



*Kajian*

# **IN SILICO SAMBILOTO DAN OYONG**

Sebagai Terapi Diabetes Melitus Tipe-2

Rahmawaty Hasan, S.Farm., M.Farm  
Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm

*Kajian*  
**IN SILICO SAMBILOTO DAN OYONG**

Sebagai Terapi Diabetes Melitus Tipe-2

Rahmawaty Hasan, S.Farm., M.Farm  
Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm

# **KAJIAN IN SILICO SAMBILOTO DAN OYONG SEBAGAI TERAPI DIABETES MELITUS TIPE-2**

Tim Penulis:

**Rahmawaty Hasan, Rizky Resvita R. Bahi**

Desain Cover:

**Septian Maulana**

Sumber Ilustrasi:

[www.freepik.com](http://www.freepik.com)

Tata Letak:

**Handarini Rohana**

Editor:

**Aas Masruroh**

ISBN:

**978-623-459-580-2**

Cetakan Pertama:

**Juli, 2023**

---

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

**by Penerbit Widina Media Utama**

---

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT:**

**WIDINA MEDIA UTAMA**

Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas  
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

**Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020**

Website: [www.penerbitwidina.com](http://www.penerbitwidina.com)

Instagram: [@penerbitwidina](https://www.instagram.com/penerbitwidina)

Telepon (022) 87355370

## PRAKATA PENULIS

Puji syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'alla, Tuhan Yang maha Kuasa atas kemudahan yang diberikan kepada penulis Kajian In Silico Sambiloto dan Oyong Sebagai Alternatif Terapi Diabetes Melitus Tipe-2 sehingga dapat menyelesaikan penulisan buku ini dengan baik. Mohon pula shalawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam, teruntuk keluarganya, sahabatnya, pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunnah Rasulullah, serta kepada seluruh umatnya hingga akhir zaman yang menjadikannya suri tauladan yang baik.

Tujuan penulisan Kajian In Silico Sambiloto dan Oyong Sebagai Alternatif Terapi Diabetes Melitus Tipe-2 adalah untuk memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat terkait adanya potensi dari tumbuhan sambiloto dan oyong sebagai alternatif terapi diabetes melitus tipe-2. Adapun pengetahuan yang dimaksud ialah aspek molekuler atau pengkajian berdasarkan aspek *in silico*. Penulisan buku ini masih terdapat ketidaksempurnaan, sehingga diharapkan terdapat kritik dan saran yang dapat disampaikan kepada tim penulis.

Jawa Timur, Juli 2023

Tim Penulis

# DAFTAR ISI

|  |            |
|--|------------|
| <b>PRAKATA PENULIS</b> .....                                     | <b>iii</b> |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....  | <b>iv</b>  |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....                                   | <b>1</b>   |
| <b>BAB 2 DIABETES MELITUS</b> .....                              | <b>7</b>   |
| A. Klasifikasi .....   | 7          |
| B. Terapi.....   | 8          |
| C. Target Molekuler .....  | 10         |
| D. PDB (Protein Data Bank) Target Molekuler .....                | 13         |
| <b>BAB 3 URAIAN TANAMAN</b> .....                                | <b>21</b>  |
| A. Sambiloto.....  | 21         |
| B. Oyong.....  | 24         |
| <b>BAB 4 PENGGUNAAN KOMPUTER DI BIDANG PENEMUAN OBAT</b> .....   | <b>27</b>  |
| A. Computer Aided-Drug Design.....                               | 27         |
| B. Biokemoinformatika .....                                      | 27         |
| C. Docking Molekuler.....  | 28         |
| D. Virtual Screening .....                                       | 29         |
| E. SwissADME .....   | 29         |
| F. Toxtree.....  | 33         |
| <b>BAB 5 METODOLOGI</b> .....                                    | <b>37</b>  |
| A. Preparasi Makromolekul .....                                  | 37         |
| B. Preparasi Ligan Uji .....                                     | 37         |
| C. Validasi Docking Molekuler .....                              | 37         |
| D. Proses Docking Molekuler .....                                | 38         |
| E. Prediksi Parameter Farmakokinetik .....                       | 38         |
| F. Prediksi Profil Toksisitas .....                              | 38         |
| G. Analisis Hasil Docking Molekuler.....                         | 38         |
| <b>BAB 6 VALIDASI DAN ANALISIS</b> .....                         | <b>41</b>  |
| A. Validasi Metode Docking.....                                  | 41         |
| B. Analisis Docking Molekuler Sambiloto .....                    | 42         |
| C. Analisis Hasil Docking Molekuler Oyong .....                  | 63         |
| <b>BAB 7 PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS</b> ..... | <b>79</b>  |
| A. Sambiloto.....  | 79         |
| B. Oyong.....  | 88         |
| <b>BAB 8 PENUTUP</b> .....                                       | <b>93</b>  |
| A. Kesimpulan .....  | 93         |
| B. Saran .....   | 94         |

