

## DETEKSI SENYAWA PIPERINE DARI CABE JAWA (*Piper retrofractum* Vahl) UNTUK TERAPI ANTI HIPERKOLESTEROLEMIA STUDI *In Silico*

Umarudin Umarudin<sup>1</sup>, Fajar Anggi Yusufi<sup>2</sup>, Syukrianto<sup>3</sup>, Andhika Dwi  
Aristyawan<sup>4</sup>, Ramadhan Renaisansa<sup>5</sup>  
Akademi Farmasi Surabaya<sup>1-5</sup>

Email<sup>1</sup>: [umarsains54@gmail.com](mailto:umarsains54@gmail.com)

### ABSTRAK

Hiperkolesterolemia adalah kondisi peningkatan kadar kolesterol dalam darah akibat konsumsi lemak berlebihan, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara asupan dan metabolisme lemak. Tanaman cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) dikenal memiliki berbagai manfaat dan khasiat, termasuk sebagai ramuan dalam pembuatan obat tradisional dan sebagai pangan fungsional. Kandungan metabolit sekunder pada cabe jawa adalah piperin. Piperin memberikan rasa yang khas pedas dan dideteksi bisa menurunkan hiperkolesterolemia, sehingga diperlukan studi *in silico*. Tujuan penelitian ini adalah deteksi senyawa piperine dari cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) untuk terapi anti hiperkolesterolemia studi *In Silico*. Metode yang digunakan persiapan senyawa menggunakan aplikasi Pyrx 0.8 dengan format PDB. Mempersiapkan protein HMG-CoA Reduktase menggunakan Discovery Studio untuk menghilangkan ligand dan air. Molecular docking yang dilakukan dengan metode studi *in silico* menggunakan software HEX Cuda 8.0.0. Hasil studi *in silico* menunjukkan bahwa senyawa piperin pada cabe jawa berinteraksi dengan HMG-CoA Reduktase, memiliki nilai *binding affinity* sebesar -317,90 dan berikatan dengan 3 residu asam amino. Hasil ini mengindikasikan bahwa cabe jawa berpotensi sebagai terapi anti hiperkolesterolemia.

**Kata Kunci:** *Piper retrofractum* Vahl, *in silico*, anti hiperkolesterolemia, HMG-CoA

### ABSTRACT

*Increased cholesterol levels in the blood characterize Hypercholesterolemia due to excessive fat consumption, leading to an imbalance between fat intake and metabolism. The plant Piper retrofractum Vahl, commonly known as Javanese long pepper, is recognized for its various benefits and properties, including its use in traditional medicine formulations and as a functional food ingredient. The secondary metabolite present in Javanese long pepper is piperine, which imparts a characteristic intense flavor and has been shown to have the potential to lower Hypercholesterolemia, necessitating an in silico study. This research aims to detect the piperine compound from Piper retrofractum Vahl as an anti-hypercholesterolemia therapy through an in silico study. The methodology involves the preparation of compounds using the Pyrx 0.8 application in PDB format, followed by preparing the HMG-CoA Reductase protein using Discovery Studio to remove ligands and water molecules. Molecular docking was conducted using an in silico approach with HEX Cuda 8.0.0 software. The results of the in silico study*

*indicate that piperine from Javanese long pepper interacts with HMG-CoA Reductase, demonstrating a binding affinity value of -317.90 and interacting with three amino acid residues. These findings suggest that Javanese long pepper can be used as an anti-hypercholesterolemia therapy.*

*Keywords: Piper retrofractum Vahl, in silico, anti-hypercholesterolemia, HMG-CoA*

## **PENDAHULUAN**

Hiperkolesterolemia adalah kondisi peningkatan kadar kolesterol dalam darah yang disebabkan oleh konsumsi lemak berlebihan, sehingga keseimbangan antara asupan dan metabolisme lemak terganggu (1-2). Kondisi ini dapat dipicu oleh faktor genetik atau kebiasaan hidup yang tidak sehat. Mekanisme terjadinya hiperkolesterolemia melibatkan proses pencernaan makanan berlemak di usus, yang menghasilkan asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol (3).

