

Studi In Silico Senyawa Bioaktif Daun Sendok (*Plantago Major*) Sebagai Antidiabetes

Dinar Diyah Astuti¹ dan R. Susanti^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Semarang, Indonesia
Gedung B Lt2 Jl. Kelud Utara III, Gajahmungkur, Kota Semarang 50237

²Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang. Gedung D6. Lt1. Jl. Taman Siswa, Sekaran, Gunungpati, Kota Semarang. 50229

E-mail: basanatha8@mail.unnes.ac.id

Diterima 6 Desember 2023 Disetujui 01 April 2026

Abstrak

Diabetes melitus adalah penyakit yang disebabkan oleh penurunan fungsi pankreas untuk memproduksi insulin atau ketidakpekaan reseptor insulin. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis senyawa bioaktif pada daun sendok sebagai antidiabetes dan mekanisme kerja secara in silico. Senyawa bioaktif dikoleksi menggunakan Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Unifikasi senyawa dilakukan melalui PubChem. Way2Drug PASS Online digunakan untuk menganalisis aktivitas biologis yang berkaitan dengan antidiabetes. SEA dan Swiss Target Prediction database untuk mengetahui protein target. Penambatan molecular docking menggunakan aplikasi Pyrx dan divisualisasikan dengan Biovia Discovery Studio. Sebanyak 8 senyawa bioaktif daun sendok mentarget protein alfa glukosidase, alfa amilase, dan GLP-1 yang meregulasi terjadinya diabetes dengan nilai $Pa > 0,5$. Berdasarkan hasil docking luteolin, plantagoside, nepetin dan scutellarin merupakan inhibitor alfa glukosidase dengan nilai binding affinity sebesar -7,5, -8,7, -8,2 dan -8,3 kkal/mol. Catalpol dan neochlorogenic acid merupakan inhibitor alfa amilase dengan binding affinity -7,1 dan -7,3 kkal/mol. Aucubin dan fumaric acid merupakan aseptor GLP-1 dengan nilai binding affinity -7,3 dan -4,6 kkal/mol. Visualisasi docking menunjukkan bahwa senyawa nepetin dan neochlorogenic acid, memiliki kesamaan interaksi dan residu asam amino dengan obat kontrol sehingga dapat digunakan sebagai kandidat obat antidiabetes.

Kata kunci: Antidiabetik, *in silico*, *Plantago major*, senyawa bioaktif

Abstract

Diabetes Mellitus is a disease caused by decreased pancreatic function to produce insulin or insensitivity of insulin receptors. This research aims to analyse the bioactive compounds in spoon leaves as antidiabetics and the mechanism of action in silico. Bioactive compounds were collected using Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Compound unification was done through PubChem. Way2Drug PASS Online was used to analyse biological activities related to antidiabetic. SEA and Swiss Target Prediction databases to determine the target protein. Molecular docking was performed using Pyrx application and visualized with Biovia Discovery Studio. A total of 8 spoon leaf bioactive compounds targets alpha glucosidase, alpha amylase, and GLP-1 proteins that regulate the occurrence of diabetes with a $Pa > 0.5$ value. Based on the docking results luteolin, plantagoside, nepetin and scutellarin are alpha glucosidase inhibitors with binding affinity values of -7.5, -8.7, -8.2 and -8.3 kcal/mol. Catalpol and neochlorogenic acid are alpha amylase inhibitors with binding affinity of -7.1 and -7.3 kcal/mol. Aucubin and fumaric acid are GLP-1 acceptors with binding affinity values of -7.3 and -4.6 kcal/mol. Visualization of docking that nepetin and neochlorogenic acid compounds, have similar interactions and amino acid residues with control drugs so that they can be used as antidiabetic drug candidates.

Keywords: Antidiabetic, *in silico*, *Plantago major*, bioactive compound

How to cite:

Astuti D. D., Susanti, R. (2025). Studi in silico senyawa bioaktif daun sendok (*Plantago Major*) sebagai antidiabetes. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 49(1), 29-41

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit yang terjadi karena adanya penurunan fungsi pankreas dalam memproduksi insulin sehingga menyebabkan gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa di dalam darah (Chowtivanakul *et al.*, 2016). Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit paling umum yang terjadi secara global. Penyakit diabetes dapat ditandai dengan adanya poliuria, polidipsia, dan polifagia yang disertai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) (Lisiswanti & Haryanto, 2017). Saat ini terdapat 4 macam tipe diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 (DMT1), diabetes tipe 2 (DMT2), diabetes gestasional, dan diabetes spesifik lain.

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) 2021 sebanyak 537 juta penduduk dunia menderita diabetes melitus dan diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat menjadi 643 juta serta 783 juta jiwa di tahun 2045. Saat ini Indonesia menduduki urutan ke 3 di wilayah Asia Tenggara dengan prevalensi 11,3% untuk penderita diabetes serta menduduki peringkat ke 7 diantara 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak yaitu 10,7 juta jiwa (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

Terapi yang digunakan untuk pengobatan pasien DM adalah antidiabetika oral dan insulin. Berdasarkan mekanisme kerjanya obat antidiabetik dikelompokkan menjadi beberapa macam diantaranya adalah: golongan obat yang dapat merangsang sekresi insulin melalui pengikatan dengan reseptor sulfonilurea, golongan biguanid, golongan obat yang dapat menurunkan glukosa di hepar, otot dan adipose, dan golongan obat yang mempengaruhi adsorpsi glukosa, obat yang meniru efek incretin, golongan *Sodium-Glucose Co-Transporter 2* (SGLT2) inhibitor (Simatupang, 2019). Namun, pada penggunaannya obat antidiabetik ini tidak jarang menimbulkan efek samping seperti mual, muntah, hipoglikemia, pusing, konstipasi dan tremor. Selain itu pengobatan diabetes melitus juga membutuhkan biaya yang mahal, karena diperlukan waktu seumur hidup.

Salah satu solusi terapi pengobatan penyakit DMT2 ialah menggunakan bioaktif kimia yang berasal dari tanaman alam, karena memiliki efek samping yang lebih sedikit (Sumayyah & Salsabila, 2017). Secara farmakologis kegunaan tanaman obat dapat berfungsi sebagai antioksidan, antihipertensi, antiinflamasi, dan antidiabetes. Tanaman daun sendok memiliki kandungan senyawa kimia fenol, asam karboksilat, asam askorbat niasin, tannin stereol, dan polisakarida yang mempunyai potensi sebagai antidiabetes (Dermiati *et al.*, 2016). Senyawa fenolik ini mempunyai aktivitas antioksidan melalui mekanisme sebagai pereduksi, penangkap radikal bebas, pengkelat logam, serta pendonor elektron. Besarnya antioksidan dimungkinkan sangat erat kaitannya dengan aktivitas antidiabetes (Kesuma *et al.*, 2018).

Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* daun sendok sebagai antidiabetes telah banyak dilakukan. Penelitian Abdulghani *et al.*, (2014) menyatakan bahwa pemberian ekstrak *Plantago major* dosis 500 dan 1000 mg/kgBB dapat memberikan efek hipoglikemik pada tikus diabetes. Selain itu, Angelica *et al.*, (2017) menyebutkan *Plantago major* mempunyai efek menurunkan kadar gula darah yang hasilnya tidak berbeda signifikan dengan *glibenclamide*. Kemudian Huong *et al.*, (2021) mengatakan tikus yang diinduksi STZ dan diberikan ekstrak daun sendok dengan dosis 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan persentase 67,73%, hal ini tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif yang digunakan yaitu *glucophage* yang hanya dapat menurunkan glukosa sebesar 64,48%.

Studi *in silico* merupakan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa baru karena fungsi metode ini yaitu untuk mengetahui mekanisme interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target melalui *molecular docking* dan akan divisualisasikan dengan komputasi untuk mengetahui *pharmacore* dari suatu senyawa (Setiawan, 2015). Studi *in silico* dapat memberikan tambahan penjelasan terkait mekanisme interaksi senyawa dengan ligan, dalam penemuan dan pengembangan obat baru menggunakan *in vivo* dan *in vitro*. Beberapa penelitian telah membuktikan pengaruh daun sendok sebagai antidiabetes, namun belum ada yang meneliti terkait kandungan senyawa daun sendok yang berperan dalam antidiabetes. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis senyawa bioaktif yang mempunyai peran untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah pada daun sendok menggunakan metode *in silico*.

METODE

Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan kualitatif dan desain deskriptif eksploratif dengan komputer secara *in silico*. Beberapa pengujian yang dilakukan meliputi koleksi senyawa bioaktif menggunakan *Phytochem*, prediksi aktivitas biologis menggunakan *PASS online*, prediksi protein target

menggunakan *Swiss Target Prediction*, pencarian gen yang mempunyai keterkaitan dengan penyakit menggunakan *DisGeNET*, dan *molecular docking*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari perangkat keras dan perangkat lunak yakni Laptop Lenovo intel (R) Corei5, data base *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical*, *PubChem*, *Way2Drug PASS Online*, *SwissTargetPrediction*, *Similarity Ensemble Approach* (SEA), *DisGeNET*, *RCSB Protein Data Bank*, *PDBsum*, *Diagram Venny 2.1*, Aplikasi *Biovia Discovery Studio*, dan aplikasi *Pyrx*. Adapun bahan dari penelitian ini adalah senyawa bioaktif yang berasal dari taman daun sendok, protein target, serta obat antidiabetes yang digunakan sebagai obat kontrol.

Proedur Penelitian

Senyawa bioaktif pada tanaman daun sendok (*Plantago major*) diperoleh dari *database online Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* dan diakses pada <https://phytochem.nal.usda.gov/> Unifikasi pada senyawa bioaktif daun sendok dilakukan dengan menggunakan *PubChem* yang diakses pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dilakukan dengan cara menyalin nama senyawa yang telah di dapatkan pada tahap preparasi , lalu di tempelkan nama senyawa tersebut pada bagian kolom *Explore Chemistry* dan klik tanda *search* sehingga di dapatkan hasil yang sesuai dengan senyawa tersebut, kemudian klik senyawa tersebut untuk mendapatkan *canonical SMILES* lalu di kumpulkan untuk pengujian selanjutnya.

Skrining senyawa potensial sebagai antidiabetes dilakukan menggunakan database *PASS online* pada laman <http://www.wav2drug.com/passonline/> dengan menggunakan *canonical SMILE*. Hasil uji *PASS online* berupa informasi bioaktif masing-masing senyawa yaitu *Pa (potential activity)* dan *Pi (potential inhibitory)*. Prediksi protein target dilakukan menggunakan *SEA (Similarity Ensemble Approach)* yang dapat diakses pada laman <https://sea.bkslab.org/> dan *Swiss Target Prediction* diakses pada laman <http://www.swisstargetprediction.ch/> Aplikasi ini bertujuan untuk menentukan protein target dari suatu senyawa berdasarkan kemiripan strukturnya. Cara melakukan prediksi protein target yakni memasukkan *canonical SMILES* senyawa bioaktif tanaman daun sendok. Proses *molecular docking* dilakukan untuk mengidentifikasi ikatan antara protein dengan ligan yang membentuk suatu ikatan antarmolekul terbaik. Proses *molecular docking* dengan menggunakan *PyRx Auto Dock Vina wizard*. Interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein divisualisasikan dan dianalisis dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer tool*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil koleksi senyawa bioaktif daun sendok diperoleh 17 senyawa (Tabel 1). Koleksi senyawa fitokimia dari suatu tanaman dapat dilakukan menggunakan *database online* yang menyediakan data terkait fitokimia, *ethnobotanic* dan tanaman obat dari berbagai negara (Malikhana *et al.*, 2021). Salah satu database online yang sering digunakan sebagai sumber informasi adalah *online Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. Unifikasi senyawa dilakukan menggunakan *PubChem* bertujuan agar memperoleh *canonical SMILES* dari senyawa bioaktif daun sendok. *Canonical SMILES* digunakan dalam proses skrining untuk menghasilkan senyawa yang paling berpotensi sebagai antidiabetes. Hasil unifikasi senyawa daun sendok diperoleh rumus molekul senyawa fitokimia dari daun sendok (Tabel 1).

Tabel 1. Koleksi dan unifikasi senyawa bioaktif daun sendok (*Plantago major*)

No	Senyawa	Rumus Molekul
1.	<i>Luteolin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
2.	<i>Plantagoside</i>	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂
4.	<i>Baicalin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
5.	<i>Benzoic-Acid</i>	C ₇ H ₆ O ₂
6.	<i>Scutellarin</i>	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂
7.	<i>3,4-dihydroaucubin</i>	C ₁₅ H ₂₄ O ₉
8.	<i>Catalpol</i>	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀
9.	<i>6-O-Beta-glucosylaubicin</i>	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₄
10.	<i>Fumaric-Acid</i>	C ₄ H ₄ O ₄
11.	<i>Neochlorogenik-Acid</i>	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
12.	<i>Apigenin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
13.	<i>Nepetin</i>	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂

14.	<i>Hispidulin</i>	$C_{16}H_{12}O_6$
15.	<i>Oleannolic-Acid</i>	$C_{30}H_{48}O_3$
16.	<i>Apigenin-7-Glucoside</i>	$C_{21}H_{20}O_{10}$
17.	<i>Hydroxycinnamic Acid</i>	$C_9H_8O_3$
18.	<i>Aucubin</i>	$C_{15}H_{22}O_9$