**DAFTAR PUSTAKA ..... 95**  
**GLOSARIUM ..... 106**  
**PROFIL PENULIS ..... 108**



**BAB**  
**1**

## **PENDAHULUAN**

---

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit kronis paling umum yang terjadi hampir di semua negara dan secara signifikan terus meningkat, disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang ditandai dengan berkurangnya aktivitas fisik dan tingginya prevalensi obesitas. DM merupakan masalah kesehatan utama yang sudah sampai pada level mengkhawatirkan. Pada tahun 2019, hampir setengah miliar orang menderita diabetes, mewakili 9,3% dari populasi orang dewasa (20-79 tahun) di seluruh dunia. Jumlah ini telah mengalami peningkatan sebesar 62% selama 10 tahun terakhir, dari 285 juta pada tahun 2009 menjadi 463 juta. Pada tahun 2019, Indonesia menempati peringkat ke tujuh penderita diabetes terbanyak di dunia dengan prevalensi 10,7 juta orang. Mengingat besarnya prevalensi DM ini, maka ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan dan menerapkan strategi multi sektoral untuk mengatasi diabetes. Tanpa tindakan yang mendesak dan memadai, diperkirakan 578 juta orang akan menderita diabetes pada tahun 2030 dan jumlahnya akan meningkat sebesar 51% (700 juta) pada tahun 2045 (Saeedi *et al.*, 2019).

DM adalah sindrom metabolik kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin dari sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau penurunan sensitivitas insulin (Dipiro *et al.*, 2005). Terdapat beberapa golongan obat antidiabetika oral yang sering digunakan dalam pengobatan diabetes yaitu golongan sulfonilurea, biguanida, tiazolidindion, inhibitor katabolisme karbohidrat, inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP4), analog *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) dan inhibitor *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT2). Akan tetapi, meskipun banyak obat yang tersedia secara komersial untuk terapi diabetes, obat-obat sintetik tersebut memiliki harga yang mahal



## DIABETES MELITUS

---

### A. KLASIFIKASI

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu gangguan endokrin dan metabolisme kronis yang disebabkan oleh defisiensi insulin yaitu penurunan sekresi insulin dari sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, resistensi/ketidakpekaan insulin atau keduanya, yang ditandai oleh kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) dan komplikasi pembuluh darah (mikro dan makro). Penggolongan DM dapat digolongkan sebagai berikut.

#### 1. Diabetes mellitus tipe 1

DM tipe ini juga dikenal sebagai *insulin-dependent diabetes mellitus*, adalah konsekuensi dari defisiensi insulin yang timbul akibat dari penghancuran progresif sel-sel beta pankreas melalui respon autoimun. Analisis histopatologi pankreas pada pasien dengan DM tipe 1 menunjukkan infiltrasi berbagai sel imun termasuk limfosit T dan B, makrofag, sel dendritik, sel *natural killer*, serta autoantibodi islet-reaktif di pulau Langerhans. Pada DM tipe 1 hampir tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel-sel  $\beta$  pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik. Oleh karena itu, diperlukan pemberian insulin eksogen untuk memperbaiki katabolisme, menurunkan hiperglukagonemia, mencegah ketosis dan peningkatan kadar glukosa darah.

#### 2. Diabetes mellitus tipe 2

DM tipe 2 ditandai oleh resistensi dan defisiensi insulin. DM tipe ini sering dikaitkan dengan obesitas dan sindrom metabolik. Biasanya, sel-sel beta pankreas merespon resistensi insulin yang terjadi secara sementara pada saat stress dan gangguan tidur, dengan meningkatkan sekresi insulin untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Namun, ketika sel-sel beta





## URAIAN TANAMAN

---

### A. SAMBILOTO

Tumbuhan sambiloto memiliki akar tunggang. Batang berkayu dan pangkal batang bulat. Daun tunggal, berbentuk bulat telur, bersilang berhadapan, pangkal dan ujung daun runcing, tepi rata, panjang kira-kira 8 cm dan lebar 1,7 cm. Bunga majemuk berbentuk tandan terletak di ketiak daun dan ujung batang. Buah muda berwarna hijau setelah tua menjadi hitam, terdiri dari 11-12 biji.

#### 1. Klasifikasi sambiloto

- Divisio : *Spermatophyta*
- Subdivisio : *Angiospermae*
- Kelas : *Dicotyledonae*
- Bangsa : *Personales*
- Suku : *Acanthaceae*
- Marga : *Andrographis*
- Jenis : *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees

#### 2. Aktivitas Antihiperqlikemia Kandungan Kimia Daun Sambiloto

Zhang dan Tan (2000) melaporkan bahwa ekstrak etanol sambiloto pada dosis 400 mg/kgBB memiliki aktivitas antihiperqlikemia dan antioksidan pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Andrografolid pada dosis 1,5 mg/kg secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi STZ (Yu *et al.*, 2003). Selain itu, Subarmanian *et al.* (2008) melaporkan efek penghambatan ekstrak sambiloto dan andrografolid terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase secara *in vitro*. Ekstrak sambiloto memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar  $17,2 \pm 0,15$  mg/mL dan  $50,9 \pm 0,17$  mg/mL, sedangkan andrografolid sebesar  $11,0 \pm 0,28$  mg/mL dan  $11,3 \pm 0,29$  mg/mL.