Berdasarkan Survei Konsumsi Rumah Tangga (SKRT) 2004, prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada usia 25-65 tahun adalah 1,5%, sementara prevalensi kadar kolesterol dalam batas tinggi (200-249 mg/dl) mencapai 11,2%. Kelompok dengan kadar kolesterol dalam batas tinggi berisiko menjadi hiperkolesterolemia jika tidak menjalani gaya hidup sehat dan seimbang. Data RISKESDAS 2007 menunjukkan adanya peningkatan, di mana 44,9% penduduk usia lebih dari 15 tahun memiliki kolesterol tinggi. Sementara itu, RISKESDAS 2013 melaporkan bahwa 35,9% penduduk berusia di atas 15 tahun memiliki kolesterol total abnormal. Meskipun terjadi penurunan, angka tersebut tetap menunjukkan prevalensi kolesterol tinggi yang memerlukan penanganan segera. (4). Data terbaru dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menunjukkan bahwa prevalensi kadar kolesterol total di Indonesia masih tinggi, terutama pada kelompok usia produktif. Kelompok usia 15-24 tahun menunjukkan angka prevalensi yang signifikan, diikuti oleh kelompok usia 25-34 tahun. Hal ini mengindikasikan bahwa meskipun usia muda biasanya identik dengan kondisi kesehatan yang baik, kenyataannya banyak individu dalam kelompok ini memiliki kadar kolesterol yang tidak sehat.

Peningkatan kadar kolesterol pada usia muda dapat menjadi pertanda adanya masalah kesehatan yang lebih besar yang mungkin belum sepenuhnya terdeteksi,

seperti penyakit kardiovaskular dan penyakit metabolik lainnya. Oleh karena itu, diperlukan upaya pencegahan dan penanganan yang lebih efektif untuk menurunkan prevalensi kolesterol tinggi di Indonesia. Pengobatan hiperkolesterolemia sering kali dilakukan dengan menggunakan obat-obatan golongan statin. Statin bekerja dengan menurunkan kadar kolesterol jahat (LDL) dengan cara menghambat produksi kolesterol di hati. Setelah dikonsumsi, statin menuju ke hati untuk mengikat dan menghambat enzim HMG-CoA reductase, sehingga mengurangi produksi kolesterol. Penurunan kadar kolesterol di hati ini kemudian memicu aktivasi pengolahan SREBPS (faktor transkripsi yang diatur oleh sterol), yang meningkatkan jumlah reseptor LDL di membran sel hati (5). Berdasarkan BPOM, penggunaan obat statin dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping seperti sakit kepala dan gangguan pada saluran pencernaan, termasuk konstipasi, diare, mual, dan muntah. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan pemanfaatan bahan alami seperti cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl).

Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) mengandung beberapa kelompok senyawa, seperti steroid, saponin, alkaloid, tanin, dan lainnya. Senyawa yang khas pada cabe jawa adalah golongan alkaloid, dengan turunan seperti piperin, piperidin, piperlongumine, dan sebagainya (6-8). Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) juga mengandung asam amino bebas, damar, dan minyak atsiri (9). Tanaman cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) memiliki berbagai manfaat dan khasiat. Manfaatnya meliputi penggunaan sebagai bahan obat tradisional dan campuran dalam minuman, sedangkan khasiatnya mencakup pengobatan tekanan darah rendah, influenza, sesak napas, serta penurunan kadar kolesterol total (10). Studi *in vivo* telah mengkaji cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) sebagai obat anti-hiperlipidemia. Hal ini dibuktikan dengan kemampuan ekstraknya dalam mempengaruhi profil lipid dan histologi arteri koroner pada tikus putih jantan yang diberi diet tinggi lemak secara oral selama 49 hari (11).

