

ANALISIS POTENSIAL *Alpinia galanga* MENGGUNAKAN JEJARING FARMAKOLOGI MELALUI ANALISIS PENGAYAAN GENE ONTOLOGY DAN KEGG (KYTO ENCYCLOPEDIA OF GENE AND GENOMES) SEBAGAI ANTIDIABETES

Dwi Hanif Muluqul Fath*, M. Artabah Muchlisin, Ahmad Shobrun Jamil

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Jawa Timur, Indonesia

*Penulis Korespondensi: dwihanif2002@gmail.com

ABSTRAK

Alpinia galanga L., merupakan famili Zingiberaceae yang telah digunakan secara tradisional dalam berbagai praktik pengobatan karena sifat terapeutiknya. Dengan hal tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan potensial senyawa metabolit *Alpinia galanga* sebagai salah satu potensi terapi alternatif pada kasus diabetes melitus dan beberapa penyakit gangguan lainnya. Dalam penelitian ini, metode *in silico* yaitu jejaring farmakologi dan juga analisis pengayaan *Gene Ontology* dan KEGG pathway yang mengungkapkan terdapat 28 senyawa metabolit yang memiliki keterkaitan pada tanaman dan penyakit yang akan diteliti dan juga mengungkapkan pengayaan fungsi molekuler utama seperti aktivitas katalitik, aktivitas protein kinase, dan pengikatan molekul kecil, yang mengindikasikan sifat pengaturan dan katalitiknya. Selain itu, analisis jalur KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes*) menyoroti keterlibatannya dalam jalur pensinyalan yang terkait dengan homeostasis glukosa, kanker, dan respons hormon. Pemeriksaan istilah komponen seluler mengungkap lokalisasi subseluler dan interaksi potensial senyawa *A. galanga* dalam kompartemen seluler seperti sitoplasma, membran plasma, dan pinggiran sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa metabolit dari 28 senyawa metabolit yaitu terdapat 1 senyawa metabolit pada *A. galanga* yaitu dan 1'S-I'-asetosksikavikol berpotensi pada pengobatan pada kasus diabetes mellitus dan menunjukkan sifat farmakologis *A. galanga* yang beragam, yang berimplikasi pada potensinya dalam pengembangan terapi baru yang menargetkan berbagai penyakit dan gangguan.

Kata Kunci: *Alpinia galanga* L., *In silico*, Jejaring farmakologi, *Gene ontology*, KEGG, Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Alpinia galanga L., is a family of Zingiberaceae that has been used traditionally in various medicinal practices due to its therapeutic properties. With this, this research aims to identify the potential content of *Alpinia galanga* metabolite compounds as one of the potential alternative therapies in cases of diabetes mellitus and several other disorders. In this study, *in silico* methods were used, namely pharmacological networks and also Gene Ontology and KEGG pathway enrichment analysis which revealed 28 metabolite compounds that have links to plants and diseases to be studied and also revealed the enrichment of key molecular functions such as catalytic activity, protein kinase activity, and small molecule binding, indicating their regulatory and catalytic properties. In addition, KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) pathway analysis highlighted its involvement in signaling pathways associated with glucose homeostasis, cancer, and hormone response. Examination of cellular component terms revealed the subcellular localization and potential interactions of *A. galanga* compounds in cellular compartments such as the cytoplasm, plasma membrane, and cell periphery. The results showed that out of 28 metabolite compounds, 1 metabolite compounds in *A. galanga*, namely 1'S-I'-acetosxychavicol, have the potential for treatment in diabetes mellitus cases and show the

diverse pharmacological properties of *A. galanga*, which has implications for its potential in the development of new therapies targeting various diseases and disorders.

Keywords: *Alpinia galanga* L., In silico, Network pharmacology, Gene ontology, KEGG pathways, Diabetes mellitus.

PENDAHULUAN

Alpinia galanga L. yang juga biasa dikenal sebagai tanaman lengkuas merupakan tanaman herba yang masuk dalam famili Zingiberaceae yang berasal dari Cina, India, dan Asia Tenggara lainnya yang sudah lama menjadi salah satu obat tradisional (Chaiyana *et al.*, 2022). Tanaman obat ini telah banyak dibudayakan di India (Chudiwal *et al.*, 2010), dan telah ditemukan berbagai jenis aktivitas terapeutik yang secara empiris dapat mengatasi berbagai penyakit yaitu antiradang, analgesik, antibakteri, antidiabetik, antikanker, dan masih banyak lagi yang lainnya (Hasan *et al.*, 2019). pada penelitian lainnya mengungkapkan adanya potensi pada senyawa metabolit *A.galanga* yaitu galangin dan 1'S-1'-asetosksikavikol yang berpotensi pada pengobatan antidiabetes sebagai penghambat alpha-glucosidase (Putra *et al.*, 2023).