# PENGGUNAAN KOMPUTER DI BIDANG PENEMUAN OBAT

---

## A. COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN

*Computer-aided drug design* (CADD) merupakan metode yang mengkombinasikan model matematika dan simulasi menggunakan perangkat lunak sebagai kesatuan dalam sistem. CADD digunakan untuk mempercepat dan memudahkan identifikasi *hit*, seleksi *hit-to-lead*, mengoptimalkan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, profil toksisitas dan menghindari masalah keamanan efek samping obat. Kemampuan komputasi yang meningkat secara eksponensial merupakan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat baru. Tujuan dari CADD adalah untuk mengidentifikasi dan merancang molekul kecil yang memiliki efek terapi klinik yang efisien dan efektif. Berbagai metode komputasi telah dievaluasi sebagai strategi yang menjanjikan tergantung kegunaan dan sistem yang diinginkan, sehingga pendekatan CADD digunakan secara luas dalam akselerasi proses penemuan dan pengembangan obat yang murah dan cepat.

## B. BIOKEMOINFORMATIKA

Biokemoinformatika merupakan gabungan dari dua disiplin ilmu yang berkembang pesat dalam teknologi informasi yakni bioinformatika dan kemoinformatika. Kedua bidang ilmu ini memiliki banyak kesamaan fitur, yaitu membutuhkan *database*, sangat bergantung pada pencarian dan perbandingan *database*, serta fokus pada pembuatan prediksi menggunakan pengenalan pola modern dan teknik pengambilan data. *Database* bioinformatika terdiri dari sejumlah besar protein atau urutan dan struktur



## METODOLOGI

---

### A. PREPARASI MAKROMOLEKUL

Struktur makromolekul ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, PPAR $\gamma$ , IR dan GSK-3B diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dalam format .pdb. Preparasi makromolekul dilakukan dengan menggunakan Autodock tools. Pada proses preparasi ini, struktur dari makromolekul dihilangkan senyawa air dan ligan aslinya. Selanjutnya, ditambahkan atom hidrogen dan muatan Gasteiger. Setelah itu, struktur makromolekul disimpan dengan format pdbqt.

### B. PREPARASI LIGAN UJI

Struktur tiga dimensi ligan uji dibuat menggunakan aplikasi VegaZZ. Struktur tiga dimensi yang diperoleh selanjutnya disimpan dengan format .pdb untuk *docking* molekuler. Preparasi struktur ligan uji dilakukan menggunakan Autodock tools untuk menambahkan atom hidrogen dan muatan Gasteiger pada ligan. Struktur ligan yang telah dipreparasi disimpan dengan format.pdbqt.

### C. VALIDASI *DOCKING* MOLEKULER

Pada proses validasi ini akan dibandingkan konformasi ligan alami terhadap reseptor pada struktur kristalografi eksperimental dengan konformasi ligan alami yang di-*redocking*-kan terhadap reseptornya menggunakan metode Autodock 4.0. Hasil perbandingan ini dinyatakan dengan nilai *root mean square deviation* (RMSD). Metode *docking* dikatakan valid jika nilai RMSD-nya  $\leq 2,5\text{\AA}$ . Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari  $2,5\text{\AA}$  maka metode yang digunakan tidak valid.



## VALIDASI DAN ANALISIS

---

### A. VALIDASI *DOCKING* MOLEKULER

Validasi metode dilakukan untuk mengetahui apakah metode *docking* yang digunakan dapat dipercaya atau valid, dengan membandingkan konformasi ligan alami kristalografi dan ligan alami yang di-*redocking*-kan terhadap protein targetnya menggunakan metode Autodock 4.0. Parameter yang diamati pada proses validasi adalah nilai RMSD dan interaksi yang terjadi antara ligan hasil kristalografi dan ligan *redocked* dengan residu asam-asam amino protein target (Saputri *et al.*, 2016). Semakin kecil nilai RMSD maka posisi ligan semakin mendekati konformasi ligan alami. Nilai RMSD  $< 2 \text{ \AA}$  menunjukkan bahwa kesalahan dari hasil perhitungan semakin kecil sehingga perhitungannya dapat dikatakan lebih akurat, sedangkan jika nilai RMSD  $> 2 \text{ \AA}$  menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar sehingga hasil *docking* yang diperoleh tidak dapat dijadikan sebagai acuan (Ferwadi *et al.*, 2017).

Berdasarkan nilai RMSD dan *overlay* hasil *redocking* dari keenam ligan alami terhadap protein targetnya pada tabel 2 dan gambar 20, maka dapat diketahui bahwa posisi ligan hasil *redocking* mendekati posisi ligan kristalografi serta menempati sisi aktif yang sama karena berinteraksi dengan asam amino yang juga berinteraksi dengan ligan hasil kristalografi. Hasil ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan valid sehingga proses *docking* protein target dan ligan uji dapat dilakukan menggunakan Autodock 4.0.