Penelitian oleh Anindito menunjukkan bahwa cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida pada tikus. Menurut Shah *et al.* (2011), ekstrak piperin menunjukkan penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total dalam darah (12). Oleh karena itu, diperlukan studi *in silico* untuk

membuktikan bahwa HMG-CoA reductase dapat berikatan dengan senyawa piperin. Studi *in silico* merupakan metode komputasi yang digunakan dalam ilmu kimia komputasional untuk menganalisis interaksi antara molekul atau senyawa kimia dengan protein target atau reseptor biologis tertentu. Tujuan utamanya adalah memprediksi bagaimana molekul-molekul tersebut dapat berikatan dan membentuk kompleks yang stabil. Metode ini sering dimanfaatkan dalam penelitian obat-obatan dan desain molekul untuk mengidentifikasi senyawa potensial yang memiliki afinitas tinggi terhadap protein target (13). Keunggulan studi *in silico* adalah kemudahan dalam melakukan investigasi mendalam sebelum pengujian di laboratorium, yang dapat membantu dalam pengembangan obat yang lebih efektif. *Docking molekular* digunakan untuk mengoptimalkan struktur molekul senyawa guna meningkatkan afinitas dan efikasi mereka dalam berikatan dengan target biologis (14). Studi *in silico* ini dapat dilakukan menggunakan Hex software, sebuah perangkat lunak yang dikenal luas dalam dunia penelitian ilmiah dan desain obat. Kelebihan dari Hex software adalah kemampuannya menghitung docking antara protein dan ligan, serta menghasilkan visualisasi molekul dalam bentuk 3D. Penelitian ini bermaksud untuk mendeteksi senyawa yang terkandung dalam cabe jawa yaitu piperin dalam menghambat HMG-CoA reductase dengan pendekatan studi *in silico*.

## **METODE PENELITIAN**

### **2.1 Alat dan Bahan**

Alat meliputi spesifikasi laptop, *windows*, *software PyRx*. 0.8, *HEX Cuda* 8.0.0, *Chimera*, aplikasi *Discovery Studio*. Bahan meliputi senyawa 3D dari hasil ekstrak buah cabe jawa dengan pelarut etanol terdapat senyawa piperin (6).

### **2.2 Preparasi Protein HMG-CoA Reduktase**

Metode penelitian ini diawali dengan mempersiapkan protein HMG-CoA sebagai reseptor dengan mengunduh *file* PDB protein yang diperlukan dari situs *RSCB.org*. Selanjutnya, *file* yang telah diunduh dibuka menggunakan *software Discovery Studio*. Setelah membuka *software*, pengguna memilih *file* dan membuka PDB yang telah tersimpan di *folder* penyimpanan. Pengaturan tampilan dilakukan dengan mengklik kanan, memilih "*color*," dan mengubah latar belakang menjadi

putih melalui opsi "*custom color*," kemudian mengklik "OK." Untuk menghapus ligan, pengguna memilih *script*, klik "*selection*," kemudian "*selection ligan*," dan memilih "*delete*." Molekul air dihapus dengan cara yang serupa, menggunakan *script* dan memilih "*selection water molecule*," lalu klik "*delete*." Setelah itu, warna tampilan dapat disesuaikan dengan preferensi melalui menu "*view*." Terakhir, file disimpan dengan mengklik "*file*," lalu "*save as*," dan mengubah jenis file ke format PDB.

### 2.3 Preparasi Ligan

Prosedur kerja dimulai dengan mempersiapkan senyawa piperine sebagai ligan, yang dapat diunduh dari PubChem. Setelah itu, pilih format SDF dan buka *software Pyrx* 0.8, klik "*file*," lalu pilih "*import*" melalui *Open Babel*. Ligan 3D dipilih, klik kanan pada struktur 3D, lalu pilih "*minimize selected*," kemudian simpan file tersebut dalam format PDB untuk persiapan lebih lanjut menggunakan *Discovery Studio*. Di dalam *Discovery Studio*, klik kanan, pilih "*color*," atur latar belakang menjadi putih menggunakan menu "*custom color*," dan klik "OK." Hapus ligan dengan memilih "*script*," klik "*selection*," lalu pilih "*selection ligan*" dan klik "*delete*." Molekul air dihapus dengan cara yang sama, memilih "*script*," lalu "*selection*," dan klik "*selection water molecule*," kemudian pilih "*delete*." Selanjutnya, sesuaikan warna tampilan sesuai preferensi di menu "*view*." Terakhir, simpan file dengan memilih "*file*," klik "*save as*," dan ubah jenis file ke format PDB.

