

SENYAWA ALAMI DAUN BAWANG UNTUK DIABETES: PENDEKATAN IN SILICO TERHADAP PPAR- γ

Himyatul Hidayah^{1*}, Ruswanto², Erisa Mindawati¹, Surya Amal¹, Farhamzah¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat, Indonesia

²Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmlaya, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis Korespondensi: himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id

Abstrak

Daun bawang (*Allium fistulosum* L.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa flavonoid dengan potensi aktivitas biologis yang beragam. Studi ini bertujuan untuk melihat interaksi yang stabil dari hasil docking antara struktur reseptor kompleks PPAR- γ dengan kandidat terbaik senyawa flavonoid pada daun bawang sebagai kandidat antidiabetes. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode kuantitatif dan dirancang dengan teknik penambatan molekul (*Molecular Docking*) berbasis komputasi yang dikenal sebagai molekuler dinamik (MD) mensimulasikan perilaku dinamis system molekuler sebagai fungsi waktu, memperlakukan setiap entitas dalam kotak simulasi (protein, ligan, atau air, jika ada) sebagai fleksibel. Hasil dari penambatan molekul pada 16 senyawa flavonoid daun bawang terdapat senyawa hesperidin yang memiliki energi bebas gibbs (ΔG) terkecil yaitu -10.0 kkal/mol yang mendekati ligan alami. Nilai RMSD dan RMSF yang cukup stabil. Senyawa hesperidin juga memiliki profil farmakokinetik yang baik dan tidak toksik sehingga memenuhi kriteria *drug-likeness* sebagai kandidat obat oral yang potensial. Temuan ini menunjukkan potensi pengembangan senyawa flavonoid, khususnya senyawa hesperidin dari daun bawang sebagai kandidat obat antidiabetes dengan menghambat reseptor PPAR γ . Penelitian ini memberikan dasar bagi studi lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk validasi aktivitas biologisnya.

Kata Kunci: *Allium fistulosum* L., antidiabetes, senyawa flavonoid, molecular docking, PPAR- γ reseptor

Abstract

Leek leaves (*Allium fistulosum* L.) are plants that contain flavonoid compounds with diverse biological activity potential. This study aims to examine the stable interaction of the docking results between the PPAR- γ receptor complex structure and the best candidate flavonoid compounds in leek leaves as antidiabetic candidates. The method used in this study is quantitative and designed using molecular docking techniques based on computational molecular dynamics (MD), which simulates the dynamic behaviour of a molecular system as a function of time, treating each entity in the simulation box (protein, ligand, or water, if present) as flexible. The results of molecular docking on 16 onion leaf flavonoid compounds showed that hesperidin had the smallest Gibbs free energy (ΔG) of -10.0 kcal/mol, which is close to that of natural ligands. The RMSD and RMSF values are sufficiently stable. Hesperidin also has good pharmacokinetic properties and is non-toxic, thus meeting the criteria for drug-likeness as a potential oral drug candidate. These findings indicate the potential for developing flavonoid compounds, particularly hesperidin from onion leaves, as a candidate for an antidiabetic drug by inhibiting the PPAR γ receptor. This study provides a foundation for further *in vitro* and *in vivo* studies to validate its biological activity.

Keywords: *Allium fistulosum* L., antidiabetic, flavonoids, molecular docking, PPAR γ receptor

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes penyebab kematian tertinggi. Pada tahun 2021, 47% dari semua kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun, sebanyak 530.000 kematian akibat penyakit ginjal disebabkan oleh diabetes (WHO).

Berdasarkan IDF diabetes atlas melaporkan prevalensi diabetes global dengan 537 juta orang dewasa hidup berdampingan dengan diabetes di usia 20-79 tahun pada tahun 2021, diperkirakan meningkat menjadi 634 juta pada tahun 2030 dan

akan bertambah menjadi 783 juta jiwa pada tahun 2045. Di Indonesia sendiri menurut Organisasi *Internasional Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 terdapat 10,8% dari total 179,7 juta populasi orang dewasa yang menderita diabetes. Berdasarkan *Open Data* Jabar tahun 2023 di Jawa Barat, total jumlah penderita diabetes melitus (DM) adalah 645.390, naik 0,11%. Menurut Dinas Kesehatan jumlah penderita diabetes melitus pada satu tahun terakhir belakangan di Kabupaten Karawang terdapat 37 ribu jiwa.