Diabetes melitus (DM) dikenal sebagai penyakit kelainan pada metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis karena kurangnya insulin dan resistasi insulin

atau dapat keduanya yang telah menjadi salah satu tantangan kesehatan global (Hardianto, 2021; Alkandahri *et al.*, 2021). IDF (*International Diabetes Federation*) mengungkapkan bahwa terdapat sekiranya 463 juta orang dengan rentang umur 20-79 tahun di dunia mengalami penyakit diabetes pada tahun 2019 yang setara dengan 9,3% dari total penduduk (Arfania *et al.*, 2022; Retta *et al.*, 2023) yang dipicu oleh beberapa faktor seperti gaya hidup yang kurang baik, urbanisasi, kualitas tidur yang tidak baik dan kebiasaan makan makanan yang tidak sehat (Widiasari *et al.*, 2021) Diabetes memberikan beban yang cukup signifikan karena menyebabkan kematian hampir empat juta orang setiap tahunnya (Hardianto, 2021).

Jejaring farmakologi beberapa tahun terakhir ini menjadi suatu pendekatan yang menjanjikan terhadap adanya penemuan dan pengembangan obat baru, interaksi kompleks antara obat, senyawa bioaktif dan juga sistem biologis (Kai *et al.*, 2023). Selain itu jejaring farmakologi juga

memungkinkan penggunaan yang lebih efektif untuk bisa membuat jaringan senyawa seperti “senyawa-protein atau gen-penyakit” dan konsep yang telah memberi perubahan pola “*one target, one drug*” menjadi mode “*network-target, multiple-component therapy*” Zhang *et al.*, 2019).

Maka dengan latar belakang pada penelitian ini bertujuan mengidentifikasi potensi *A. galanga* dan senyawa metabolit sekunder dalam menangani kasus diabetes melalui metode *in silico* dengan konsep jejaring farmakologi dengan upaya membangun dan menganalisis model jaringan untuk menjelaskan adanya interaksi antar senyawa *A. galanga* dan jalur biologis yang terkait dengan penyakit diabetes.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Pada penelitian ini dapat dilakukan melalui beberapa *database online* dan perangkat lunak lainnya seperti KNApSACK (http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>), SwissTargetPrediction

(<http://www.swisstargetprediction.ch/>), Venny, (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) GeneCard (<https://www.genecards.org/>) dan String-DB (<https://string-db.org/>).

Prosedur Penelitian

Identifikasi senyawa metabolit sekunder tanaman didapatkan melalui KNApSACK dan PubChem, kode SMILES kemudian dimasukkan ke dalam SwissADME (Daina and Zoete, 2016). dengan tujuan melihat bioavailabilitas suatu obat dengan metode Boiled-Egg (Mahanthesh *et al.*, 2020). Selanjutnya dilakukan pengecekan melalui SwissTargetPrediction (Daina *et al.*, 2019) untuk melihat prediksi interaksi senyawa dengan protein pada tanaman yang sesuai dalam penelitian ini. Protein dengan probabilitas > 0 akan dilakukan analisis lebih lanjut. Analisis protein target diabetes dicari menggunakan GeneCards (Stelzer *et al.*, 2016). Setelah itu mencari protein yang diprediksi berikatan dengan senyawa dari tanaman menggunakan Venny (Hur *et al.*, 2019). Kemudian keterkaitan antara senyawa dengan protein dapat dilihat melalui String-DB (Szkarczyk *et al.*, 2021). dengan tujuan untuk melihat gambaran jejaring protein dan analisis

jalur metabolisme, aktivitas biologis dan penyakit terkait protein hasil prediksi target (Alghifari *et al.*, 2023).