### 2.4 Prosedur Studi In Silico

Prosedur kerja dimulai dengan membuka aplikasi HEX 8.0.0. Pertama, pilih menu "*file*," lalu "*open*," dan pilih "*reseptor*," kemudian cari dan pilih protein HMG-CoA dalam format PDB dari lokasi penyimpanan, lalu klik "OK." Setelah itu, pilih kembali menu "*file*," "*open*," dan pilih "*ligan*," kemudian cari dan pilih ligan piperine dalam format PDB dari lokasi penyimpanan, lalu klik "OK." Selanjutnya, pilih menu "*control*" untuk memulai proses docking. Ubah opsi pada "*correlation type*" menjadi "*shape+electro+DARS*," lalu pilih "*active*" untuk menjalankan proses docking. Jendela baru akan muncul, menampilkan kemajuan proses docking di HEX. Setelah proses selesai, nilai energi yang digunakan akan terlihat. Simpan hasilnya dengan memilih menu "*file*," lalu "*save*," pilih "*both*,"

tentukan lokasi penyimpanan, masukkan nama file dalam format PDB, dan klik "OK." Hasil akhirnya adalah kompleks ligan-protein yang telah digabungkan, menandai selesainya proses docking menggunakan HEX.

## 2.5 Analisa Data

Hasil yang telah diperoleh di visualisasikan pada aplikasi Discovery studio untuk diamati, *binding avinity*, residu asam amino, *aromatic*, *H-Bond*, *ionizability*, *Hydrofobicity*, *interpolated charge*, dan *Solvent accessible surface (SAS)*

## HASIL DAN PEMBAHASAN

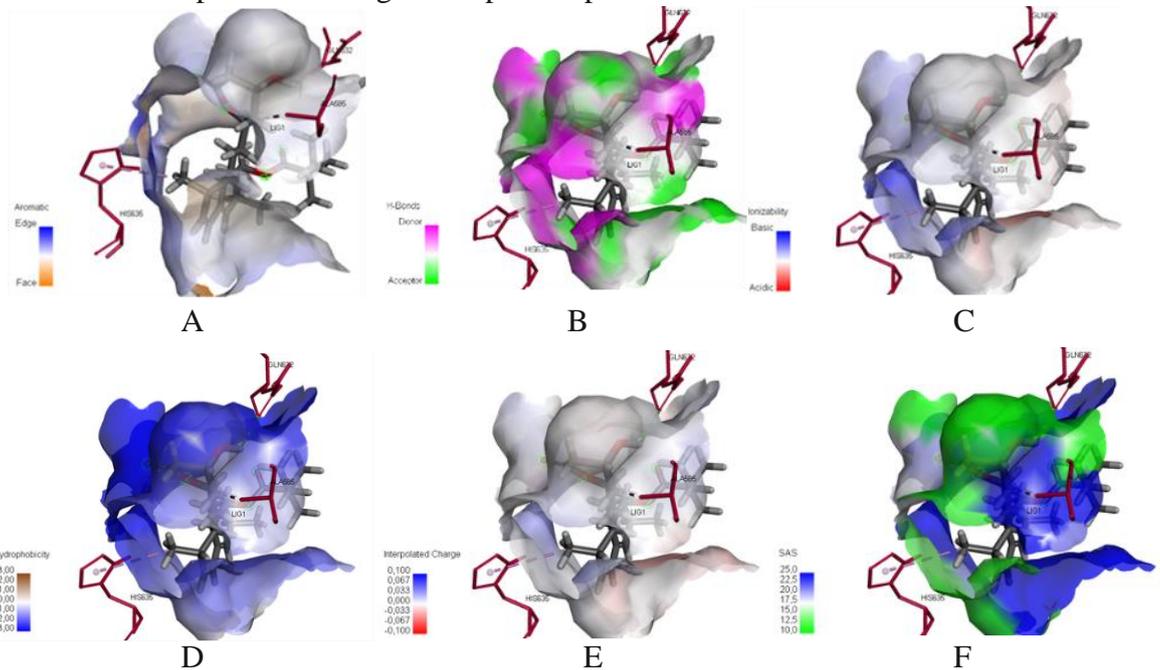
Senyawa piperine adalah alkaloid utama yang terkandung dalam *Piper retrofractum* Vahl, atau yang dikenal sebagai cabe jawa. Piperine dikenal karena memiliki efek farmakologis yang signifikan, termasuk aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan hipolipidemik (15). Berikut hasil interaksi studi in silico pada Tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. hasil interaksi antara protein dan ligan

