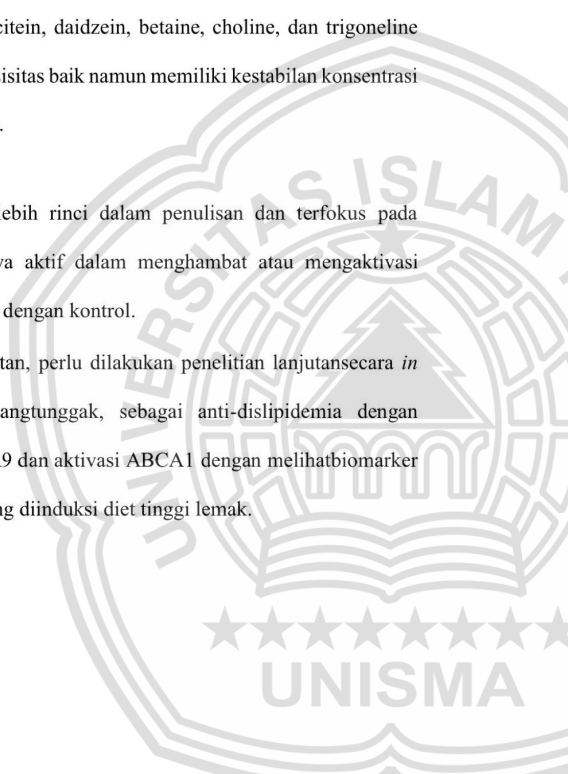
#### 7.1 Kesimpulan

1. Senyawa aktif biji kacang tunggak yaitu daidzein, genestein dan genistin mempunyai afinitas terhadap PCSK9 yang lebih rendah dibandingkan kontrol.
2. Senyawa aktif kacang tunggak yaitu isorhamnetin , kaemferol, quersetin, dan daidzein mempunyai afinitas yang sama dengan kontrol terhadap ABCA1
3. Genistein, kaemferol, glycitein, daidzein, 5-({[3-chloro-5-(trifluorome thyl)-2pyridyl]methyl}thio)-4-pentyl-4H1,2,4-triazol-3-olAcid, betain, choline, L- iditol dan trigoneline mempunyai sifat larut dalam air, mudah diserap di intestinal dan memiliki bioavailbitias yang baik jika dikonsumsi secara oral.
4. genestein, 5-({[3-chloro-5-(trifluorome thyl)2pyridyl]methyl}thio)-4-pentyl-4H1,2,4-triazol-3-olAcid, glycitein, daidzein, betaine, choline, dan trigoneline memiliki nilai ADME dan toksisitas baik namun memiliki kestabilan konsentrasi dalam darah yang kurang baik.

#### 7.2 Saran

Saran bagi peneliti untuk lebih rinci dalam penulisan dan terfokus pada pembahasan mekanisme senyawa aktif dalam menghambat atau mengaktivasi protein target yang dibandingkan dengan kontrol.

Saran untuk penelitian lanjutan, perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vivo* potensi senyawa aktif kacang tunggak, sebagai anti-dislipidemia dengan mekanisme penghambatan PCSK9 dan aktivasi ABCA1 dengan melihat biomarker dislipidemia pada hewan cobayang diinduksi diet tinggi lemak.