Menurut *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan diabetes sebagai penyakit kronis yang timbul akibat kurangnya produksi insulin oleh pankreas atau penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh (Sihotang, 2017). Penemuan dan pengembangan obat antidiabetes menjadi semakin penting mengingat prevalensi diabetes melitus yang terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Keterbatasan efektivitas obat konvensional serta risiko efek samping yang ditimbulkan mendorong penelitian terhadap sumber alami sebagai alternatif pengobatan. Tanaman dari genus *Allium*, termasuk daun bawang (*Allium fistulosum* L.), telah dikenal kaya akan metabolit sekunder seperti senyawa flavonoid yang memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antidiabetes (Alia & Sholih, 2024). Oleh karena itu, pencarian alternatif terapi berbasis bahan alam menjadi pendekatan yang semakin relevan dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes yang lebih aman dan efektif. Flavonoid merupakan senyawa antioksidan yang memiliki efek hipoglikemia pada penderita diabetes melitus. Selain itu, Flavonoid juga

memiliki efek anti inflamasi, antioksidan, anti alergi, anti trombotik, dan antivirus (Azzahra *et al.*, 2022). Berada dalam bentuk glukosida (yang mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon, flavonoid berfungsi sebagai antioksidan dengan mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam (Guntarti *et al.*, 2021). Flavonoid berperan dalam menurunkan peroksidasi lipid, mempromosikan translokasi GLUT 4 pada otot rangka, yang berkontribusi terhadap peningkatan sensitivitas insulin dan pengendalian glukosa darah (Anggraini, 2020).

Daun bawang telah terdeteksi memiliki potensi sebagai salah satu sumber antioksidan alam dan setiap bagian dari daun bawang mengandung antioksidan. Bagian daun dari daun bawang digunakan dalam penelitian ini karena sangat sering dikonsumsi dan memiliki aktivitas antioksidan yang tergolong tinggi (Siregar *et al.*, 2015).

Pendekatan *in silico* seperti *molecular docking* telah menjadi metode yang efektif dalam mengevaluasi interaksi senyawa bioaktif terhadap target protein spesifik, seperti reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR γ), yang berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Penelitian ini berfokus pada turunan flavonoid sebagai kandidat potensial antidiabetes dengan mengevaluasi stabilitas interaksinya terhadap reseptor PPAR γ . Dengan metode ini, diharapkan dapat diperoleh data awal yang kuat untuk pengembangan obat antidiabetes berbahan alami yang lebih efektif, aman, dan minim efek samping.

METODE PENELITIAN

Program penambatan molekul ini bekerja menggunakan laptop *Advan Workpro* dengan spesifikasi untuk perusahaan Microsoft Windows 11 64-Bit dan sebuah prosesor, yaitu Intel (R) Core i5 8,00 GB of RAM (Random Acces Memory). *Software* yang digunakan yaitu Autodock digunakan untuk *molecular docking*, BIOVIA *Discovery Studio* yang digunakan untuk preparasi protein dan visualisasi, *Marvinsketch* yang digunakan untuk preparasi ligan, dan *Molegro Molecular Viewer* yang digunakan untuk visualisasi. Struktur protein Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma(PPAR γ) dengan kode PDB: 2PRG diunduh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb> yang berformat .pdb. Sebelumnya, reseptor yang akan digunakan dilihat pada jurnal yang akan digunakan sebagai bahan acuan. Struktur 3D ligan yang digunakan adalah hesperidin dari daun bawang yang dirancang dengan Marvin Sketch dengan format.mol2 dan.mrv.