Skrining senyawa fitokimia pada daun sendok dilakukan menggunakan PASS *online* dengan tujuan untuk memperoleh bioaktivitas dari masing-masing senyawa. Uji PASS *online* dilandaskan adanya *Structure Activity Relationship* (SAR) atau hubungan antara senyawa dengan aktivitas biologisnya (Filimonov *et al.*, 2014). Prediksi PASS *Online* diartikan dengan nilai Pa dan Pi dari suatu senyawa dengan ketentuan nilai $Pa > Pi$ dan Pa harus memiliki nilai $>0,5$, karena senyawa yang memiliki nilai $Pa > 0,5$ dapat berpotensi memiliki aktivitas dari penyakit (Fakih *et al.*, 2021). Hasil skrining dari senyawa bioaktif daun sendok diperoleh delapan senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes dan memiliki nilai $Pa > 0,5$. Delapan senyawa tersebut yang akan dipastikan aktivitasnya sebagai antidiabetes melalui uji *docking*. Senyawa-senyawa tersebut adalah: *luteolin*, *plantagoside*, *scutellarin*, *catalpol*, *fumaric acid*, *neochlorogenic acid*, *nepetin*, *aucubin* (Table 2).

Table 2. Senyawa dari daun sendok yang memiliki $Pa > 0,5$

No	Senyawa	Nilai Pa	Nilai Pi	Aktivitas
1.	<i>Luteolin</i>	0,852	0,001	<i>Alpha glucosidase inhibitor</i>
2.	<i>Plantagoside</i>	0,926	0,000	<i>Alpha glucosidase inhibitor</i>
3.	<i>Nepetin</i>	0,830	0,001	<i>Alpha glucosidase inhibitor</i>
4.	<i>Scutellarin</i>	0,714	0,001	<i>Alpha glucosidase inhibitor</i>
5.	<i>Catalpol</i>	0,813	0,012	<i>G-protein -coupled receptor</i>
6.	<i>Neochlorogenic-acid</i>	0,716	0,021	<i>G-protein -coupled receptor</i>
7.	<i>Aubicin</i>	0,605	0,003	<i>Alpha amylase inhibitor</i>
8.	<i>Fumaric-acid</i>	0,850	0,008	<i>Alpha amylase inhibitor</i>

Protein target senyawa bioaktif daun sendok dianalisis menggunakan *database Similarity Ensemble Approach* (SEA) dan *Swiss Target Prediction* yang kemudian di analisis review terkait mekisme ligan terhadap penyakit oleh data protein dari *DisGeNET*. Pada *dastabase* SEA analisis protein target dispesifikasikan dengan spesies "*Homo Sapiens*" hasil prediksi protein target pada SEA disajikan dalam tiga klaster yaitu: warna biru, hijau dan putih. Adapun protein target yang dipengaruhi oleh senyawa bioaktif daun sendok adalah protein pada klaster biru dan hijau. Sedangkan *Swiss Target Prediction* didasarkan pada probabilitas protein target, protein target yang paling dipengaruhi oleh suatu senyawa ditandai oleh tingginya bar propabilitas dengan skor 0-1 semakin tinggi probabilitas maka hasil yang akan didapatkan semakin akurat (Gfeller *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil analisis SEA dan *Swiss Target Prediction* serta analisis *review* terkait mekanisme ligan terhadap penyakit dan data protein dari *DisGeNET* (Tabel 3).

Tabel 3. Senyawa dan protein target dari tanaman daun sendok

No	Senyawa	Protein Target
1.	<i>Luteolin</i>	FGF2, NOX4, SLC5A1, SLC5A2, TNF, VEGFA, ALDH1A2, IL2, P4HB, PGF, SLC5A11, CREB1, FGF
2.	<i>Plantagoside</i>	FGF2, SLC5A1, SLC5A2, VEGFA, IL2, P4HB, PGF, FGF1, ODC1
3.	<i>Nepetin</i>	ALDH2, AKR1B1, NOX4, TNF, ACHE, IL2, PDE5A, CD38, ADORA1, CA2, ADRA2A, ALOX5, NMUR2
4.	<i>Scutellarin</i>	AKR1B1, IL2, P4HB, CREB1
5.	<i>Catalpol</i>	FGF2, LGALS3, VEGFA, FGF1, AMY2A, LGALS4
6.	<i>Neochlorogenic-acid</i>	NR0B2, CXCL12, APP, AKR1B10
7.	<i>Aubicin</i>	FGF2, LGALS3, SLC5A2, VEGFA, FGF1, AMY2A LGALS4
8.	<i>Fumaric-acid</i>	HCAR2, CA2, CA1

Luteolin atau 3',4',5,7-tetrahydroxy flavone termasuk dalam kelompok flavon *flavonoid* dengan rumus molekul $C_{15}H_{10}O_6$. Aktivitas biologis pada senyawa ini disebabkan oleh gugus hidroksil dan ikatan rangkap antara C2 dengan C3. *Luteolin* merupakan flavonoid aktif dengan berbagai aktivitas biologis salah satunya adalah sebagai antidiabete. *Luteolin* dapat mencegah pembentukan *Reactive*

Oxygen Species (ROS) dengan cara menghambat enzim penghasil ROS. Aktivitas antioksidan yang dimiliki luteolin berpotensi memberikan efek hipoglikemia dan melindungi pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin. Aktivitas *luteolin* dalam menangkap radikal bebas melalui jalur Nrf2 sedangkan untuk meningkatkan sensitivitas insulin luteolin bekerja dengan mempengaruhi Akt2 kinase (Li *et al.*, 2015).

Plantagoside ($C_{21}H_{22}O_{12}$) merupakan glikosida flavon yang memiliki peran sebagai metabolit pada tanaman. *Plantagoside* memiliki aktivitas sebagai penghambat pembentukan AGEs (Matsura *et al.*, 2014). AGEs menjadi salah satu penyebab hiperglikemia yang diakibatkan oleh substansi gula, pembentukan AGEs akan meningkat pada penderita diabetes karena kadar glukosa yang tinggi sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemia, terjadinya hiperglikemia menimbulkan kerusakan sel melalui pembentukan AGEs serta meningkatkan stres oksidatif sistemik intraseluler (Mulyati, 2016).