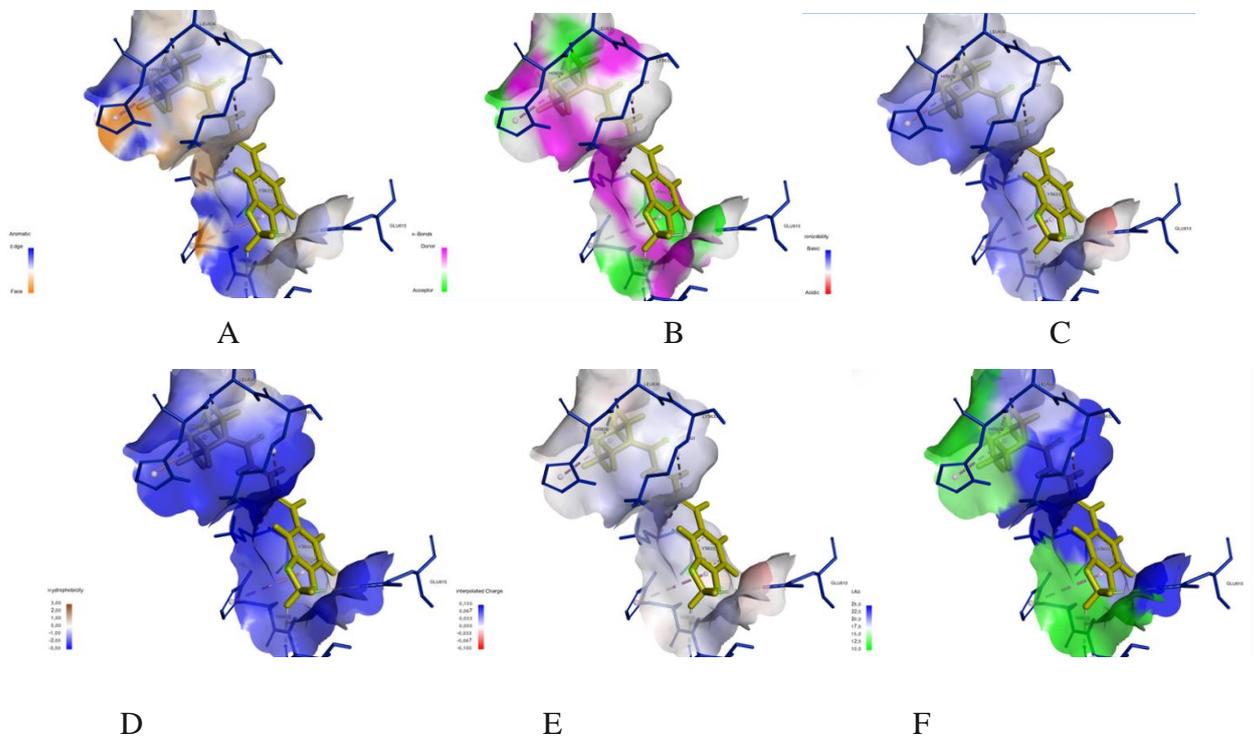
| Complex Interaction           | Residues | Category     | Binding Energy |
|-------------------------------|----------|--------------|----------------|
| HMG-CoA Reduktase-Simvastatin | LIG1H    | HydrogenBond | -318.79        |
|                               | ALA585   | Hydrophobic  |                |
|                               | HIS635   | Hydrophobic  |                |
| HMG-CoA Reduktase – Piperine  | LIG1H    | HydrogenBond | -317.90        |
|                               | LYS633   | Hydrophobic  |                |
|                               | HIS635   | Hydrophobic  |                |