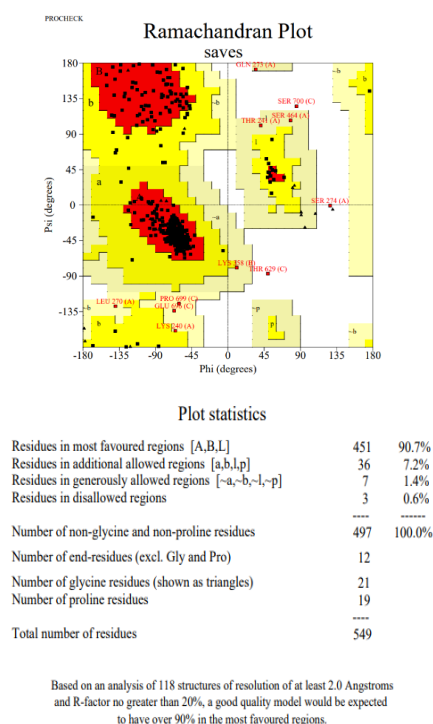
HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis dan Identifikasi Reseptor

Analisis reseptor dilakukan pada reseptor PPAR γ (Kode PDB: 2PRG), yang didapat dari protein data bank pada situs <https://www.rcsb.org>. Setelah dilakukan analisis terhadap reseptor, stuktur kristal protein kemudian diunduh dengan format file .pdb. dilakukan juga analisis Plot Ramachandran dari reseptor menggunakan situs www.ebi.ac.uk/pdbsum. Dengan memeriksa plot residu non glisin yang terletak pada wilayah sudut dihedral yang dilarang (disallowed regions) dapat memvisualisasikan suatu fungsi dengan plot

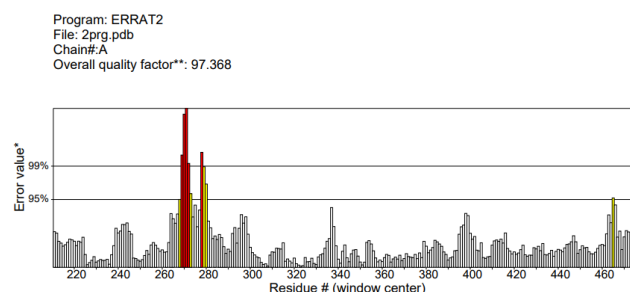
Ramachandran, jika terdapat kurang dari 0,8% plot residu pada *disallowed regions*, struktur protein dianggap sangat baik (Ruswanto et al., 2018). Glisin merupakan asam amino yang tidak mempunyai rantai samping sehingga sudut Φ dan ψ nya dapat berada pada empat kuadran dari plot Ramachandran. Jika R factor kurang dari 20% dan jumlah plot residu di most favoured regions lebih besar dari 90%, struktur protein dianggap sangat baik (Gaffar et al., 2016).

2PRG



Gambar 1. Hasil Plot Ramachandran 2PRG

Daerah dengan warna merah menunjukkan daerah yang diinginkan (most favoured regions), pada reseptor PPAR γ menunjukkan hasil 90,7%; daerah warna kuning merupakan additional allowed regions, pada reseptor PPAR γ sebesar 7,2%; dan warna kuning muda menunjukkan disallowed regions, pada reseptor PPAR γ sebesar 0,6%. Hasil ini menunjukkan bahwa reseptor PPAR γ memiliki struktur yang stabil.



Gambar 2. Hasil *Overall Quality Factor* ERRAT 2PRG

Analisis ERRAT digunakan untuk memverifikasi struktur protein yang diperoleh melalui kristalografi, analisis skor keseluruhan (*overall quality factor*) dan tingkat pada reseptor yang diselidiki. Reseptor PPAR γ sehingga reseptor tersebut dianggap memiliki *overall quality factor* yang dapat diterima. Karena sudah memenuhi persyaratan pada program ERRAT, yang mana struktur resolusi tinggi yang baik umumnya menghasilkan nilai sekitar 95% atau lebih tinggi (Nguyen & Kim, 2024).