Analisis Data

Gene ontology (GO) menyediakan pembaruan kurang lebih 45.000 istilah dalam GO yang dihubungkan oleh hampir 134.000 *relasi* yang ada, ontology mencakup tiga aspek gen yaitu *Molecular function* (MF), *Component Cellular* (CC), dan *Biological Process*(BP) (Carbon *et al.*, 2019). dan *KEGG Pathways* (Kanehisa *et al.*, 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi Bioavailabilitas

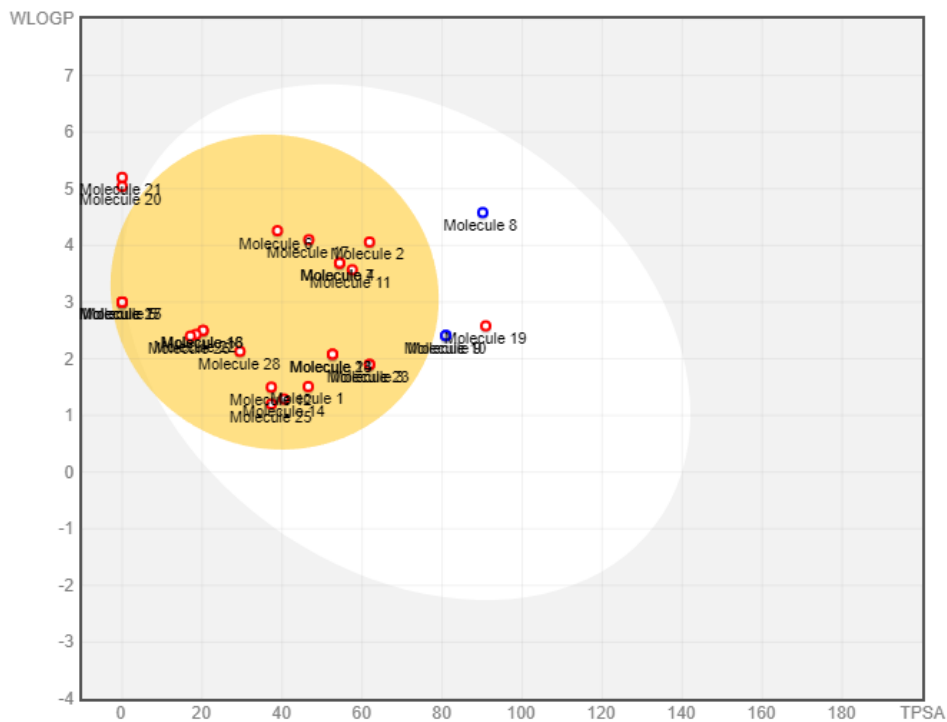
Identifikasi senyawa metabolit sekunder dari tanaman didapatkan dari KNApSACK(Lena *et al.*, 2023). Kemudian dihasilkan 28 senyawa yang diperoleh pada Tabel 1. *SwissADME* digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas suatu obat. Profil farmakologis yang dibuat untuk

prediksi bioavailabilitas suatu obat merupakan parameter yang sangat penting dalam menentukan jumlah penyerapan obat di dalam tubuh manusia. (Anggraeni *et al.*, 2023). Metode BOILED-Egg digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioavailabilitas obat yang tinggi. BOILED-Egg merupakan model prediktif yang akurat yang dapat diterapkan mulai dari langkah awal penemuan obat, hingga evaluasi kandidat obat (Daina and Zoete, 2016) (Gambar 1).

Pada bagian putih terlihat kemampuan senyawa tersebut diserap disaluran pencernaan sedangkan yang kuning menunjukkan kemampuan untuk menembus sawar darah otak. Perhitungan tersebut mengacu pada parameter lipofilik (WlogP) dan polaritas senyawa (tPSA) yaitu representasi untuk membedakan antara molekul yang diserap dengan baik dan molekul yang terserap dengan buruk (Daina and Zoete, 2016).

Tabel 1. Daftar Senyawa Metabolit Sekunder *A. galanga* yang Didapat Melalui Database KNApSAcK

No.	Nama Senyawa	Kode Senyawa	No.	Nama Senyawa	Kode Senyawa
1	1 1'-Hydroxychavicol asetat	Molekul 1	15	4(10)-Thujene	Molekul 15
2	Bis(4-acetoxycinnamyl) eter	Molekul 2	16	4-Terpineol	Molekul 16
3	1'-Acetoxyeugenol asetat.	Molekul 3	17	Aframodial	Molekul 17
4	Galanal B	Molekul 4	18	Origanol	Molekul 18
5	1R,5R-(+)-alpha-Pinene	Molekul 5	19	Galangin	Molekul 19
6	Galanolackton	Molekul 6	20	alpha-Caryophyllene (obsol.)	Molekul 20
7	Galanal A	Molekul 7	21	alpha-Farnesene	Molekul 21
8	Galanganol C	Molekul 8	22	Methyleugenol	Molekul 22
9	Galanganol B	Molekul 9	23	1'-Acetoxyeugenol asetat	Molekul 23
10	Galanganol A	Molekul 10	24	1'-Acetoxychavicol asetat	Molekul 24
11	Galanganal	Molekul 11	25	4- Hidroksibenzaldehida	Molekul 25
12	trans-p- Hidroksisinnamaldehyda	Molekul 12	26	(+)-Kamper	Molekul 26
13	trans-p-Coumaryl diasetat	Molekul 13	27	beta-Pinene	Molekul 27
14	trans-p-Coumaryl alkohol	Molekul 14	28	Eugenol	Molekul 28