Nepetin ($C_{22}H_{22}O_{12}$) adalah senyawa yang dapat menghambat aktivitas PTPs. PTPs yaitu protein yang berkontribusi dalam berbagai penyakit misalnya diabetes dan obesitas. Bagian PTPs yang dapat menghambat kerja insulin adalah PTPN1, PTPN2 dan PTPN11. *Nepetin* memiliki aktivitas sebagai penghambat katalik PTPN1, PTPN2 dan PTPN11, selain itu nepetin juga dapat mempengaruhi adipositas 3T3-L1 untuk menstimulasi glukosa melalui AMPK (Yoon *et al.*, 2022).

Scutellarin ($C_{21}H_{18}O_{12}$) merupakan suatu flavon yang memiliki berbagai macam aktivitas salah satunya sebagai antioksidan dan antidiabetik. *Scutellarin* memberikan efek antioksidan dan mengendalikan konsentrasi glukosa darah serta sekresi insulin melalui modulasi jalur pensinyalan Nrf2/HO-1. Selain itu *scutellarin* juga dapat melindungi ginjal dengan menekan tingkat mRNA NGAL, KIM-1, dan RAGE di ginjal (Liu *et al.*, 2019).

Catalpol ($C_{15}H_{22}O_{10}$) memiliki efek hipoglikemik melalui peningkatan sinyal insulin pada organ perifer dengan meningkatkan mitokondria pada otot rangka, menekan stress oksidatif, dan peradangan pada otot rangka. *Catalpol* dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan memanfaatkan glukosa melalui pensinyalan IRS-1/PI3K/AKT/GLUT4, AMPK/PGC-1 α /TFAM, dan AMPK/SIRT1/PGC-1 α /PPAR- γ IRS-1 serta meningkatkan miogenesis, biogenesis mitokondria, fungsi, dan respirasi. Mekanisme *catalpol* dalam peningkatan glikogenesis dan penekanan gluconeogenesis melalui jalur IRS-1/PI3K/AKT; fosforilasi AMPK, GSK3 β , dan FOXO1; aktivasi β -endorfin; dan translokasi GLUT2. *Catalpol* juga dapat meningkatkan fungsi autokrin/parakrin pankreas dalam melepaskan insulin melalui ekspresi IRS-1/AKT/GLUT2 dan meningkatkan kadar enzim antioksidan (Bhattamisra *et al.*, 2021).

Neochlorogenic acid ($C_{16}H_{18}O_9$) adalah senyawa polifenol fenilakrilat yang memiliki aktivitas utama sebagai antioksidan, pelindung hati dan ginjal, dan dapat mengatur metabolisme gula dan protein, serta sebagai antiinflamasi. *Neochlorogenic acid* mampu mengatur ekspresi enzim dan gen yang terkait dengan jalur metabolisme glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi akumulasi glukosa untuk menghambat perkembangan diabetes (Wang *et al.*, 2022).

Aucubin ($C_{15}H_{22}O_9$) memiliki efek farmakologis melindungi saraf, menurunkan kadar glukosa darah, antioksidan dan antiinflamasi. Aktivitas *aucubin* sebagai antioksidan adalah dengan menginduksi sirt1 dan sirt3, memicu translokasi FOXO3a dan Nrf2, dan meningkatkan regulasi ekspresi gen antioksidan seperti katalase dan heme-oksigenase-1. Selain itu *aucubin* juga dapat menghambat translokasi NF- κ B p65, sehingga memperlambat penanda stres oksidatif dan mengurangi respon inflamasi. *Aucubin* juga mampu mengurangi kadar TNF- α , IL-1 β . Aktivitas tersebut dapat terjadi melalui jalur p38MAPK (Feng *et al.*, 2023).

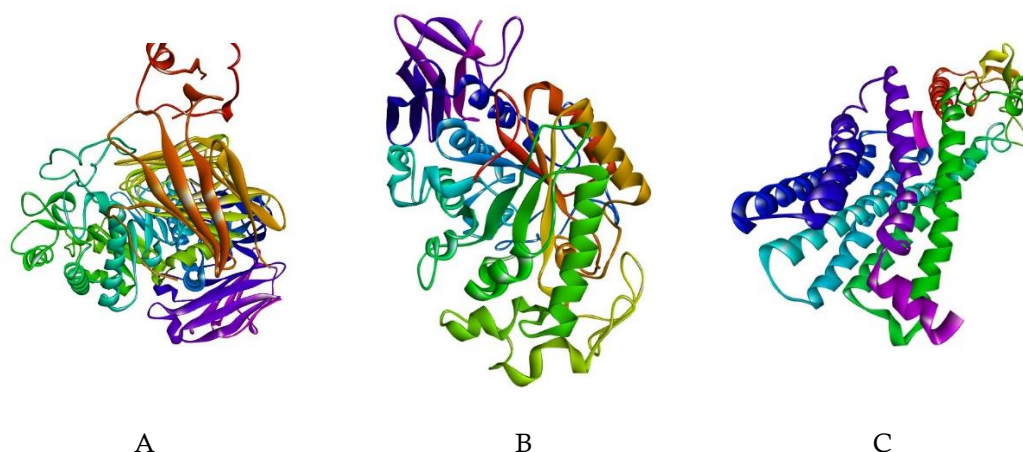
Fumaric acid ($C_4H_4O_4$) memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidatif. Peradangan dan stress oksidatif berperan dalam pathogenesis obesitas, diabetes dan gangguan metabolisme. *Fumaric acid* mengatasi peradangan melalui jalur Jak-Stat dengan membentuk ikatan sitokin dengan reseptornya dan fosforilasi stats yang diikuti oleh translokasinya ke *nucleus*. *Fumaric acid* memberikan efek antioksidan melalui aktivasi NRF2 yang mentranslokasi ke *nucleus* dan berkaitan dengan antioksidan termasuk *Mt1a*, *Mt2a*, *Hmox1*, *Gclc*, *Gclm*, *Gss*, *Gstp1*, *Gpx2*, *Ggt5*, *Gpx4*, dan *Gstm* (Šilhavý *et al.*, 2014).

Sebelum dilakukan *docking* pada ligan dan protein target yang telah ditentukan, dilakukan preparasi protein dan ligan terlebih dahulu. Preparasi protein dilakukan menggunakan database RCSB Protein Data Bank (PDB). Pada penelitian ini, digunakan 3 struktur protein target yaitu: *Alfa glukosidase* (PDB id : 4W93), *Alfa amilase* (PDB id : 5KZW), *Glucagon like peptide 1 (GLP1)*. Struktur protein yang diambil dari RCSB di seleksi menggunakan PDBsum. Server PDBsum memudahkan evaluasi protein berdasarkan *Procheck Ramachandran* dan nilai *G-factors* (Laskowski *et al.*, 2018). Struktur protein yang dapat digunakan untuk *docking* ditandai dengan nilai *the most favoured regions* > 90% (Al-Khayyat & Al-Dabbagh, 2016) selain itu kualitas struktur protein yang baik juga ditandai dengan residu non glisin

pada daerah *disallowed region* <15% pada grafik *Ramachandran* (Kirana *et al.*, 2020). Nilai *G-factor* optimal yang dapat diterima yaitu > -0,5 sedangkan *G-factor* < -0,1 dianggap tidak optimal (Ahmad & Komari, 2022). Kualitas struktur protein yang baik juga ditandai dengan residu non glisin pada daerah *disallowed region* <15% (Kirana *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil analisis *Ramachandran* statistika maka didapatkan struktur protein seperti pada Tabel 4.