Validasi Metode *Docking*

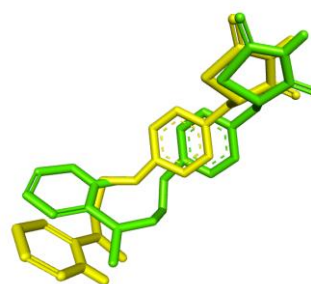
Dilakukan proses penambatan molekuler menggunakan *Autodock* untuk menentukan posisi dan ukuran *grid box* yang akan digunakan. Validasi ini dilakukan untuk mengetahui apakah program yang digunakan untuk penambatan molekuler memenuhi persyaratan yang akan digunakan. situs pengikatan yang ditemukan dan parameter yang digunakan dianggap valid jika nilai RMSD kurang dari 2 Å (Suherman *et al.*, 2020).

Tabel 1. Pengaturan Grid Box dan Hasil Validasi *Docking*

Kode PDB	2PRG	
<i>Center</i> (Å)	x	50.806
	y	-38.214
	z	19.575
<i>Box Dimension</i> (Å)	x	40
	y	40
	z	40
<i>Spacing</i>	0.375	

RMSD	1.9 Å
<i>Binding Affinity</i> (kcal/mol)	-9.21

Reseptor 2PRG memiliki nilai RMSD ≤ 2 menunjukkan bahwa metode *docking* telah divalidasi, dan pengaturan *grid box* yang digunakan memenuhi kriteria validasi metode *docking*. Pengaturan parameter *grid box* dapat digunakan sebagai referensi dalam proses *docking* dalam *virtual screening* senyawa flavonoid.



Gambar 3. Overlay Struktur Ligan Alami

Dilihat dari kesesuaian pose antara ligan alami dan hasil docking. Semakin kecil nilai RMSD maka pose ligan *docking* dengan ligan alami akan semakin dekat jarak antar ligan. Reseptor 2PRG memiliki jarak dekat, karena nilai RMSD yang rendah. Hasil validasi reseptor dapat dilanjutkan keproses *virtual screening* sebagai reseptor target. Hasil validasi reseptor dapat dilihat di atas, kuning sebelum penambatan dan hijau sesudah penambatan.

Virtual Screening dan *Docking Ligan Terhadap Reseptor Target*

Virtual Screening dilakukan untuk melihat afinitas terbaik dari turunan senyawa flavonoid daun bawang dan lidah buaya terhadap reseptor PPAR γ untuk mengetahui potensinya dalam

menghambat reseptor. Penambatan ulang setiap senyawa uji terhadap reseptor didahului dengan perhitungan *grid* reseptor dengan program *AutoGrid*, kemudian pilih parameter *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dengan jumlah GA 20ns (Nurlelasari *et al.*, 2023).

Tabel 2. Hasil *Virtual Screening* Reseptor (2PRG)

Turunan Flavonoid Daun Bawang	ΔG (kkal/mol)
Ligan Alami 2PRG	-9.21
TZD	-4.3
Hesperidin	-10.0
Cyanin	-9.3
Apigenin	-8.3
Luteolin	-8.3
Kaempferol	-8.1

Dari masing – masing lima senyawa yang berinteraksi dengan reseptor PPAR γ , terdapat satu senyawa yang memiliki energi bebas gibbs yang sangat mendekati ligan alami. Senyawa tersebut adalah hesperidin yang dianggap sebagai salah satu senyawa terbaik berdasarkan energi bebas gibbs terendah.

Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi terhadap senyawa flavonoid terbaik yang dihasilkan dari *virtual screening*. Hasil ini digunakan untuk memprediksi interaksi yang mungkin terjadi antara ligan dan residu asam amino pada protein. Selanjutnya, dilakukan pengamatan terhadap interaksi yang terbentuk, khususnya pada ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik, untuk memahami bagaimana senyawa tersebut berinteraksi dengan protein target. Ikatan hidrogen adalah suatu bentuk interaksi

elektrostatik antara atom hidrogen yang melekat pada atom elektronegatif dengan atom elektronegatif lainnya. Biasanya, atom hidrogen membentuk ikatan antara atom Hidrogen dengan Nitrogen, Oksigen dan *Flour* (Suarta *et al.*, 2016). Karena interaksi hidrofobik, zat terlarut tertarik dan cenderung teragregasi dalam larutan air untuk memaksimalkan ikatan hidrogen air. Larut zat terlarut terutama memengaruhi struktur air antarmuka. Oleh karena itu, interaksi hidrofobik mungkin terkait erat dengan karakteristik geometris zat terlarut, seperti ukuran zat terlarut (atau konsentrasi), bentuk zat terlarut, dan orientasi relatif antara zat terlarut (Sun, 2022).

Tabel 3. Interaksi reseptor dengan senyawa hesperidin

Reseptor	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
2PRG	Ligan	HIS449,	LEU465,
	Alami	GLN286, SER289, HIS323	LEU453, TYR473, LEU469, PHE282, VAL339, TYR327, LEU353, ARG288, MET348, ILE281, ILE341, LEU330, CYS285, ILE326, MET364
	Hesperidin	GLU259, GLN271	HIS449, HIS323, TYR473, TYR327,

		MET364,
		ILE326,
		LEU330,
		SER289,
		LYS367,
		VAL339,
		PHE363,
		CYS285,
		MET348,
		LEU353,
		ILE341,
		ARG288,
		GLU291,
		ILE281,
		GLY284,
		SER342,
		PHE287,
		ILE262,
		ARG280,
		GLN273,
		LEU270,
		GLN283
TZD	HIS323,	CYS285,
	SER289,	LEU469,
	GLN286	TYR473,
		LEU465,
		HIS449,
		LEU453,
		PHE282

Keterangan: kata yang dicetak tebal menunjukan adanya interaksi yang sama dengan ligan alami

Pada interaksi antara reseptor PPAR γ (2PRG) dengan ligan alami, obat pembanding (TZD) dan senyawa uji (hesperidin) menunjukan bahwa terdapat interaksi antar ligan alami dengan residu asam amino, baik ikatan hidrogen maupun hidrofobik.

Simulasi *Molecular Dynamic*

Simulasi *Molecular Dynamic* bertujuan untuk menganalisis kestabilan interaksi protein dengan ligan yang dibuat dalam kondisi semirip mungkin dengan fisiologis tubuh manusia dalam rentang waktu tertentu. Beberapa hasil simulasi dinamika molekul adalah RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) (Komalasari *et al.*, 2024). *Studi Molecular Dynamic* dilakukan pada satu senyawa terbaik yang dihasilkan dari penambatan molekuler dan ligan alami selama 20 ns menggunakan perangkat lunak *Desmond*. Sebelum analisis dimulai, kondisi simulasi diatur dengan 0,9% NaCl, pH 7,4, pada suhu 298K, model air TIP3P, dan durasi simulasi adalah 20 ns. Pengaturan 0.9% NaCl, pH 7.4, model air TIP3P, pada suhu 298K sering digunakan untuk meniru kondisi lingkungan yang mirip dengan kondisi tubuh manusia. Durasi simulasi 20 ns dapat memberikan wawasan awal tentang stabilitas RMSD dan RMSF (Amrulloh *et al.*, 2023). Ligan yang dipilih untuk simulasi MD adalah satu senyawa kandidat flavonoid yang memiliki energi bebas gibbs terhadap reseptor PPAR γ , serta obat pembanding TZD. Hasil analisis dari simulasi MD menghasilkan parameter RMSD dan RMSF. RMSD (*Root Mean Square Devition*) adalah suatu parameter yang dapat mengevaluasi parameter proses *docking* yang dijalankan sudah sesuai atau tidak, sehingga mewujudkan perubahan yang besar terhadap konformasi ligan alami sebelum atau sesudah dilakukan validasi. Proses untuk mendapatkan RMSD diperlukan pengaturan *grid box* yang sesuai berdasarkan posisi ligan dengan situs aktif reseptor (Hidayah *et al.*, 2024). Sedangkan RMSF mengukur fleksibilitas atau

mobilitas lokal dari masing-masing atom atau residu dalam sistem biomolekuler selama simulasi MD (Amrulloh *et al.*, 2023).