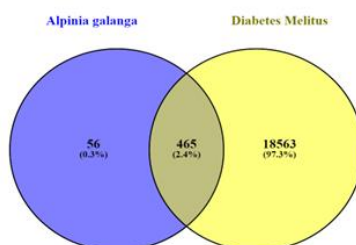
Gambar 1. Prediksi Ketersediaan Senyawa Metabolit Sekunder *A. galanga* menggunakan Boiled-Egg

Tabel 2. Daftar Senyawa Terpilih yang Memiliki Bioavailabilitas Oral Tinggi Menggunakan Metode Boiled-Egg.

Prediksi Bioavailabilitas	Kode Senyawa
Baik	Molekul 1, Molekul 2, Molekul 3, Molekul 4, Molekul 6, Molekul 7, Molekul 10, Molekul 11, Molekul 12, Molekul 13, Molekul 14, Molekul 15, Molekul 16, Molekul 17, Molekul 18, Molekul 22, Molekul 23, Molekul 24, Molekul 25, Molekul 26, Molekul 27, Molekul 28
Buruk	Molekul 5, Molekul 8, Molekul 9, Molekul 19, Molekul 20, Molekul 21

Terdapat dua puluh dua senyawa metabolit sekunder *A. galanga* yang lolos masuk Boiled-Egg dengan bioavailabilitas yang baik, kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan *SwissTargetPrediction*, *SwissTargetPrediction* adalah sebuah

web yang bertujuan untuk memprediksi target protein yang paling mungkin dari molekul-molekul kecil. Prediksi didasarkan pada prinsip kemiripan, melalui penyaringan terbaik (Daina *et al.*, 2019).



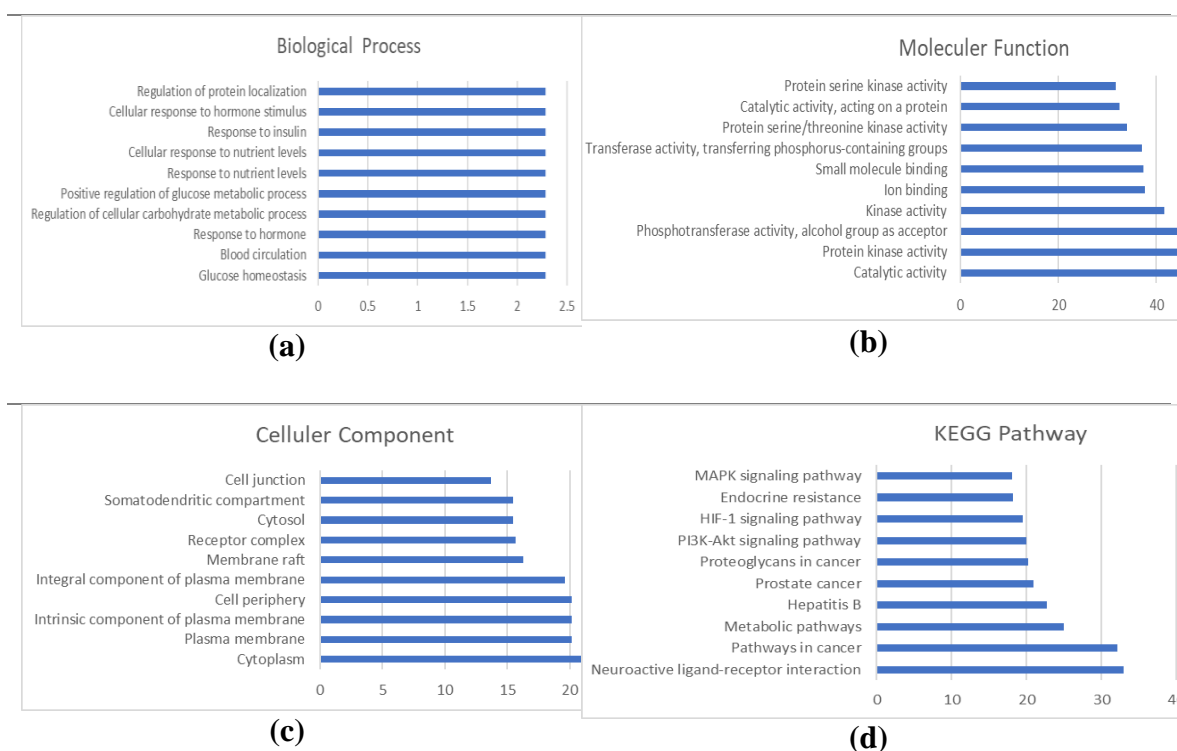
Gambar 2. Prediksi Protein Senyawa Metabolit *A. galanga* dari Penyakit Diabetes Melitus Melalui Diagram Venn