# BAB 7

## PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS

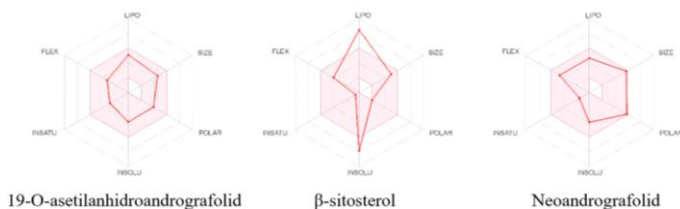
### A. SAMBILOTO

#### 1. Prediksi Profil Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari tentang nasib obat di dalam tubuh, sejak diminum hingga keluar melalui saluran ekskresi. Profil farmakokinetik suatu obat baru penting diketahui karena digunakan untuk menentukan keberadaan zat aktif di dalam tubuh yang selanjutnya juga akan menentukan aktivitas farmakologisnya. Agar dapat memberikan efek biologis yang diharapkan, suatu senyawa harus mencapai targetnya dalam konsentrasi yang cukup dan tetap berinteraksi dalam bentuk bioaktifnya untuk waktu yang cukup lama. Farmakokinetik mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Daina *et al.*, 2017).

#### a) Radar Bioavailabilitas

Radar bioavailabilitas digunakan untuk penilaian *drug-likeness* secara visual. Ada 6 sifat fisikakimia dari molekul yang diperhitungkan pada radar ini, yaitu lipofilisitas, ukuran molekul, polaritas, kelarutan, fleksibilitas dan saturasi.





## **PENUTUP**

---

### **A. KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa:

Pertama, kandungan kimia sambiloto yang diprediksi memiliki interaksi dengan target molekuler DM adalah 19-O-asetilanhidroandrografolid (ALR2, GSK-3B dan IR),  $\beta$ -sitosterol (ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, PPAR $\gamma$ , GSK-3B dan IR), neoandrografolid (ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, PPAR $\gamma$  dan PTP1B), daucosterol ( $\alpha$ -glukosidase, PPAR $\gamma$  dan IR), oleanolic acid (GSK-3B), 14-deoxy-11,12-didehidroandrografolid (PTP1B) dan 14-deoxyandrografolid (PTP1B). Adapun senyawa potensial pada oyong yang dapat berinteraksi dengan target molekuler DM adalah cucurbitacin B, cucurbitacin E, asam oleanolik, katekin, asam ferulat dan apigenin.

Kedua, neoandrografolid diprediksi memiliki absorpsi yang baik di saluran pencernaan sedangkan oleanolic acid,  $\beta$ -sitosterol dan daucosterol diprediksi memiliki absorpsi yang buruk. 19-O-asetilanhidroandrografolid, 14-deoxy-11,12-didehidroandrografolid dan 14-deoxyandrografolid mampu menembus sawar darah otak. Serta beberapa diantara senyawa-senyawa ini merupakan substrat P-gp dan cenderung di metabolisme oleh enzim sitokrom P450. Adapun prediksi farmakokinetika terhadap senyawa potensial oyong diprediksi bahwa seluruh senyawa tersebut terabsorpsi dengan tinggi dalam saluran gastrointestinal, kecuali cucurbitacin B, cucurbitacin E, katekin dan asam ferulat, permeabilitas sawar darah otak hanya dapat ditembus oleh asam ferulat, serta seluruh senyawa tersebut juga bukan inhibitor enzim CYP450, kecuali apigenin yang dapat dikatalisis oleh enzim CYP1A2, CYP2D6 dan CYP3A4.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed HA, Alkali IY. 2018. In silico molecular docking studies of some phytochemicals against peroxisome-proliferator activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 5(2): 001-005.
- Ala PJ *et al.* 2006. Structural insights into the design of nonpeptidic isothiazolidinone-containing inhibitors of protein-tyrosine phosphatase 1B. *The Journal of Biological Chemistry* 281(49): 38012-38021.
- Alam F, Shafique Z, Amjad ST, Hasan MH. 2018. Enzymes inhibitors from natural sources with antidiabetic activity: a review. *Phytotherapy Research* 33(1): 41-54.
- Ali J, Camilleri P, Brown MB, Hutt AJ, Kirton SB. 2012. Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *Journal of Chemical Information and Modeling* 52: 420-428.
- Amin S *et al.* 2019. Potent in vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibition of secondary metabolites derived from *Dryopteris cycadina*. *Molecules* 24(3): 427-437.
- Banu GS. 2017. Cucurbitacin augments insulin sensitivity and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/Akt signaling. *World journal of pharmaceutical* 6(8): 1078-1096.
- Bunck MC *et al.* 2011. Effects of exenatide on measures of  $\beta$ -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 2041-2047.
- Campbell NA, 2002. *Biologi Edisi Kelima Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Castellano JS, Guinda A, Delgado T, Rada M, Cayuela JA. 2013. Biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes. *Diabetes* 62(6): 1791-1799.
- Chakraborty P, Ramakrishnan M. 2016. Role of P-glycoprotein in chemotherapeutic drug resistance and mechanisms of pump deactivation to overcome MDR in cancer cells—a critical review. *Frontiers in Biomedical Sciences* 1(2):31-38.
- Chao WW, Lin BF. 2010. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographolide paniculata* (*Chuanxinlian*). *Chinese Medicine* 5(1): 1-15.