Hasil RMSD dinamika molekul ligan reseptor PPAR γ , senyawa hesperidin, dan obat pembanding. Molekul protein dapat dikatakan stabil, dikatakan stabil dikarenakan protein mampu mempertahankan posisinya terikat dengan ligan. Sedangkan peningkatan fluktuasi RMSD yang terlalu tinggi menandakan adanya ikatan dari protein yang terlepas sehingga protein dapat terdenaturasi. Senyawa hesperidin menunjukkan grafik stabil pada saat simulasi MD berjalan selama 4-16 ns. Senyawa hesperidin menunjukkan kestabilan yang paling tinggi dengan nilai RMSD rata-rata terendah (2,17 Å), serta kisaran minimum hingga maksimum yang relatif sempit. Obat pembanding TZD memiliki nilai rata-rata RMSD yang mirip (2,18 Å) namun dengan sedikit fluktuasi lebih besar. Sementara itu, ligan alami reseptor PPAR γ menunjukkan nilai rata-rata RMSD yang paling tinggi (2,61 Å), mengindikasikan adanya fluktuasi struktural yang lebih besar dibanding dua sistem lainnya.

Hasil RMSF dinamika molekul ligan reseptor PPAR γ , senyawa hesperidin, dan obat pembanding TZD. Grafik RMSF dapat digunakan untuk menilai kestabilan interaksi antara ligan dengan residu asam amino. Nilai RMSF tertinggi pada sistem menunjukkan ikatan asam amino yang tidak stabil dan sulit untuk berikatan, sedangkan nilai RMSF yang rendah menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan ikatan yang lebih stabil (Sari *et al.*, 2023). Hal ini menunjukkan bahwa obat pembanding cenderung lebih stabil secara lokal, sementara ligan alami dan senyawa

hesperidin mengalami dinamika yang lebih tinggi pada area tertentu dari struktur protein.

Lipinski's Rule Of Five

Rule of Five adalah diusulkan oleh Lipinski pada tahun 1997, yang secara efektif memandu desain obat molekul kecil selama 20 tahun berikutnya. Aturan ini telah banyak digunakan dalam penelitian obat dan molekul yang patuh pedoman properti fisikokimia dari aturan tersebut akan diberi label sebagai molekul obat yang ideal. Namun, semakin beragamnya senyawa obat dan penggunaan terapeutik membutuhkan yang lebih komprehensif strategi. Tergantung pada senyawa kelas farmakologis dan profil target, lainnya deskriptor penting lainnya seperti ketersediaan hayati, kelarutan, dan permeabilitas dapat memainkan peran penting (Nhlapho *et al.*, 2024). *Lipinski's Rule Of Five* yang diakses pada laman (<https://scfbioitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>). Kaidah *lipinski* dengan memenuhi lima syarat dari kaidah tersebut yang dikenal dengan *lipinski rule of five*, diantara syaratnya yaitu berat molekul kurang dari 500 dalton, nilai *lipofilisitas* tinggi (disimbolkan dengan $\text{LogP} < 5$), donor ikatan hidrogen < 5 , akseptor ikatan hidrogen < 10 , serta refraktivitas molar harus ada pada rentang angka 40-130 (Akbar *et al.*, 2022).

Prediksi Farmakokinetika dan Toksisitas

Situs [pKCSM](#) digunakan untuk memprediksi farmakokinetik dan toksisitas. Struktur senyawa uji di *submit* dan kemudian akan menunjukkan parameter prediksi ADMET (adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi serta toksisitas). Nilai HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan CaCO₂

digunakan untuk menentukan parameter adsorpsi; nilai BBB (*Blood Brain Barrier*) digunakan untuk menentukan parameter distribusi; aktivitas CYP3A4 digunakan untuk menentukan parameter metabolisme; dan potensi mutagenik dan karsinogenik dari setiap senyawa uji digunakan untuk menentukan parameter toksisitas (Sagitasa *et al.*, 2021).