No	Protein target	<i>Ramachandran</i> Plot		<i>G-factor</i>
		<i>Most Favoured Regions</i>	<i>Disallowed region</i>	<i>Overall Average</i>
1.	Alpha glucosidase	92,1%	0%	0.09
2.	Alpha amylase	91,2%	0%	0.02
3.	GLP-1	91,8%	0%	0.12

Setelah dilakukan preparasi oleh *database* PDB dan proses seleksi berdasarkan *ramachandran statistic*, Langkah selanjutnya adalah preparasi dan visualisasi protein target menggunakan *BIOAVIA Discovery Studio Visualizer*. Preparasi oleh *BIOAVIA DSV* dilakukan dengan menghilangkan molekul air, molekul yang tidak dibutuhkan serta penambahan atom hidrogen. Molekul air dihilangkan dengan tujuan untuk memastikan bahwa interaksi yang terjadi hanya pada ligan dan reseptor saja, selain itu penghilangan molekul air juga bertujuan agar tidak ada gangguan pada saat proses *molecular docking* (Susanti *et al.*, 2019). Penambahan atom hidrogen pada protein target dilakukan untuk mengatur proses penambatan agar sesuai dengan pH dalam tubuh manusia, selain itu penambahan atom hidrogen juga bertujuan untuk memunculkan kembali ikatan hidrogen pada analisis interaksi ligan dengan protein reseptor (Hasan *et al.*, 2022). Hasil preparasi protein target oleh *BIOAVIA DSV* tertera pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil preparasi protein menggunakan *Bioavia DSV*. A. Alpha glucosidase, B. Alpha amylase, C. GLP-1

Molecular docking dilakukan dengan menginteraksikan antara ligan yang berupa senyawa bioaktif daun sendok dengan 3 protein target yang telah diperoleh (table 5). Hasil yang diperoleh dari *molecular docking* berupa nilai *binding affinity* dan nilai *Root-mean square deviation* (RMSD). *Binding affinity* adalah nilai yang menunjukkan kemampuan ikatan antara ligan dengan reseptor dalam kkal/mol. Semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka semakin rendah afinitas antar ligan dan reseptornya (Saputri *et al.*, 2016). Sedangkan RMSD merupakan parameter yang menggambarkan perubahan interaksi antara protein dengan ligan pada struktur ligan untuk mengetahui nilai penyimpangannya (Sari *et al.*, 2020). RMSD digunakan untuk mengevaluasi perbedaan orientasi *docking* yang diperoleh dari *pose co-crystallized* yang telah sesuai. Berdasarkan besaran nilainya, terdapat 3 klasifikasi nilai RMSD yang berbeda untuk *docking score* yaitu: (a) jejaring yang baik jika $RMSD \leq 2.0 \text{ \AA}$, (b) jejaring yang dapat diterima jika $RMSD 2.0 - 3.0 \text{ \AA}$, dan (c) jejaring yang buruk dan tidak

dapat diterima jika $\text{RMSD} \geq 3.0 \text{ \AA}$ (Ramírez & Caballero, 2018). Proses docking juga dilakukan pada obat control dengan memebandingkan *docking score* dengan ligan. Pada penelitian ini obat kontrol yang digunakan adalah acarbose sebagai pembanding untuk alfa glucosidase dan alfa amilase dan obat sitagliptin untuk pembanding GLP-1.

Tabel 5. Interaksi ligan terhadap protein target

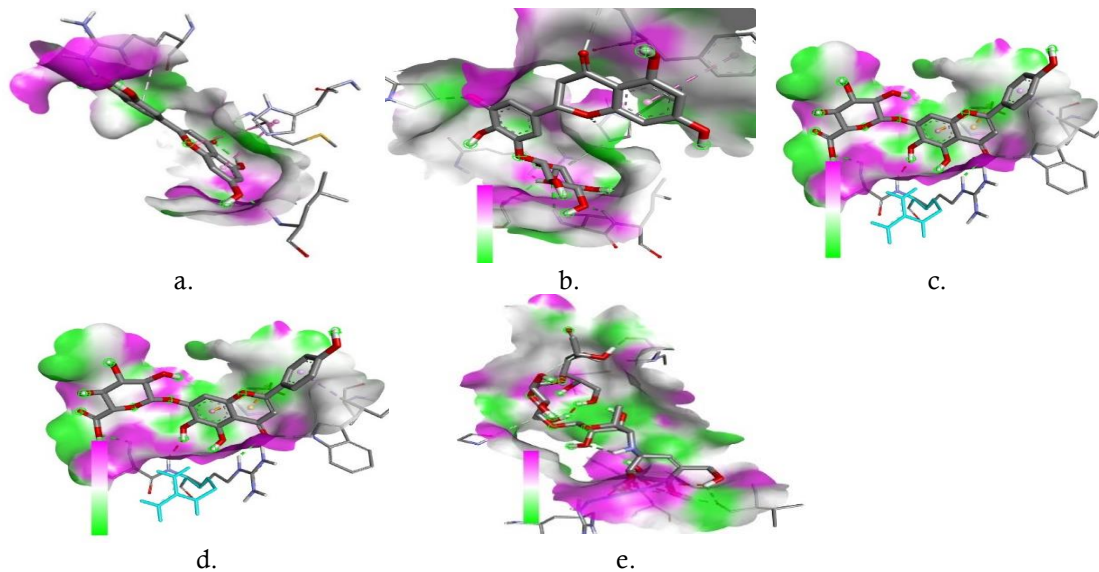
No	Senyawa-Protein	Binding affinity (kkal/mol)	RMSD (Å)
1.	Luteolin – Alpha Glucosidase	-7,5	0,0
2.	Acarbose (kontrol) – Alpha Glucosidse	-7,3	0,0
3.	Plantagoside – Alpha Glucosidse	-8,7	0,0
4.	Nepetin – Alpha Glucosidase	-8,2	0,0
5.	Scutellarin – Alpha Glucosidse	-8,3	0,0
6.	Catalpol – GLP-1	-7,1	0,0
7.	Sitagliptin (kontrol) – GLP-1	-9,6	0,0
8.	Neochlorogenic acid – GLP-1	-7,3	0,0
9.	Aucubin – Alpha Amylase	-7,3	0,0
10.	Acarbose (kontrol) – Alpha Amylase	-6,9	0,0
11.	Furmaric Acid – Alpha Amylase	-4,6	0,0

Hasil analisis docking antara senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun sendok dengan protein target menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi sebagai antidiabetes. Hal ini ditunjukkan oleh hasil yang diperoleh yang menyatakan bahwa senyawa tersebut mampu menarget protein yang berperan pada diabetes dan memiliki skor *binding affinity* yang rendah. Nilai *binding affinity* merupakan pengikat antara kompleks ligan dengan protein target sehingga dapat menstabilkan ligan pada *binding site* struktur protein (Yunta, 2017). Sebanyak 8 senyawa bioaktif daun sendok dapat menarget protein alfa amilase, alfa glucosidase dan GLP-1 yang berperan pada mekanisme diabetes.