Pada tabel 1 menunjukkan simvastatin dengan HMG-CoA Reduktase terdapat 3 residu asam amino yaitu LIG1H, ALA585, HIS635, nilai *binding energy* -318.79 cal/mol. Pada tabel 4.2 menunjukkan senyawa Piperine dengan HMG-CoA Reduktase memiliki 3 residu asam amino. Residu asam amino yang terdapat pada senyawa Piperine dengan HMG-CoA Reduktase yaitu LIG1H, LYS633, HIS635 dan memiliki nilai binding energy -317.90 yang lebih kecil dibandingkan control. Studi in silico sangat berguna dalam mengidentifikasi dan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif seperti piperine terhadap target protein, seperti HMG-CoA

reductase, yang berperan penting dalam biosintesis kolesterol (12). Berikut hasil permukaan kompleks antara ligan dan protein pada Gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Permukaan kompleks simvastatin dan protein HMG-CoA. A. Aromatic, B. H-Bond, C. Ionizability, D. Hydrofobicity, E. Interpolated charge, dan F. Solvent accessible surface (SAS)

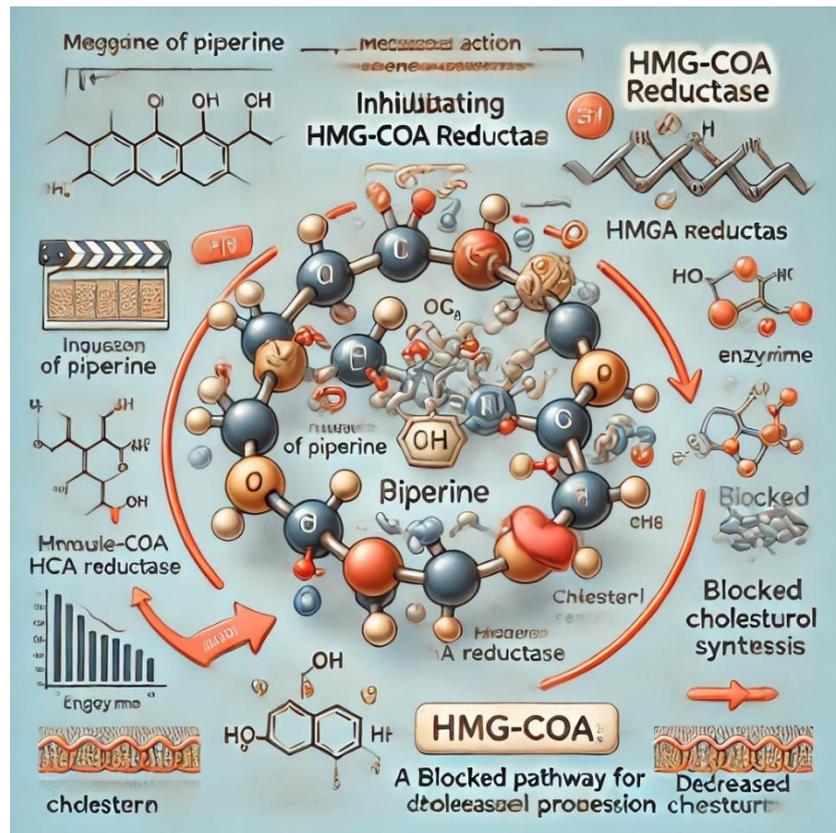


Gambar 2. Permukaan kompleks piperin cabe jawa dan protein HMG-CoA. A. Aromatic, B. H-Bond, C. Ionizability, D. Hydrofobicity, E. Interpolated charge, dan F. Solvent accessible surface (SAS)

Aromatik nilai pada simvastatin dan piperin dengan HMG-CoA cenderung terlokalisasi di satu area, menunjukkan bahwa keduanya memiliki satu cincin aromatik (Gambar 1A dan 2A). Interaksi antara simvastatin dan piperin dengan HMG-CoA berperan sebagai donor dan akseptor terhadap HMG-CoA, yang dibuktikan dengan tampilan warna hijau pada permukaan sebagai indikasi akseptor dan warna keunguan sebagai donor (Gambar 1B dan 2B). Simvastatin dan piperin dengan HMG-CoA bersifat netral, sehingga ligan bermuatan 0 tidak menunjukkan warna biru ataupun oranye (Gambar 1C, 2C, 1E, dan 2E). Rendahnya tingkat hidrofobisitas pada permukaan ligan dibuktikan dengan dominasi warna biru di hampir seluruh bagian permukaan (Gambar 1D dan 2D). Nilai *solvent accessible surface* (SAS) pada permukaan simvastatin dan piperin tergolong tinggi, yang ditampilkan dengan warna biru menutupi hampir seluruh permukaan (Gambar 1F dan 2F).