Memprediksi toksisitas suatu senyawa merupakan langkah penting dalam pengembangan obat baru. Selain lebih cepat menentukan dosis toksik pada hewan, prediksi toksisitas komputasi juga dapat membantu meminimalkan jumlah uji coba pada hewan (Nursanti *et al.*, 2022). Prediksi toksisitas bertujuan untuk memprediksikan tingkat toksisitas lima senyawa terbaik bagi tubuh manusia dengan parameter *hepatotoxicity*, *ames toxicity*, dan LD50 (Mujtahid *et al.*, 2024).

PENUTUP

Hasil studi *In-silico* menunjukkan bahwa senyawa flavonoid pada tanaman daun bawang, khususnya hesperidin, memiliki interaksi yang stabil dengan reseptor PPAR γ , yang berpotensi mempunyai aktivitas sebagai kandidat obat antidiabetes. Senyawa hesperidin memiliki afinitas ikatan terbaik dengan energi bebas gibbs (ΔG) yang rendah. Selain itu, senyawa tersebut juga memenuhi kriteria *drug-likeness* sebagai kandidat obat oral yang potensial

DAFTAR PUSTAKA

Akbar, N.A., Amin, S., & Wulandari, W. T. (2022). *Studi In Silico* Senyawa yang Terkandung dalam Tanaman Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* RUIZ & PAV) sebagai Kandidat

Anti SARS CoV-2. *Ejurnal Universitas Bth*, 2, 378-391.

Amrulloh, L. S. W. F., Harmastuti, N., Prasetyo, A., & Herowati, R. (2023). Analysis of Molecular Docking and Dynamics Simulation of Mahogany (*Swietenia macrophylla* King) Compounds Against the PLpro Enzyme SARS-COV-2. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 10(3), 347–359. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v10i32023.347-359>

Anggraini, A. (2020). Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Penurunan Apoptosis Neuron di Hipocampus Otak tikus yang Mengalami Diabetes. *Jurnal Medika Hutama*, 2(1), 349–355. <http://jurnalmedikahutama.com>

Azzahra, A., Farhani, N., Syahfitri, W., & Fatahillah Pasaribu, S. (2022). Potensi Kandungan Flavonoid Dalam Kayu Bajakah Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Pendidik Tambusai*, 6(2), 14345–14350.

Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi Asam kafeat pada Kopi sebagai Simultan Gen Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) Studi InSilico. *Jurnal Saintek Lahan Kering*, 2(2), 52–53.

Dinkes Provinsi Jawa Barat. (2023). Profil Kesehatan Jawa Barat 2023. *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat*, 1–294.

Febri, F. A., Putri, T. C. M., Salamah, A. F., & Wilapangga, A. (2023). Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Kandungan Fenolik Ekstrak Daun Salam