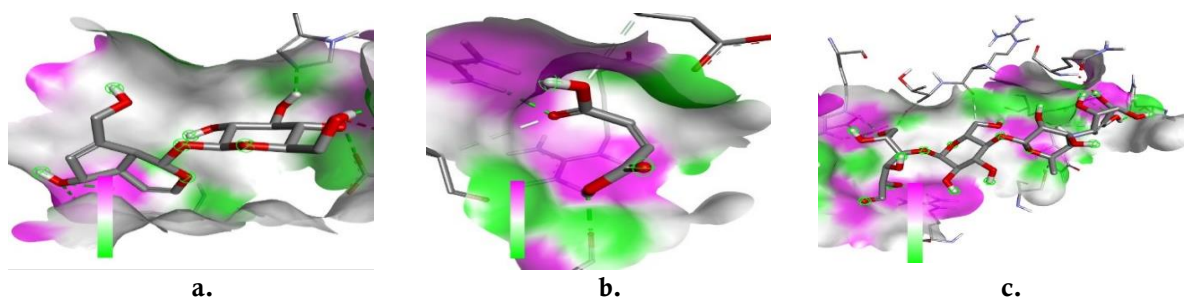
Berdasarkan hasil *docking* interaksi antara luteolin, plantagoside, nepetin dan scutellarin dengan alfa glukosidase menghasilkan nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibanding nilai kontrol acarbose dimana masing-masing dari senyawa tersebut memiliki skor -7,5 kkal/mol untuk alfa glukosidase dengan luteolin, -8,7 kkal/mol nilai interaksi dengan plantagoside, dan -8,2 kkal/mol dengan nepetin serta -8,3 kkal/mol untuk skor interaksi dengan scutellarin. Sedangkan nilai *binding affinity* yang diperoleh dari obat acarbose sebesar -7,3 kkal/mol, hal ini menandakan bahwa keempat senyawa tersebut dapat memiliki potensi yang lebih baik sebagai antidiabetes dibanding acarbose karena memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah sehingga afinitas yang terjadi antara ligan dengan reseptor alfa glukosidase semakin besar. Interaksi yang terjadi antara GLP-1 dengan catalpol dan neochlorogenic acid menunjukkan nilai *binding affinity* yang lebih besar dibanding obat kontrol sitagliptin dimana kedua senyawa tersebut memiliki nilai -7,1 kkal/mol pada catalpol dan -7,3 kkal/mol untuk interaksi pada neochlorogenic acid sedangkan nilai *binding affinity* antara GLP-1 dengan obat kontrol sitagliptin yaitu sebesar -9,6 kkal/mol, hal ini menunjukkan bahwa interaksi yang terjadi antara ligan dengan GLP-1 tidak lebih efektif dibanding sitagliptin karena nilai *binding affinity* yang diperoleh lebih besar sehingga sitagliptin lebih berpotensi sebagai antidiabetes. Sementara interaksi aucubin dengan alfa amilase menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -7,3 kkal/mol, hal ini menunjukkan bahwa nilai tersebut lebih rendah dibanding control acarbose yaitu -6,9 kkal/mol sedangkan skor yang diperoleh dari interaksi antara fumaric acid dengan alfa amilase lebih besar dibanding control acarbose yaitu sebesar -4,6 kkal/mol. Dalam hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa skor *binding affinity* terendah terjadi pada interaksi alfa glukosidase dengan ligan dimana plantagoside yang memiliki nilai *binding* terkecil yaitu -8,7 kkal/mol sedangkan skor tertinggi terdapat pada interaksi antara alfa amilase dengan fumaric acid yaitu -4,6 kkal/mol. Meskipun beberapa senyawa yang telah di *docking* memiliki nilai *binding affinity* lebih tinggi dibanding obat kontrol, tetapi hal tersebut masih dapat diterima karena hasil skor yang diperoleh dapat dijadikan sebagai kandidat antidiabetes yang potensial seperti yang terjadi pada interaksi antara ligan dengan GLP-1.

Interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein target divisualisasikan dalam 2 dimensi (2D) dan 3 dimensi (3D) menggunakan *Bioavia Discovery Studio*. Tujuan dari visualisasi hasil *docking* adalah untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor (Rachmania *et al.*, 2022). Interaksi kimia yang terjadi dari hasil *docking* antara ligan dengan protein target adalah ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi Van der Waals (Pantsar & Poso, 2018).

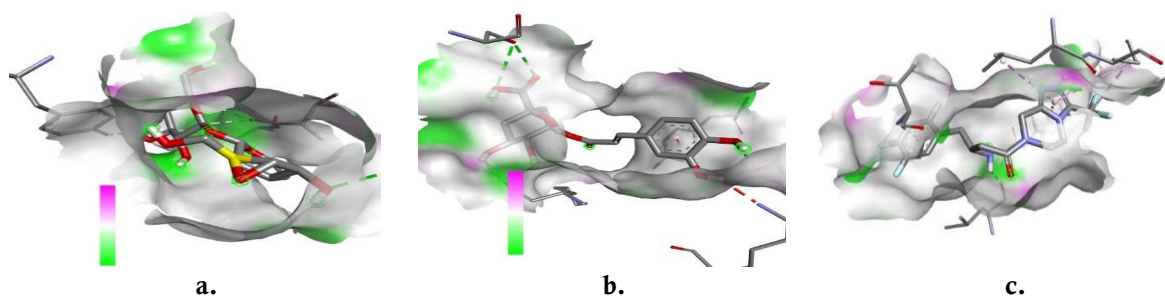
Ikatan hidrogen adalah jenis ikatan antar molekul yang paling kuat dan stabilitasnya paling tinggi (Ekawasti *et al.*, 2021). Ikatan hidrofobik merupakan salah satu ikatan lemah namun masih lebih kuat dibanding interaksi Van der Waals. Ikatan ini memiliki peran dalam menentukan kestabilan ikatan dari ligan dan reseptor, yaitu dengan menjauhi lingkungan berair yang terakumulasi dalam struktur protein dengan bentuk globular. Adanya ikat hidrofobik dapat mengakibatkan berkurangnya interaksi protein dengan residu non polar dengan air (Fadillah *et al.*, 2023). Ikatan Van der Waals terbentuk ketika terdapat dua atom yang jarak antar molekulnya lebih dekat satu sama lain sehingga membentuk gaya non spesifik. Interaksi jenis ini memainkan peran penting dalam pemahaman lintas ikatan dalam berbagai mekanisme biologi, kimia dan fisika (Tantardini *et al.*, 2020). Hasil visualisasi docking secara 3D ditunjukkan pada Gambar 2, 3, dan 4 serta interaksi asam amino berdasarkan hasil visualisasi 2D ditunjukkan pada Tabel 6.