Setelah mendapatkan senyawa yang memiliki prediksi bioavailabilitas yang tinggi, langkah selanjutnya adalah memprediksi protein target yang dapat berinteraksi dengan senyawa tersebut yang dilakukan dengan

SwissTargetPrediction (Oh *et al.*, 2021). Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat 510 protein diprediksi dapat berinteraksi dengan metabolit sekunder *A. galanga*.

Untuk mendapatkan protein dari penyakit diabetes, dilakukan menggunakan *GeneCards* (Safran *et al.*, 2022). Hasilnya menunjukkan 19.029 protein yang berhubungan dengan diabetes melitus. Selanjutnya, memprediksi interaksi protein dengan

metabolit sekunder *A. galanga* dan protein yang berhubungan dengan diabetes dan diperoleh 465 protein terkait diabetes yang diprediksi berinteraksi dengan metabolit sekunder *A. galanga*. (Gambar 2).



Gambar 3. Analisis *Gene ontology enrichment* (a) GO analisis *Biological process enrichment* (b) GO analisis *Molecular Function enrichment* (c) GO analisis *Component enrichment* (d) GO analisis *KEEG Pathway*. Sumber: (Li and Xu, 2019).

Analisis pengayaan GO adalah metode komputasi yang digunakan dalam bioinformatika untuk mengidentifikasi kelas gen atau protein yang terwakili secara berlebihan dalam sekumpulan besar gen atau protein (Liu

et al., 2018). Dengan adanya klasifikasi jalur yang teridentifikasi dari *A. galanga* pada Gambar.3 Berdasarkan analisis dari BP ditemukan beberapa keterkaitan yaitu *Glucose Homeostasis and Positive Regulation of Glucose Metabolic*

Process yang menunjukkan bahwa pada *A.galanga* mungkin memiliki efek menguntungkan pada kadar gula darah. Hal ini sejalan dengan penggunaan tradisionalanya dalam mengatasi diabetes dan menunjukkan potensinya sebagai obat alami (Verma *et al.*, 2015).

Blood Circulation and Regulation of Cellular Carbohydrate Metabolic Process menunjukkan potensi manfaat kardiovaskular dan metabolisme dari *A. galanga*. Tanaman ini mungkin mengandung senyawa bioaktif yang mendukung kesehatan jantung dan mengatur proses metabolisme seperti metabolisme karbohidrat. *Response to Hormone and Response to Insulin*, termasuk respons terhadap insulin, menunjukkan bahwa *A. galanga* dapat memodulasi jalur pensinyalan hormon. Hal ini dapat berimplikasi pada berbagai proses fisiologis, termasuk metabolisme, pertumbuhan, dan reproduksi (Mazaheri *et al.*, 2014).

Response to Nutrient Levels and Cellular Response to Nutrient Levels menunjukkan bahwa *A. galanga* dapat berperan dalam merasakan dan merespons perubahan ketersediaan nutrisi. Hal ini menunjukkan potensinya dalam mengatur metabolisme sel dan homeostasis energi. *Cellular Response*

to Hormone Stimulus and Regulation of Protein Localization yaitu jalur ini menunjukkan bahwa *A. galanga* dapat memodulasi respons seluler terhadap rangsangan hormonal dan mengatur lokalisasi protein di dalam sel. Hal ini dapat berdampak pada berbagai proses seluler, termasuk transduksi sinyal, ekspresi gen, dan fungsi protein.