- (*Syzygium Polyanthum*) Menggunakan *In silico* Pkcms Dan Protox II. *Jurnal Bina Cipta Husada*, 19(1), 108–117. http://tox.charite.de/protox_II/
- Gaffar, S., Masyhuri, A. A., & Hartati, Y. W. (2016). Studi *In silico* Single Chain Variable Fragment (SCFV) Selektif Terhadap Hormon Basic Natriuretic Peptide (BNP). *Chimica et Natura Acta*, 4, 52–59. <http://tcoffee.crg.cat>
- Guntarti, A., Yuningtyas, R., Susanti, H., & Zainab, Z. (2021). Penetapan Total Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kubis Ungu (*Brassica Oleracea* L. Var. Capitata F. Rubra) dan Kubis Putih (*Brassica Oleracea* L. Var. Capitata F. Alba) dengan Metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil). *Jurnal Farmasi Ains Dan Praktis*, 7(2), 135–143. <http://journal.ummg.ac.id/index.php/pharmacy>
- Hidayah, H., Ruswanto, R., Lestari, D., Amar, S., & Gunarti, N. (2024). Virtual Screening of *Syzygium cumini* (L.) Skeels Flavonoid Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease Therapy Candidates. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 27(7), 336–345.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edn. Brussels, Belgium: 2025. Available at: <https://diabetesatlas.org>
- Komalasari, E., Susanti, & Mardianingrum, R. (2024). Uji *In Silico* Turunan Kuersetin Sebagai Penurun Kolesterol Ldl Dari Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 13(1), 46–56. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v13i1.1851>
- Maharani, D. S., Gustia Redjeki, S., Emamia, E. S., Mulyadi, A. P. A., Nurviana, D., Aulifa, D. L., Amirah, S. R., & Karim, B. K. (2024). Identifikasi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai Kandidat Antikanker Melalui Studi *In silico* terhadap Reseptor *Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase*. *Chimica et Natura Acta*, 12(1), 49–57. <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n1.49427>
- Mujtahid, I. F., Razak, R., & Najib, A. (2024). Studi *In silico* Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa *Tectoquinone* Sebagai α -Glukosidase inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*, 2(3), 2024–2215. <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mnpj>
- Muñiz-Ramirez, A., Perez, R. M., Garcia, E., & Garcia, F. E. (2020). Antidiabetic Activity of Aloe vera Leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6371201>
- Nguyen, T. L., & Kim, H. (2024). *Immunoinformatics and Computational Approaches Driven Designing A Novel Vaccine Candidate Against Powassan Virus*. *Scientific Reports*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56554-9>
- Nhlapho, S., Nyathi, M., Ngwenya, B., Dube, T., Telukdarie, A., Munien, I., Vermeulen, A., & Chude-Okonkwo, U. (2024). *Druggability of Pharmaceutical Compounds Using Lipinski Rules with Machine Learning*. *Sciences of Pharmacy*, 3(4), 177–192. <https://doi.org/10.58920/sciphar0304264>

- Nursamsiar, N., Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). Studi *In silico* Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100. <http://www.chemaxon.com/>
- Nursanti, O., Aziz, A., & Hadisoebroto, G. (2022). Docking dan Uji toksisitas Secara Insilico untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *INPHARNMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 6(1), 35–46. <https://doi.org/10.21927/inpharmmed.v6i1.1922>
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin: Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Antikanker. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236–252. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto, R., Rahayuningsih, N., Hidayati, N. L. D., Nuryani, G. S., & Mardianingrum, R. (2019). Uji *In vitro* dan Studi *In silico* Senyawa Turunan N'-Benzoylisonicotinohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 218–226.
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). Studi *In silico* Senyawa Aktif Daun Singawalang (*Petiveria alliacea*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Untuk Pengobatan Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2. *Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58–66. <https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Sari, B. L., Suhendar, U., & Hamdani, R. (2023). Penambatan dan Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Bioaktif Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine* Sp.) Sebagai Inhibitor Kapsid Virus Hepatitis B. *Pharmamedica Journal*, 8(2), 103–110.
- Sihotang, H. T. (2017). Perancangan Aplikasi Sistem Pakar Diagnosa Diabetes dengan Metode Bayes. *Jurnal Mantik Penusa*, 1(1), 2088–3943.
- Suarta, I. M., Wardana, I. N. G., Hamidi, N., & Wijayanti, W. (2016). Pengaruh Ikatan Hydrogen Pada Hydrous Ethanol Terhadap Komposisi Azeotropik dan Kecepatan Pembakaran Laminar. In *Seniati*. Seniati.
- Suherman, M., Prasetiawati, R., & Ramdani, D. (2020). Virtual Screening of Tamarind Active Compounds (*Tamarindus indica* L.) on Selective Inhibitor Siklooksigenase-2. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(2), 125–136. <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>
- Sun, Q. (2022). The Hydrophobic Effects: Our Current Understanding. *Molecules*, 27(20), 1–27. <https://doi.org/10.3390/molecules27207009>