## DAFTAR PUSTAKA

- Alleyne, C. *et al.* (2020) ‘Series of Novel and Highly Potent Cyclic Peptide PCSK9 Inhibitors Derived from an mRNA Display Screen and Optimized via Structure-Based Design.’, *Journal of medicinal chemistry*, 63(22), pp. 13796–13824. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01084.
- Anwar, T. and Bahri (2004) ‘Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Jantung Koroner’, *Fakultasa Kedokteran Sumatera Utara*, (January 2004), pp. 1–10.
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S. and Lestari, R. D. (2020) ‘Studi *In silico* Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit ( *Zingiber officinale* Rosc .) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase ,  $\beta$ -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik *In silico* Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes’, pp. 147–158.
- B. Fernandes, T. *et al.* (2016) ‘Analysis of the Applicability and Use of Lipinski`s Rule for Central Nervous System Drugs’, *Letters in Drug Design & Discovery*, 13(10), pp. 999–1006. doi: 10.2174/1570180813666160622092839.
- Bruckert, E., Giral, P. and Tellier, P. (2003) ‘Perspectives in cholesterol-lowering therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption’, *Circulation*, 107(25), pp. 3124–3128. doi: 10.1161/01.CIR.0000072345.98581.24.
- Damayanti DS, Nurdiana, Chandra Kusuma HMS, Soeatmadji DW. (2019) The

potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on *in silico* analysis. *Int J Appl Pharm.* 2019;11(Special Issue 6):72–9.

Dini Sridamayanti. (2021). Studi *In silico* Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L.) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase-Glucoamylase. FK UNISMA

Dini Sridamayanti. (2021). Potensi senyawa aktif biji kacang merah (*phaseolus vulgaris*) sebagai anti Alzheimer dengan aktivasi alfa sekretase dan penghambatan beta sekretase secara *in silico*. FK UNISMA

Dini Sridamayanti. (2019). Pendekatan *In silico* Dalam Menyingkap Potensi Antikanker Meciadanol. *Jurnal Kimia Riset*

Ekowati, J. *et al.* (2018) ‘Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y12 receptor and their ADMET prediction’, *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences*, 50(2), pp. 203–219. doi: 10.5614/j.math.fund.sci.2018.50.2.8.

Favari, E. *et al.* (2004) ‘Probucol inhibits ABCA1-mediated cellular lipid efflux.’, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(12), pp. 2345–2350. doi: 10.1161/01.ATV.0000148706.15947.8a.

B. Fernandes T, C. F. Segretti M, C. Polli M, Parise-Filho R. (2016) Analysis of the Applicability and Use of Lipinski’s Rule for Central Nervous System Drugs. *Lett Drug Des Discov.*;13(10):999–1006.

- Husnah (2017) 'Association between Central Obesity and Waist / Hip Circumference ( WHCR ) to Dyslipidemia among Adult Patients in', *World Nutrition Journal*, 1(i2), pp. 18–22. doi: 10.25220/WNJ/V01.i2.0004.
- Hidayatullah MR. (2020) Prevention of Increasing Total Cholesterol Level Using Cowpea Yoghurt. *Media Keperawatan Indones.*
- Jones, L. (2011) 'Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol--United States, 1999-2002 and 2005-200.', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 60(4), pp. 109–114.
- Kemenkes RI (2013) 'Dasar Dasar Kefarmasian Jilid 1', pp. 1–168.
- Kopin, L. and Lowenstein, C. (2017) 'Dyslipidemia.', *Annals of internal medicine*, 167(11), pp. ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC201712050.
- Kusumaningrum, A. G., Prijadi, B. and Widodo, M. A. (2017) 'EFEK EKSTRAK KACANG TUNGGAK (*Vigna unguiculata*) TERHADAP KADAR SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) SERUM TIKUS GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIPAPAR DENGAN ASAP MESIN BERBAHAN BAKAR BENSIN', *Majalah Kesehatan*, 4(1), pp. 1–8. doi: 10.21776/ub.majalahkesehatan.2017.004.01.1.
- Lagorce, D. *et al.* (2017) 'Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors', *Scientific Reports*, 7(December 2016), pp. 1–15. doi: 10.1038/srep46277.
- Lattanzio, V. *et al.* (2000) 'Role of endogenous flavonoids in resistance mechanism of *Vigna* to aphids.', *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(11), pp.

5316–5320. doi: 10.1021/jf000229y.

Lin, C. F. *et al.* (2018) ‘Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region’, *International Journal of Gerontology*, 12(1), pp. 2–6. doi: 10.1016/j.ijge.2018.02.010.