Dengan adanya klasifikasi jalur *Molecular Function* yang teridentifikasi implikasi dari temuan *A. galanga* yaitu yang pertama *Catalytic Activity and Catalytic Activity, Acting on a Protein* menunjukkan bahwa *A. galanga* mengandung enzim yang mampu mengkatalisis berbagai reaksi biokimia. Enzim-enzim ini dapat memainkan peran penting dalam proses metabolisme, biosintesis metabolit sekunder, dan pensinyalan seluler. *Protein Kinase Activity and Protein Serine/Threonine Kinase Activity* yang merupakan pengayaan jalur aktivitas protein kinase menunjukkan bahwa *A. galanga* mungkin mengandung protein dengan aktivitas kinase, terutama serin atau treonin kinase. Enzim ini terlibat dalam mengatur jalur pensinyalan seluler, termasuk yang terkait dengan pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis. Mengeksplorasi efek *A.*

galanga pada aktivitas protein kinase dapat mengungkap potensinya dalam memodulasi proses seluler dan respons fisiologis. *Phosphotransferase Activity, Alcohol Group as Acceptor and Transferase Activity, Transferring Phosphorus-Containing Groups*, jalur ini menunjukkan bahwa *A. galanga* mengandung enzim yang terlibat dalam mentransfer gugus fosfat, yang berpotensi memengaruhi pensinyalan yang bergantung pada fosforilasi dan jalur metabolisme. *Ion Binding and Small Molecule Binding* menunjukkan bahwa *A. galanga* mengandung protein yang mampu mengikat ion dan molekul kecil. Interaksi ini dapat berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk aktivitas enzim, transduksi sinyal, dan transpor molekuler. Pengayaan istilah *Cellular Component* memberikan wawasan tentang lokalisasi subseluler dan interaksi molekuler potensial protein atau senyawa dalam *A. galanga*. Adapun yang didapat dari temuan ini ialah *Cytoplasm, Cytosol, and Somatodendritic Compartment* menunjukkan bahwa *A. galanga* mengandung protein atau senyawa yang terlokalisasi di dalam kompartemen sitoplasma sel. Protein-protein ini dapat berperan dalam berbagai proses seluler,

termasuk metabolisme, pensinyalan, dan sintesis protein. Selain itu, pengayaan kompartemen somatodendritik menunjukkan potensi interaksi dengan sel saraf, menyoroti implikasi neurologis tanaman. *Plasma Membrane, Integral Component of Plasma Membrane, and Intrinsic Component of Plasma Membrane*, menunjukkan bahwa *A. galanga* mungkin mengandung protein atau senyawa yang berinteraksi dengan atau terlokalisasi di dalam membran sel. Molekul-molekul ini dapat berpartisipasi dalam pensinyalan sel, transpor molekuler, dan komunikasi sel-sel. (Ripa *et al.*, 2021).

Cell Periphery and Cell Junction menunjukkan potensi interaksi dengan struktur seluler yang terlibat dalam adhesi dan komunikasi sel. Persimpangan sel memainkan peran penting dalam menjaga integritas jaringan dan memediasi interaksi sel-sel. Kehadiran protein atau senyawa yang terkait dengan *Cell Periphery and Cell Junction* di *A. galanga* mungkin adanya efek pada arsitektur seluler dan komunikasi antar sel. Berdasarkan klasifikasi jalur KEGG *Pathway* yang teridentifikasi yaitu yang pertama ialah *signaling pathways*. Pengayaan *A. galanga* dalam jalur pensinyalan seperti

interaksi ligan-reseptor neuroaktif, jalur pensinyalan PI3K-Akt, jalur pensinyalan HIF-1, dan jalur pensinyalan MAPK menggaris bawahi potensinya dalam memodulasi jaringan pensinyalan seluler (Fojtik *et al.*, 2021). Jalur ini sangat penting untuk mengatur berbagai proses seluler, termasuk pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. *Cancer-Related Pathways* yang merupakan pengayaan jalur yang terkait dengan kanker, termasuk jalur kanker prostat, dan proteoglikan pada kanker, menunjukkan bahwa *A. galanga* mungkin memiliki sifat anti-kanker atau memodulasi jalur yang relevan dengan perkembangan dan perkembangan kanker (Ibrahim, 2022). Temuan ini sejalan dengan penggunaan tradisional *A. galanga* dalam pengobatan tradisional karena potensi efek antikankernya. *Metabolic pathways* menyoroiti dampaknya pada metabolisme sel. Hal ini menunjukkan bahwa tanaman tersebut mungkin mengandung senyawa bioaktif yang terlibat dalam proses metabolisme seperti metabolisme energi, biosintesis metabolit sekunder, dan jalur detoksifikasi (Putra *et al.*, 2023).