- Causido-siah A, Petrova T, Hazemann I, Mitschler A, Ruiz FX. 2012. Crystal packing modifies ligand binding affinity: The case of aldose reductase. Wiley PeriodicalInc.
- Chen C, Zhou S, Meng Q. 2018. A molecular docking study of Rhizoma Atractylodis and Rhizoma Atractylodis Macrocephalae herbal pair with respect to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences* 5: 185-198.
- Chen D *et al.* 2016. Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. *Science Advances* 2(3): 1-16.
- Cheng K, Liu J, Sun H, Xie J. 2010. Synthesis of oleanolic acid dimers as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Chemistry and biodiversity* 7: 690-697.
- Choi JS, Islam MN, Ali MY, Kim EJ. 2014. Effects and potential of apigenin on antidiabetic disease. *Food and chemical toxicology* 64: 27-33.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7: 1-13.
- Dakeng S, Duangmano S, Jiratchariyakul W, Praty YU, Bogletr O. 2012. Inhibition of Wnt signaling by Cucurbitacin B in breast cancer cells: reduction of Wnt- Associated protein and reduced translocation of galectin-3-mediated catenin. *Journal of cellular biochemistry* 113: 49-60.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. 2016. Regulation of intermediary metabolism during fasting and feeding. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)* 598-626.
- Delaney B *et al.* 2004. Oral absorption of phytosterols and emulsified phytosterols by Sprague-Dawley rats. *Journal of Nutritional Biochemistry* 15: 289-295.
- DiPiro J *et al.* 2005, *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, sixth edition*. United States of America: McGraw Hill Companies Inc.
- Dong X, Lan W, Yin X, Yang C, Wang W. 2017. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of quercetin, luteolin, and apigenin in rat plasma after oral administration of Matricaria chamomilla extract by HPLC. *Evidence-based complementary and alternative medicine*.
- Drie JH. 2005. Pharmacophore-based virtual screening: a practical perspective. BocaRaton: Taylor and Francis group 157-205.
- Dunkel M, Gunther S, Ahmed J, Wittig B, Preissner R. 2008. SuperPred: drug classification and target prediction. *Nucleic Acids Research* 36(2): W55-59.



- Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. 2013. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity and insulin secretion. *Diabetes Care* 36 Supl 2:162-174.
- El-Kabbani O *et al.* 2004. Ultrahigh resolution drug design II atomic resolution structures of human aldose reductase holoenzyme complexed with fidarestat and minalrestat: implications for the binding of cyclic imide inhibitors. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics* 55: 805-813.
- El-Kabbani O, Podjarny A. 2007. Selectivity determinants of the aldose and aldehyde reductase inhibitor-binding sites. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64(15): 1970-1978.
- Ernst HA *et al.* 2006. Structure of *Sulfolobus solfataricus*  $\alpha$ -glucosidase: implication for domain conservation and substrate recognition in GH31. *Journal Molecular Biology* 358: 1106-1124.
- Ferwadi S, Rahmat G, Winni A. 2017. Studi *docking* molekuler senyawa asam sinamat dan derivatnya sebagai inhibitor protein 1j4x pada sel kanker serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman* 14(2): 84-90.
- Feng H, Zang L, Zhao ZX, Kan QC. 2014. Cucurbitacin E inhibits multiple cancer cell proliferation through attenuation of Wnt/B-Catenin signaling. *Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals* 29(5): 210-214.
- Feng X, Weng D, Zhou F, Own YD, Qin H. 2016. Activation of PPAR by a natural flavonoid modulator, apigenin ameliorates obesity-related inflammation via regulation of macrophage polarization. *EBio Medicine* 9: 61-76.
- Fiori GML, D'Agate S, Rocha A, Pereira AM, Pasqua OD. 2017. Development and validation of quantification method for cucurbitacins E and I in rat plasma: Application to population pharmacokinetic study. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*.
- Fourlanos S *et al.* 2005. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48: 2206-2212.
- Frengki, Saura ER, Rinidar. 2013. Studi interaksi kurkumin-artemisinin dan turunannya terhadap reseptor *sarcoendoplasma reticulum*  $Ca^{2+}$  secara in silico. *Jurnal Medika Veterinaria* 7(2): 138-141.
- Furtado NAJ *et al.* 2017. Pentacyclic triterpene bioavailability: an overview of in vitro and in vivo studies. *Molecules* 22(3): 400-423.
- Gabbay KH. 1973. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *New England Journal of Medicine* 288(16): 831-836.
- Ganugapati J, Baldwa A, Lalani S. 2012. Molecular docking studies of banana flower flavonoids as insulin receptor tyrosine kinase activators as a cure for diabetes mellitus. *Bioinformation* 8(5): 216-220.