HMG-CoA reductase adalah enzim kunci dalam jalur biosintesis kolesterol yang mengatur produksi kolesterol di hati. Inhibitor HMG-CoA reductase, seperti simvastatin, bekerja dengan menurunkan kadar kolesterol total dalam darah, yang sangat penting dalam mencegah penyakit kardiovaskular (16). Oleh karena itu, studi *in silico* bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas piperine dibandingkan dengan simvastatin dalam menghambat enzim ini. Pendekatan *in silico* menggunakan molecular docking menjadi metode yang sangat efisien dalam memprediksi interaksi antara senyawa dan protein target. Teknik ini memberikan gambaran tentang potensi afinitas pengikatan dan mekanisme kerja molekuler senyawa bioaktif (17). Dengan menggunakan perangkat lunak seperti HEX Cuda 8.0.0, peneliti dapat mengevaluasi kekuatan interaksi senyawa piperine dengan HMG-CoA reductase.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa simvastatin memiliki nilai binding affinity sebesar -318,79 cal/mol, sedangkan piperine memiliki nilai -317,90 cal/mol. Meskipun binding affinity piperine sedikit lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin, perbedaan ini tidak terlalu signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa piperine memiliki potensi yang hampir setara sebagai agen penghambat HMG-CoA reductase (18). Berikut ilustrasi mekanisme piperin terhadap HMG-CoA pada Gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme aksi piperin cabe jawa dengan HMG-CoA.

Pada Gambar 3 yang mengakibatkan penurunan produksi kolesterol di hati. Piperine juga diketahui meningkatkan aktivitas enzim antioksidan yang melindungi sel-sel hati dari kerusakan oksidatif, yang merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi metabolisme lipid (12). Efek gabungan ini dapat memberikan perlindungan terhadap hiperkolesterolemia.

Keunggulan pendekatan *in silico* adalah kemampuan untuk menyaring banyak senyawa dengan cepat dan efisien sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* atau *in vivo*. Hal ini menghemat waktu dan biaya dalam proses penemuan obat. Pendekatan ini juga memungkinkan identifikasi awal tentang potensi efek samping atau interaksi farmakologis yang tidak diinginkan.

Piperine telah diteliti secara luas untuk efek farmakologisnya, termasuk kemampuannya dalam meningkatkan bioavailabilitas obat dan senyawa nutrisi lain. Ini sangat penting karena piperine dapat meningkatkan efektivitas pengobatan kombinasi dengan obat-obatan hipolipidemik seperti simvastatin (19). Efek ini dihasilkan melalui penghambatan enzim metabolisme obat di hati. Studi yang dilakukan oleh Shah *et al.* (2011) menunjukkan bahwa ekstrak piperine secara

signifikan menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total dalam darah hewan percobaan (12). Efek ini memberikan landasan ilmiah bagi potensi penggunaan piperine sebagai terapi alami untuk menurunkan kolesterol, terutama ketika digunakan bersamaan dengan pendekatan lain, seperti perubahan gaya hidup.

Meskipun hasil *in silico* sangat menjanjikan, tetap ada keterbatasan yang perlu diperhatikan. Misalnya, afinitas pengikatan yang terdeteksi melalui simulasi tidak selalu mencerminkan efek biologis yang sebenarnya di dalam tubuh. Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan, seperti uji *in vitro* dan *in vivo*, untuk memvalidasi efektivitas piperine sebagai agen anti-hiperkolesterolemia (17). Penelitian ini mendukung Masyarakat bahwa cabe jawa bisa dijadikan sebagai pangan fungsional yang dapat dijadikan sebagai penurunan antihiperkolesterolemia dengan pendekatan studi *in silico*.