Disease and Drug Resistance pengayaan jalur seperti Hepatitis B dan resistensi endokrin menunjukkan potensi

implikasi *A. galanga* dalam menangani penyakit atau kondisi tertentu. Kehadiran senyawa bioaktif dengan sifat antivirus pada *A. galanga* dapat dieksplorasi kemanjurannya melawan infeksi virus Hepatitis B. Selain itu, identifikasi jalur yang terkait dengan resistensi endokrin menunjukkan kemungkinan peran *A. galanga* dalam mengatasi mekanisme resistensi obat pada kanker terkait hormon atau gangguan endokrin lainnya (Liangan *et al.*, 2015).

Dengan membahas pengayaan jalur KEGG dalam kategori ini, kami memperoleh pemahaman komprehensif tentang efek farmakologis *A. galanga* dan potensi penerapannya dalam berbagai konteks penyakit. Studi eksperimental lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi prediksi komputasi ini dan menjelaskan mekanisme spesifik yang mendasari aktivitas biologis *A. galanga*.

KESIMPULAN

Penelitian kami menggaris bawahi sifat farmakologis yang banyak pada *A. galanga*, yang mungkin menjanjikan untuk pengembangan terapi baru yang menargetkan pengobatan diabetes

mellitus dan berbagai gangguan penyakit lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Alghifari, M.R., Jamil, A.S., Muchlisin, M.A. Potential of Secondary Metabolite of Jasminum sambac as Diabetes Mellitus Medicine by Molecular Docking Method. *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)*. 2023, 3, 93-102.
- Alkandahri, M.Y., Sujana, D., Hasyim, D.M., Shafirany, M.Z., Sulastri, L., Arfania, M., *et al.* Antidiabetic Activity of Extract and Fractions of Castanopsis costata Leaves on Alloxan- Phcogj.com induced Diabetic Mice. *Pharmacognosy Journal*. 2021, 13(6)Suppl, 1589-1593.
- Anggraeni, A.D., Putri, N.Y.F., Amalia, S.D., dan Muchlisin, M.A. Bioavailability and Molecular Docking Prediction of Secondary Metabolite of *Curcuma zedoaria* as Potential Mpro SARS Cov-2 Inhibitor. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2023, 8(4), 1345-1354.
- Arfania, M., Alkandahri, M.Y., Frianto, D., Amal, S., Mardiana, L.A., Abriyani, E., dan Hidayah, H. Edukasi Pentingnya Kepatuhan Minum Obat dalam Keberhasilan Terapi Diabetes Melitus. *Jurnal Peduli Masyarakat*. 2022, 4(3), 463-466.
- Carbon, S., Douglass, E., Dunn, N., Good, B., Harris, N. L., Lewis, S.E., *et al.* The Gene Ontology Resource: 20 Years and Still Going strong. *Nucleic Acids Research*. 2019, 47(D1), D330-D338.
- Chaiyana, W., Sriyab, S., and Okonogi, S. Enhancement of Cholinesterase Inhibition of *Alpinia galanga* (L.) Willd. Essential Oil by Microemulsions. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022, 27(10), 1-13.
- Chudiwal, A.K., Jain, D.P., and Somani, R.S. *Alpinia galanga* Willd.- An overview on phyto-pharmacological properties. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2010, 1(2), 143-149.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. Swiss Target Prediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019, 47(W1), W357-W3664.
- Daina, A., and Zoete, V. A BOILED-Egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *Chem Med Chem*. 2016, 1117-1121.
- Fojtík, P., Beckerová, D., Holomková, K., Šenfluk, M., and Rotrekl, V. Both Hypoxia-Inducible Factor 1 and MAPK Signaling Pathway Attenuate PI3K/AKT via Suppression of Reactive Oxygen Species in Human Pluripotent Stem Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021, 8, 1-18.
- Hardianto, D. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi,

- Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia (JBBI)*. 2021, 7(2), 304-317.
- Hasan, P.H.S., Fatimawali, Bodhi, W. Uji Daya Hambat Ekstrak Rimpang Lengkuas Putih (*Alpinia galanga* L. Swartz) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Klebsiella pneumoniae* Isolat Sputum pada Penderita Pneumonia Resisten Antibiotik Seftriakson. *Pharmacon*. 2019, 8(1), 22-29.
- Hur, B., Kang, D., Lee, S., Moon, J.H., Lee, G., and Kim, S. Venn-diaNet: venn Diagram-Based Network Propagation Analysis Framework for Comparing Multiple Biological Experiments. *BMC Bioinformatics*. 2019, 20(Suppl 23), 1-12.
- Ibrahim, S. *Alpinia galanga* Extract Inhibits MCF-7/HER2+ Cells by Inducing Apoptosis. *Journal of Science and Technology Research for Pharmacy*. 2022, 1(2), 72-77.
- Kai, K., Han-Bing, J., Bing-Lin, C., and Shu-Jun, Z. Network Pharmacology, Molecular Docking and Experimental Verification Help Unravel Chelerythrine's Potential Mechanism in The Treatment of Gastric Cancer. *Heliyon*. 2023, 9(7), e17393.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M., and Ishiguro-Watanabe, M. KEGG for Taxonomy-Based Analysis of Pathways and Genomes. *Nucleic Acids Research*. 2023, 51(D1), D587-D592.
- Lena, N., Jamil, A.S., Muchlisin, M.A., dan Almutahrihan, I.F. Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Sebagai Imunomodulator. *Journal of Islamic Pharmacy*. 2023, 8(1), 1-6.
- Li, C., and Xu, J. Feature Selection With the Fisher Score Followed by the Maximal Clique Centrality Algorithm can Accurately Identify the Hub Genes of Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*. 2019, 9(1), 1-11.
- Liangan, R., Kairupan, C., dan Durry, M. Pengaruh Pemberian Ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga*) Terhadap Gambaran Histologik Payudara Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo(a)pyrene. *Journal E-Biomedik*. 2015, 3(1), 480-485.
- Liu, W., Liu, J., and Rajapakse, J.C. Gene Ontology Enrichment Improves Performances of Functional Similarity of Genes. *Scientific Reports*. 2018, 8(1), 1-12.
- Mahanthesh, M.T., Ranjith, D., Yaligar, R., Jyothi, R., Narappa, G., and Ravi, M.V. Swiss ADME Prediction of Phytochemicals Present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2020, 9(3), 1799-1809.
- Mazaheri, M., Shahdadi, V., and Boron, A. N. Moleccular and Biochemical Effect of Alcoholic Extract of *Alpinia galanga* on Rat Spermatogenesis Process. *Iranian*

- Journal of Reproductive Medicine*. 2014, 12(11), 765-770.
- Oh, K.K., Adnan, M., and Cho, D.H. Network Pharmacology Approach to Decipher Signaling Pathways Associated with Target Proteins of NSAIDs Against COVID-19. *Scientific Reports*. 2021, 11(1), 1-15.
- Putra, W.E., Sustiprijatno, Hidayatullah, A., Widiastuti, D., Heikal, M. F., and Salma, W.O. Virtual Screening of Natural Alpha-Glucosidase Inhibitor from *Alpinia galanga* Bioactive Compounds as Anti-diabetic Candidate. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 2023, 13(1), 1-5.
- Retta, E., Kusumajaya, H., dan Arjuna. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pemilihan Pengobatan Herbal pada Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2023, 5(4), 1541-1552.
- Ripa, I., Andreu, S., López-Guerrero, J.A., and Bello-Morales, R. Membrane Rafts: Portals for Viral Entry. *Frontiers in Microbiology*. 2021, 12, 1-18.
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T. I., Dahary, D., *et al.* The GeneCards Suite. *Practical Guide to Life Science Databases*. 2022, 27-56.
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., *et al.* The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016, 54, 1.30.1-1.30.33.
- Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., *et al.* The STRING Database in 2021: Customizable Protein-Protein Networks, and Functional Characterization of User-uploaded Gene/measurement Sets. *Nucleic Acids Research*. 2021, 49(D1), D605-D612.
- Verma, R.K., Mishra, G., Singh, P., Jha, K.K., and Khosa, R.L. Anti-diabetic Activity of Methanolic Extract of *Alpinia galanga* Linn. aerial Parts in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Ayu*. 2015, 36(1), 91-95.
- Widiasari, K.R., Wijaya, I.M.K., Suputra, P.A. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina Journal*. 2021, 1(2), 114-120.
- Zhang, R., Zhu, X., Bai, H., and Ning, K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Frontiers in Pharmacology*. 2019, 10, 1-14.