Mayer, G., Poirier, S. and Seidah, N. G. (2008) ‘Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels.’, *The Journal of biological chemistry*, 283(46), pp. 31791–31801. doi: 10.1074/jbc.M805971200.

Mozaffarian, D. *et al.* (2016) ‘Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association.’, *Circulation*, 133(4), pp. e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

Della Pepa, G. *et al.* (2017) ‘Alirocumab for the treatment of hypercholesterolaemia.’, *Expert review of clinical pharmacology*, 10(6), pp. 571–582. doi: 10.1080/17512433.2017.1318063.

Pfuetze, K. D. and Dujovne, C. A. (2000) ‘Probuco.’, *Current atherosclerosis reports*, 2(1), pp. 47–57. doi: 10.1007/s11883-000-0094-0.

Pires, D. E. V., Blundell, T. L. and Ascher, D. B. (2015) ‘pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures’, *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), pp. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.

Poirier, S. *et al.* (2008) ‘The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members

VLDLR and ApoER2.’, *The Journal of biological chemistry*, 283(4), pp. 2363–2372. doi: 10.1074/jbc.M708098200.

Pradipta, S. *et al.* (2020) ‘Distribution patterns and risk factors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in Bogor, Indonesia’, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(Special Issue 1), pp. 5–8. doi: 10.22159/ijap.2020.v12s1.24045.

Primiani, C. N. *et al.* (2018) ‘Profil Isoflavon Sebagai Fitoestrogen pada Berbagai Leguminoceae Lokal Isoflavones Profile as Phytoestrogens in Various Local Leguminoceae’, *Proceeding Biology Education Conference*, 15(1), pp. 704–708.

Putra, R., Putra, R. W. and hanif, akmal mufriady (2021) ‘Peran Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Type 9 (Pcsk9) Sebagai Kontrol Dislipidemia Pada Cardiovascular Disease’, *Human Care Journal*, 6(2), pp. 376–385. Available at: <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/humancare/article/view/1111>.

Quazi, F. and Molday, R. S. (2013) ‘Differential phospholipid substrates and directional transport by ATP-binding cassette proteins ABCA1, ABCA7, and ABCA4 and disease-causing mutants.’, *The Journal of biological chemistry*, 288(48), pp. 34414–34426. doi: 10.1074/jbc.M113.508812.

Santi, A. (2015) ‘PENGARUH PEMBERIAN YOGHURT KACANG TUNGGAK (*Vigna unguiculata*) TERHADAP KETEBALAN DINDING AORTA PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK’, *Majalah Kesehatan*.

Shahab, A. (2015) ‘Tinjauan Pustaka !! Patofisiologi dan Penatalaksanaan

Dislipidemia ! O L E H'.

Sun S, Wang Y, Wu A, Ding Z, Liu X. (2019). Influence Factors of the Pharmacokinetics of Herbal Resourced Compounds in Clinical Practice. Evidence-based Complement Altern Med.

Susana N. (2015) Pengaruh Pemberian Yoghurt Kacang Tunggak (*Vigna Unguiculata*) Terhadap Peningkatan Kadar Kolesterol Hdl Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diberi Diet Tinggi Lemak. Universitas Brawijaya. p. 85.

Tomlinson, B. *et al.* (2017) 'Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia.', *Expert opinion on biological therapy*, 17(5), pp. 633–643. doi: 10.1080/14712598.2017.1305354.

Trustinah (1998) 'Biologi Kacang Tunggak', *Monograf Balikpapan*, (3–1998), pp. 1–19.

Weththasinghe, P. *et al.* (2014) 'Hypocholesterolemic and Hypoglycemic Effect of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) Incorporated Experimental Diets in Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*)', *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 2, pp. 401–405. doi: 10.1016/j.aaspro.2014.11.056.

Wohlford, G. F. *et al.* (2021) 'A phase 1 clinical trial of SP16, a first-in-class anti-inflammatory LRP1 agonist, in healthy volunteers', *PLoS ONE*, 16(5 May), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0247357.