- Gfeller D *et al.* 2014. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research* 42: W32-W38.
- Gry J, Soborg I, Anderson HC. 2006 Cucurbitacins in plant food. Copenhagen: Nordiac council of ministers.
- Guedes IA, Magalhaes CS de, Dardenne LE. 2013. Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Review* 6: 75-87.
- Gupta M, Sharma R, Singh M, Kumar A. 2018. Docking techniques in pharmacology: how much promising? *Computational Biology and Chemistry* 76: 210-217.
- Hamzah N, Dhuha NS, Ramadhan R. 2015. Studi *in silico* hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) senyawa turunan benzimidazole, *docking* molekul, penelusuran farmakofor, *virtual screening*, uji toksisitas, profil farmakokinetik sebagai anti-tuberkulosis. *Jurnal Farmasi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar* 3(3): 92-103.
- Hardjono S. 2016. Prediksi sifat farmakokinetik, toksisitas dan aktivitas sitotoksik turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai calon obat antikanker melalui pemodelan molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 14(2): 246-255.
- Hayashi Y. 1992. Overview of genotoxic carcinogens and non-genotoxic carcinogens. *Experimental and Toxicologic Pathology* 44(8): 465-471.
- Hakamata W, Nakanishi I, Masuda Y, Shimizu T, Highuci H. 2006. Planar catechin analogues with alkyl side chains: a potent antioxidant and an alpha glucosidase inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* 128: 6524-6525.
- He L *et al.* 2009. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 137: 635-646.
- Henriksen EJ. 2010. Dysregulation of glycogen synthase kinase-3 in skeletal muscle and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Current Diabetes Review* 6: 285-293.
- Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Rahman KMH. 2014. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. Ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *The Scienticif World Journal* 2014: 1-28.
- Huang SY, Zou X. 2010. Advance and challenges in protein-ligand docking. *International Journal of Molecular Sciences* 11: 3016-3034.
- Hunsakunachai N, Nuengchamngong N, Jiratchariyakul W, Kummalue T, Khemawoot P. 2019. Pharmacokinetics of cucurbitacin B from *Trichosanthes cucumerina* in rats. *BMC Complementary and alternative medicine* 19: 157.

- Helson HE. 1999. Structure Diagram Generation. Rev. Comput. Chem. New York: Wiley-VCH.
- Hsing HY, Rathnasamy S, Dianita R, Wahab HA, 2020. Docking based virtual screening in search of natural PTP1B inhibitors in treating type-2 diabetes mellitus and obesity. *Biomedical research and therapy* 7(1): 3579-3592.
- Hubbard SR. 1997. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *The EMBO Journal* 16 (18): 5573-5581.
- Hyeongjin C. 2013. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and obesity. *Vitamins and Hormones* 91: 405- 424.
- Hypercube. 2002. HyperChem Release 7: Tools for Molecular Modeling. Ontario:
- Hypercube Inc. Ideaconsult. 2011. Toxtree User Manual 5th Version. Sofia, Bulgaria.
- Ideaconsult. 2011. *Toxtree user manual*. Bulgaria: Ideaconsult Ltd.
- Ighodaro OM. 2018. Molecular pathway associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 108: 656-662.
- Jain AN, dan Nicholls A. 2008. Recommendations for evaluations of computational methods. *J. Comput. Aided Mol.* 22: 133-139.
- Jeon SY, Oh SJ, Kim E, Imm JY. 2013. Alpha glucosidase inhibition and antiglycation activity of laccase-catalyzed catechin polymers. *J. Agric. Food Chem.*
- Julaiha, Widodo GP, Herowati R. 2019. Predicting ADME and molecular docking analysis of *Andrographis paniculata* and *Strobilanthes crispus* chemical constituents against antidiabetic molecular targets. *Journal of the Indonesian Chemical Society* 2(2): 106-113.
- Jung HA *et al.* 2013. Kinetics and molecular docking studies of an anti-diabetic complication inhibitor fucosterol from edible brown algae *Eisenia bicyclis* and *Ecklonia stolonifera*. *Chemico-Biological Interactions* 206(1): 55-62.
- Kalra S. 2014. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Therapy* 5: 355-366.
- Kapetanovic IM. 2008. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions* 171: 165-176.
- Keiser MJ *et al.* 2007. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology* 23(2): 197-206.