Gambar 2. Hasil Visualisasi secara 3D interaksi antara Alpha glucosidase dengan Ligan (a) *Luteolin* (b) *Plantagoide* (c) *Scutellarin* (d) *Nepetin* (e) *Acarbose*



Gambar 3. Visualisasi secara 3D interaksi antara Alpha amylase dengan Ligan (a) *Aucubin* (b) *Fumaric acid* (c) *Acarbose*



Gambar 4. Visualisasi secara 3D interaksi antara GLP-1 dengan ligan (a) *Catalpol* (b) *Neochlorogenic acid* (c) Sitagliptin

Tabel 6. Interaksi yang terbentuk antara protein target dan ligan

No	Nama Ligan-Makromolekul	Interaksi Van der Waals	Unfavorable Donor-Donor	Ikatan hidrofobik		Carbon Hydrogen Bond	Ikatan Hidrogen
				Pi-Alkil	Pi-Sigma		
1.	Alpha glucosidase– <i>Luteolin</i>	-	-	His717	-	-	Met363, Arg608, Leu868
2.	Alpha glucosidase– <i>Plantagoside</i>	-	Arg594	-	-	Gly359, His717	Ser864, His584, Tyr360, Val867, Leu868
3.	Alpha glucosidase– <i>Scutellarin</i>	Asp406	-	-	Leu677	-	Trp376, Arg411
4.	Alpha glucosidase– <i>Nepetin</i>	Asp91, Trp126	Arg:275	-	Pro94	-	Tyr110, Met122, Val544, Asp319 Tyr543, Asp95
5.	Alpha glucosidase– <i>Acarbose</i>	-	Arg275	-	-	Gly123	Val544, Cys127, Arg331, Ile98
6.	Alpha Amylase– <i>Aubicin</i>	-	Arg195	-	-	-	Glu233, Asp197, His299
7.	Alpha Amylase– <i>Fumaric acid</i>	-	Arg398	-	-	Asp402, Pro332	Gly334, Arg421
8.	Alpha Amylase– <i>Acarbose</i>	-	Gln8, Thr336	-	-	Asn5, Ser3, Arg10	Arg92, Trp221, Thr11, Arg398 Arg252
9.	GLP-1– <i>Catalpol</i>	-	-	-	-	Thr6, Ser7	Tyr148, Tyr205
10.	GLP-1– <i>Neochlorogenic</i>	Tyr145	Lys197	--	-	-	Tyr148, Lys202, Tyr148, Ser136
11.	GLP-1– <i>Sitagliptin</i>	Tyr145	-	Lys202, Leu201, Leu388	-	Thr6	Leu141

Hasil visualisasi docking antara ligan dengan protein target dapat menghasilkan data berupa interaksi dan residu asam amino. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa senyawa *nepetin* memiliki residu asam amino yang sama dengan obat kontrol acarbose yaitu residu VAL:544 pada ikatan hidrogen. Selain itu, senyawa *catalpol* juga memiliki interaksi residu asam amino yang sama dengan kontrol sitagliptin, interaksi tersebut terjadi pada ikatan karbon hidrogen pada residu THR:6, jenis residu yang sama juga ditemukan pada senyawa *neochlorogenic acid* dengan ikatan Van der Waals pada residu TYR:145. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *nepetin*, *catalpol* dan *neochlorogenic acid* memiliki kesamaan dengan obat kontrol, oleh karena itu *nepetin*, *catalpol* dan *neochlorogenic-acid* dapat dijadikan kandidat sebagai antidiabetes.

SIMPULAN

Senyawa bioaktif daun sendok (*Plantago major*) yang beraktivitas sebagai antidiabetes adalah luteolin (Pa 0,852), plantagoside (Pa 0,926), nepetin (Pa 0,830), scutellarin (Pa 0,714), catalpol (Pa 0,813), neochlorogenic-acid (Pa0,716), aubicin (Pa 0,605) dan fumaric-acid (Pa 0,850). Sebanyak 8 senyawa bioaktif mentarget protein/enzim inhibitor alfa amilase, inhibitor alfa glucosidase dan aktivator GLP-1 yang berperan pada mekanisme diabetes. Berdasarkan hasil analisis docking, luteolin, plantagoside, nepetin dan scutellarin memiliki mekanisme sebagai inhibitor alfa glucosidase dengan nilai binding affinity berturut-turut -7,5 kkal/mol, -8,7 kkal/mol, -8,2 kkal/mol dan -8,3 kkal/mol. Senyawa catalpol dan neochlorogenic acid memiliki mekanisme sebagai aktivator GLP-1 dengan binding affinity -7,1 kkal/mol dan -7,3 kkal/mol. Sedangkan senyawa aucubin dan fumaric acid memiliki mekanisme sebagai inhibitor alfa amilase dan memiliki nilai binding affinity -7,3 kkal/mol dan -4,6 kkal/mol. Visualisasi docking dihasilkan bahwa senyawa nepetin dan neochlorogenic acid memiliki kesamaan interaksi dan residu asam amino dengan obat kontrol sehingga dapat digunakan sebagai kandidat antidiabetes. Kesimpulan harus ditarik berdasarkan temuan penelitian, rumusan masalah, dan tujuan penelitian. Kesimpulan disajikan dalam satu paragraf tanpa bentuk ekspresi numerik. Jelaskan kontribusi penelitian anda terhadap sains.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulghani, M. A., Hamid, I., Al-Naggar, R. A., & Osman, M. T. (2014). Potential antidiabetic activity of *Plantago major* leaves extract in streptozocin-induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(2), 896–902.
- Ahmad, M. M., & Komari, N. (2022). Pemodelan calponin ikan gabus (*Channa striata*) dengan phyre2 dan interaksi dengan protein lain. *Jurnal Natural Scientiae*, 2(1). <https://doi.org/10.20527/jns.v2i1.4790>
- Al-Khayyat, M. Z. S., & Al-Dabbagh, A. G. A. (2016). In silico prediction and docking of tertiary structure of luxI, an inducer synthase of *Vibrio fischeri*. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 4(2), 66–75.
- Angelica, A. M., Nardello, A. L., & Facundo, T. J. (2017). Hypoglycemic effect due to insulin stimulation with *Plantago major* in wistar rats. *Medicinal & Aromatic Plants*, 06(03), 4–9. <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000292>
- Bhattamisra, S. K., Koh, H. M., Lim, S. Y., Choudhury, H., & Pandey, M. (2021). Molecular and biochemical pathways of catalpol in alleviating diabetes mellitus and its complications. *Biomolecules*, 11(2), 1–28. <https://doi.org/10.3390/biom11020323>
- Chowtivannakul, P., Srichaikul, B., & Talubmook, C. (2016). Antidiabetic and antioxidant activities of seed extract from (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit). *Agriculture and Natural Resources*, 50(5), 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2016.06.007>
- Dermiati T, D. T., Yuliet S, Y. S., & Andrya B, A. B. (2016). Efek ekstrak daun sendok (*Plantago major* L) terhadap penurunan kadar glukosa tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 3(April 2016), 126–137. <https://doi.org/10.25026/mpc.v3i2.97>
- Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Dharmayanti, N., & Subekti, D. (2021). Molecular docking senyawa jahe merah dan kunyit pada dense granules protein-1toxoplasma gondii dengan metode in silico. *Jurnal Veteriner*, 22(4), 474–484. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2021.22.4.474>
- Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2023). Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Jurnal Agroindustri Halal*, 9(1), 74–81