Wong, N. D., Rosenblit, P. D. and Greenfield, R. S. (2017) 'Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond', *Cardiovascular diagnosis and*

*therapy*, 7(Suppl 1), pp. S11–S20. doi: 10.21037/cdt.2017.03.02.

Yuniarti, C. A. *et al.* (2019) ‘Hypocholesterolemic Effect of Beet Root Extract (*beta vulgaris*) in Rats’, *Public Health Perspective Journal*, 4(3), pp. 214–223.

Zhao, T.-Y. *et al.* (2019) ‘Associations of Genetic Variations in ABCA1 and Lifestyle Factors with Coronary Artery Disease in a Southern Chinese Population with Dyslipidemia: A Nested Case-Control Study’, *International Journal of Environmental Research and Public Health* . doi: 10.3390/ijerph16050786.

Zia-Ul-Haq, M. *et al.* (2013) ‘Antioxidant activity of the extracts of some cowpea (*Vigna unguiculata* (L) Walp.) cultivars commonly consumed in Pakistan’, *Molecules*, 18(2), pp. 2005–2017. doi: 10.3390/molecules18022005.

Zodda, D., Giammona, R. and Schifilliti, S. (2018) ‘Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs’, *Pharmacy*, 6(1), p. 10. doi: 10.3390/pharmacy6010010.

Pusat Informasi Obat Nasional (Pionas), Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia 2015, Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI), BPOM RI, diakses 15 Januari 2022.

UniProt. 2018. UniProtKB. <http://www.uniprot.org/uniprot/P03595>. diakses 14 Januari 2022.

Drugbank (2005). Drugbank: <https://www.drugbank.ca/> [online]. Diakses pada Januari 2022

Lauria, M. W., & Ribeiro-Oliveira, A. (2016). Diabetes and other endocrine-



metabolic abnormalities in the long-term follow-up of pancreas transplantation. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 2(1).

Zhang J, Tecson KM, Rocha NA, McCullough PA. Usefulness of alirocumab and evolocumab for the treatment of patients with diabetic dyslipidemia. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018 Apr 11;31(2):180-184.

Burke A, Dron J, Hegele R, Huff M. PCSK9: Regulation and Target For Drug Development For Dyslipidemia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2017; 57:223–244.

Seidah N, Zuhier A, Chetien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ. Res.* 2014; 114:1022–1036.

Praluent (alirocumab) injection [prescribing information]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis US; Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals; October 2015.

Ginsberg N, Rader J, Raal J. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2016;30:473–83.

Carolyn, A., Farishal, A. and Berawi, K. (2019) 'Potensi Pemberian Isoflavon Kedelai Terhadap Kadar Kolesterol Total dan LDL pada Penderita Obesitas', *Medula*, 9(1), pp. 102–106.

Arthawani, G. (2021) Digital Repository Repository Universitas Universitas Jember Jember Digital Digital Repository Repository Universitas Universitas Jember Jember, Digital Repository Universitas Jember.

Sulistyaningsih, I. and Mulyati, T. (2015) 'PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KACANG HIJAU TERHADAP KADAR KOLESTROL TOTAL PADA WANITA HIPERKOLESTEROLEMIA', *Journal of Nutrition College*, 4, pp. 154–161. doi: 10.14710/jnc.v4i2.10060.

Talirevic, E. and Jelena, S. (2012) 'Quercetin in the treatment of dyslipidemia.', *Medicinski arhiv*, 66(2), pp. 87–88. doi: 10.5455/medarh.2012.66.87-88.

Candra, G. N. H. and Wijaya, I. M. A. P. (2021) 'Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara *In silico*', *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1), pp. 13–18. doi: 10.36733/medicamento.v7i1.1497.

Zhang, Y. et al. (2016) 'Dietary component isorhamnetin is a PPAR $\gamma$  antagonist and ameliorates metabolic disorders induced by diet or leptin deficiency', *Scientific reports*, 6, p. 19288. doi: 10.1038/srep19288.