- Kerru N, Singh-Pillay A, Awolade P, Singh P. 2018. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 152: 436-488.
- Kim KH, Lee IS, Park JY, Jang HJ. 2018. Cucurbitacin B Induces Hypoglycemic Effect in Diabetic Mice by Regulation of AMP-Activated Protein Kinase and GLP-1. *Front Pharmacol* 9(071).
- Kodadek T. 2011. The rise, fall and reinvention of combinatorial chemistry. *Chemical Communications* 47: 9757-9763.
- Koeppen H, Kriegl J, Lessel U, Tautermann CS, Wellenzohn B. 2011. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discovery* 7(20): 1047-1055.
- Kroes R *et al.* 2004. Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42: 65-83.
- Lee DS, Lee SH. 2001. Genistein, a soy isoflavone, is a potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitor. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 501(1): 84-86.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney FJ. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 23: 3-25.
- López-Vallejo F *et al.* 2011. Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 14: 475-487.
- Lyne PD. 2002. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discovery* 7(20): 1047-1055.
- Marrewijck LM, Steven W, Marcel PH, Kuruvilla D, Chang MR, Shin Y, Theodore M. 2015. SR2067 Reveals a Unique Kinetic and Structural Signature for PPAR $\gamma$  Partial Agonism. *ACS Chem. Biol* 11: 273-283.
- Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design* 7: 146-157.
- Muchtaridi, Yanuar A, Megantara S, Purnomo H. 2018. *Kimia medisinal: dasar-dasar dalam perancangan obat*. Indonesia: Prenadamedia Group.
- Martin, CY. 2005. A bioavailability score. *J Med Chem American Chemical Society*. 48 (9): 3164-3170.
- Morris G, Huey R, Lindstrom MF, Belew RK, Olson AJ. 2009. Autodock 4 and Autodock Tools: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Comp. Chem.* 47: 558-565.

- Murtaza M, Khan G, Aftab MH, Afridi SK, Ghaffar S. 2017. Cucurbitacin E reduces obesity and related metabolic dysfunction in mice by targeting JAK-STAT5 signaling pathway. *Plos One*: 1-13.
- Numonov S *et al.* 2017. Evaluation of the antidiabetic activity and chemical composition of *Geranium collinum* root extracts: computational and experimental investigations. *Molecules* 22(6): 983-994.
- Oprea TI, Matter H. 2004. Integrating virtual screening in lead discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* 8: 349-358.
- Osigwe CC, Akah PA, Nworu CS, Okoye FBC. 2017. Apigenin: a methanol fraction component of *Newbouldia laevis* leaf, as a potential antidiabetic agent. *Journal of phytopharmacology* 6(1): 38-44.
- Paiva LB, Glodbeck R, Santos D, Squina FM. 2013. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field. *Journal of pharmaceutical sciences* 49 (3): 1-17.
- Patel S, Doble BW, McAulay K, Sinclair SM, Drucker DJ. 2008. Tissue specific role of GSK-3B in glucose homeostasis and insulin action. *Molecular and cellular biology*: 6314-6328.
- Patel SB, Attar UA, Sakate DM, Ghane SG. 2020. Efficient extraction of cucurbitacin from *Diplocyclos palmatus*: optimization using response surface methodology, extraction methods and study of some important bioactivities. *Scientific report* 10: 2109.
- Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. 2017. Software for molecular docking: a review. *Biophysical Review* 9: 91-102.
- Parimala M, Debjani HR, Vasanthi FG, Shoba F. *Nymphaea nouchali* Burm. f. hydroalcoholic seed extract increases glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and insulin sensitization. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 6: 183-189.
- Patel DK, Prasad SK, Sairam K, Hemalatha S. 2012. Aldose reductase inhibitory principles from the whole plant of *Hybanthus enneaspermus* (Linn) F. Muell. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2(1): S165-S169.
- Pawar A, Rajalakshmi S, Mehta P, Shaikh K, Bothiraja C. 2016. Strategies for formulation development of andrographolide. *Royal Society of Chemistry* 6: 69282-69300.
- Pebriana RB *et al.* 2008. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesterone: studi interaksinya sebagai *selective progesterone receptor modulators* (SPRMs). *Pharmacon* 9(1): 14-20.
- Piazzini V *et al.* 2018. Stealth and cationic nanoliposomes as drug delivery system to increase andrographolide BBB permeability. *Pharmaceutics* 10(3): 128.

- Ponnulakshmi R, Shyamaladevi B, Vijayalakshmi P, Selvaraj J. 2019. *In silico* and *in vivo* analysis to identify the antidiabetic activity of beta sitosterol in adipose tissue of high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic experimental rats. *Toxicology Mechanisms and Methods* 29(4): 276-290.
- Pujiasmanto B, Moenandir J, Syamsulbahri, Kuswanto. 2007. Kajian ageroekologi dan morfologi sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada berbagai habitat. *Biodiversitas* 8(4): 326-329.
- Pungitore CR, Garcia M, Gianello JC, Sosa ME, Tonn CE. 2005. Insecticidal and antifeedant effects of *Junellia aspera* (Verbanaceae) triterpenes and derivatives on *Sitophilus oryzae* (Coleoptera: Curculionidae). *Journal of Stored Products Research* 41(4): 433-443.
- Rachmania RA, Supandi, Larasati OA. 2015. Analisis *in silico* senyawa diterpenoid lakton herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada reseptor alpha-glukosidase sebagai antidiabetes tipe II. *Pharmacy* 12(2): 210-222.
- Rajendiran D, Packirisamy S, Gunasekaran K. 2018. A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 11(2): 48-53.
- Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, Rajkumar T. 2016. Repeated dose studies with pure EPigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicology reports* 3: 336-345.
- Ramana KV, Srivastava SK. 2010. Aldose reductase: a novel therapeutic target for inflammatory pathologies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42: 17-20.
- Reddy AS, Pati SP, Kumar PP, Pradeep HN, Sastry GN. 2007. Virtual screening in drug discovery – a computational perspective. *Current Protein & Peptide Science* 8: 329-351.
- Rydberg P, Gloriam DE, Zaretski J, Breneman C, Olsen L. 2010. SMARTCyp: A 2D method for prediction of cytochrome P450-mediated drug metabolism. *American Chemical Society Medicinal Chemistry Letters* 1: 96-100.
- Saeedi P *et al.* 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Research and Clinical Practice* 30: 1-10.
- Saifudin A, Kadota S, Tezuka Y. 2012. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of Indonesian herbal medicines and constituents of *Cinnamomum burmannii* and *Zingiber aromaticum*. *Journal of Natural Medicines* 67(2): 264-270.