- Fakih, T. M., Ramadhan, D. S. F., & Darusman, F. (2021). In Silico Activity Identification of Cyclo Peptide Alkaloids from Zizyphus Spina-Christi Species Against Sars-Cov-2 Main Protease. *Jurnal Biodjati*, 6(1), 71–81. <https://doi.org/10.15575/biodjati.v6i1.10603>
- Feng, M., Jiang, X., Zhang, Q., Wang, Q., She, C., & Li, Z. (2023). Aucubin protects against retinal ganglion cell injury in diabetic rats via inhibition of the p38MAPK pathway. *American Journal of Translational Research*, 15(2), 1007–1016.
- Filimonov, D., Lagunin, A., Gloriovova, T., Rudik, A., Druzhilovskii, D., Pogodin, P., & Poroikov, V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). Swiss Target Prediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), 32–38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
- Hasan, R., I'annah, F. C., & Bahi, R. R. R. (2022). Docking mmolekuler senyawa potensial daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap reseptor folat. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), 519–526.
- Huong, T. V. D., Giang, M. P., Yen, H. N., & Nguyen, S. T. (2021). *Plantago major* L extracts reduce blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1155/2021/668873>
- International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas 10th edition. *IDF 2021*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10).
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji *in silico* aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa turunan N-(benzoi)-N'- feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Kirana, N. G. A. G. C., Budiarsa, I. M., Kundera, I. N., & Jamhari, M. (2020). In-silico analysis of the BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) protein of pigeon (*Columba livia*). *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 5(1), 20. <https://doi.org/10.30870/educhemia.v5i1.6763>
- Li, M., Li, Q., Zhao, Q., Zhang, J., & Lin, J. (2015). Luteolin improves the impaired nerve functions in diabetic neuropathy: Behavioral and biochemical evidences. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), 10112–10120
- Liu, Y., Wang, J., Zhang, X., Wang, L., Hao, T., Cheng, Y., & Wang, D. (2019). Scutellarin exerts hypoglycemic and renal protective effects in db/db Mice via the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1354345>
- Matsuura, N., Aradate, T., Kurosaka, C., Ubukata, M., Kittaka, S., Nakaminami, Y., Gamo, K., Kojima, H., & Ohara, M. (2014). Potent protein glycation inhibition of plantagoside in *Plantago major* seeds. *BioMed Research International*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/208539>
- Mulyati, S. (2016). Peranan Advanced Glycation End-products pada diabetes. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*, 43(6), 422–426
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*, 23(8), 1DUMMY. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., & Susilawati, D. (2022). Studi *molecular docking* senyawa isoflavonoid dadap ayam (*Erythrina variegata*) terhadap reseptor plasminogen sebagai agen trombolitik pada penyakit Infark miokard. *Jurnal Jamu Indonesia*, 7(1), 12–19.
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data. *Molecules*, 23(5), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking molekuler potensi antidiabetes melitus Tipe 2 turunan zerumbon Sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan Autodock-vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Sari, I., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- Setiawan, F. F., & Istyastono, E. P. (2015). Uji *in silico* senyawa 2,6-dihidroksiantraquinon sebagai

- ligan pada reseptor estrogen alfa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 12(2), 77–80.
- Šilhavý, J., Zídek, V., Mlejnek, P., Landa, V., Šimáková, M., Strnad, H., Oliynyk, O., Škop, V., Kazdová, L., Kurtz, T., & Pravenec, M. (2014). Fumaric acid esters can block pro-inflammatory actions of human CRP and ameliorate metabolic disturbances in transgenic spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101906>
- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional : Antara khasiat dan efek sampingnya. *Majalah farmasetika* 2(5), 1. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v2i5.16780>
- Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. (2019). *Molecular docking* terpinen-4-Ol sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis secara *in silico*. *Jurnal Kimia*, 221. <https://doi.org/10.24843/ichem.2019.v13.i02.p16>
- Tantardini, C., Michalchuk, A. A. L., Samtsevich, A., Rota, C., & Kvashnin, A. G. (2020). The volumetric source function: Looking inside Van der Waals interactions. *Scientific Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64261-4>
- Wang, L., Pan, X., Jiang, L., Chu, Y., Gao, S., Jiang, X., Zhang, Y., Chen, Y., Luo, S., & Peng, C. (2022). The biological activity mechanism of chlorogenic acid and its applications in food industry: A Review. *Frontiers in Nutrition*, 9(June), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.943911>
- Yoon, S. Y., Ahn, D., Kim, J.K., Seo, S.O, Chung, S.J. Nepetin acts as a multi-targeting inhibitor of protein tyrosine phosphatases relevant to insulin resistance. *Chemistry & Biodiversity*, 19(1). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100600>
- Yunta, J. R. M. (2017). It is important to compute intramolecular hydrogen bonding in drug design. *American Journal of Modeling and Optimization*, 5(1), 24–57. <https://doi.org/10.12691/ajmo-5-1-3>