## **KESIMPULAN**

Penelitian ini dengan pendekatan *in silico* dapat disimpulkan HMG-COA dengan simvastatin memiliki nilai *binding avinity* -318.79 cal/mol lebih tinggi dibandingkan dengan dengan Piperine -317.90 cal/mol. Piperine dari *Piper retrofractum* Vahl memiliki potensi besar sebagai agen terapi anti-hiperkolesterolemia. Meskipun *binding affinity* piperine sedikit lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin, pendekatan ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan obat berbasis senyawa alami. Implikasi dari temuan ini mendukung penelitian lebih lanjut dalam mengembangkan terapi berbasis tanaman yang efektif dan aman.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Diberikan kepada Akademi Farmasi Surabaya yang telah memberikan fasilitas selama berjalanya penelitian berlangsung.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Umarudin, R., Susanti, A., & Yuniastuti. (2012). Efektivitas Ekstrak Tanin Seledri Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Hiperkolesterolemi. *Unnes Journal of Life*, 1(2), 78–85.
2. Umarudin, Widyarti, S., Warsito, & Rahayu1, S. (2022). Effect of Lissachatina fulica chitosan on the antioxidant and lipid profile of hypercholesterolemic male Wistar rats. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 10 (6), 995-1005.
3. Iqbal, A. M., Novriansyah, R., Tjeng, B. I., & Bimo, H. (2012). Potensi bunga

- karamunting (*Melastoma malabathricum* L.) Terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih jantan hiperlipidemia yang diinduksi propiltiourasil. *Jurnal Prestasi*, 1(2). 118-126.
4. Maryani, L., & Muliani R. (2010). Epidemiologi Kesehatan Pendekatan Penelitian. Graha Ilmu: Yogyakarta.
  5. Adelina, R. (2018). Mekanisme Katekin Sebagai Obat Antidislipidemia (Uji *In Silico*). *Bul Penelitian Kesehatan*. 2018;46(3):147–54.
  6. Umarudin, U., Syafitri, M. H., & Aristyawan, A. D. 2024. Senyawa Fitokimia Dan Aktivitas Anti Covid Studi In Silico Ekstrak Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 9(1), 58-67.
  7. Zaveri, M., Khandhar, A., Patel, S., & Patel, A. (2010). Review Article Chemistry And Pharmacology Of *Piper longum* L. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 5(1):234–8.
  8. Yulianita, & Effendi, E. M. (2016). Uji Efektivitas Jangka Panjang Kombinasi Ekstrak Buah Cabe Jawa dan Biji Mahoni Sebagai Penambah Stamina pada Tikus Putih Jantan. *Acta Vet Indones*. 3(2):64–9.
  9. Hasnah, & Rusdy, A. Pengaruh ekstrak buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl). Terhadap perkembangan dan mortalitas kepik hijau. *J Floratek*. 2015;10(2):87–96.
  10. Taufik, I. S. C., & Soleha, S. Pharmacological activities of piper retrofractum. *J Info Kesehatan*. 2020;10(1):254–60.
  11. Diwan, V., Poudyal, H., & Brown, L. (2013). Piperine Attenuates Cardiovascular, Liver and Metabolic Changes in High Carbohydrate, High Fat-Fed Rats. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(2), 297–304.
  12. Shah, M. A., Khan, M. R., & Ahmed, Z. (2011). Cardioprotective Effects of Piperine against Doxorubicin-Induced Myocardial Infarction in Rats. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 61(3), 679–688.
  13. Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal Comput Chem*. 1998;19(14):1639–62.
  14. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat Rev Drug Discov*. 3(11):935–49.
  15. Duangjai, A., Ingkaninan, K., Praputbut, S., & Limpeanchob, N. (2013). Black Pepper and Piperine Reduce Cholesterol Uptake and Enhance Translocation of Cholesterol Transporter Proteins. *Journal of Natural Medicines*, 67(2), 303–310.
  16. Brown, L., Diwan, V., & Poudyal, H. (2013). Piperine Attenuates Cardiovascular, Liver and Metabolic Changes in High Carbohydrate, High Fat-Fed Rats. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(2), 297–304.
  17. Pratiwi, A. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur Sprague Dawley yang Diberikan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*.
  18. Anindito, A. A. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur Sprague Dawley yang

Diberikan Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*.

19. Hidayah, N. (2022). Pengaruh Nanokristal Piperin–Asam Suksinat terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Putih Jantan. *Skripsi Sarjana Farmasi*, Universitas Andalas.