- Santoso I, Simanjuntak P, Rahmaniari. 2017. Identifikasi senyawa  $\beta$ -sitosterol dari ekstrak n-heksan daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan uji penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 15(2):223-227.
- Saputri KE, Fakhmi N, Kusumaningtyas E, Priyatama D, Santoso B. 2016. Docking molekular potensi anti diabetes mellitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan autodock vina. *Chimica et Natura Acta* 4(1): 16-20.
- Sari BL, Mun'im A, Yanuar A, Riadhi R. 2016. Screening of  $\alpha$ -glukosidase inhibitors from *Terminalia catappa* L. fruits using molecular docking method and in vitro test. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8(12): 184-189.
- Sayeed MSB, Karim SMR, Sharmin T, Morshed MM. 2016. Critical analysis on characterization, systemic effect, and therapeutic potential of beta-sitosterol: a plant-derived orphan phytosterol. *Medicines* 3(4): 29-53.
- Sim L, Calvillo RQ, Sterchi EE, Nichols BL, Rose DR. 2008. Human Intestinal Maltase- Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibitor and Substrate Specificity. *J. Mol Biol* 375: 782-792.
- Sivaprakasam P, Han X, Civiello RL, Porte SJ, Kish K, et al., 2015. Discovery of new GSK-3 inhibitor by structure guided in-depth exploration of chemical space around pyrrolopyridinone core. *Bioorg. Med Chem. Lett.*
- Steuber H, Heine A, Klebe G. 2006. Structural and thermodynamic study on aldose reductase: nitro-substituted inhibitors with strong enthalpic binding contribution. *Journal of Molecular Biology* 368(3): 618-638.
- Steuck M, Hellhake S, Schebb NH. 2016. Food polyphenol apigenin inhibits the cytochrome P450 monooxygenase branch the arachidonic acid cascade. *Journal of agricultural and food chemistry* 64: 8973-8976.
- Serrano FG *et al.* 2014. Andrographolide reduces cognitive impairment in young and mature A $\beta$ PPswe/PS-1 mice. *Molecular Neurodegeneration* 9(1) : 61.
- Shahzad D *et al.* 2019. Novel C-2 symmetric molecules as  $\alpha$ -glukosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: design, synthesis, kinetic evaluation, molecular docking, and pharmacokinetics. *Molecules* 24(8): 1511.
- Sharma RB, Alonso LC. 2014. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well. *Current Diabetes Reports* 14: 492.
- Singh A. 2014. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: novel mechanism of actions. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 18: 753-759.

- Sivaprakasam P *et al.* 2015. Discovery of new acylaminopyridines as GSK-3 inhibitors by a structure guided in-depth exploration of chemical space around a pyrrolopyridinone core. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 25(9): 1856-1863.
- Srinivasan P, Vijayakumar S, Kothandaraman S, Palani M. 2018. Anti-diabetic activity of quercetin extracted from *Phyllanthus emblica* L. fruit: in silico and in vivo approaches. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 8: 109-118.
- Subarmanian R, Asmawi MZ, Sadikun A. 2008. In vitro  $\alpha$ -glukosidase and  $\alpha$ -amylase enzym inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrografolid. *Acta Biochimica Polonica* 55 (2): 391-398.
- Takemura M, Endo S, Matsunaga T, Soda M, Zhao HT. 2011. Selective inhibition of the tumor marker aldo-keto reductase family member 1B10 by oleanolic acid. *J. Nat. Prod.* 74: 1201-1206.
- Tamrakar, Kumar A, Maurya CK, Rai AK. 2014. PTP1B inhibitors for type 2 diabetes treatment. *Informa Healthcare* 24(10): 1-15.
- Tan MCS, Oyong GG, Shen CC, Ragasa CY. 2016. Chemical constituents of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8: 1398-1402.
- Thomas CC, Philipson LH. 2015 Update on diabetes classification. *Medical Clinic of North America* 99: 1-16.
- Tjahjono DH, dan Hamzah N. 2013. Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas, Fitur Farmakofor dan Docking Molekuler Senyawa Turunan Pirazolo-Pirimidin Sebagai Inhibitor Mer Torsin Kinase. *Acta Pharmaceutica Indonesia* 38(1): 1-10.
- Varadharaj V, Kandakatla N. 2017. Glycogen synthase kinase-3 beta protein inhibition by selected phytocompounds in silico. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 10(1): 87-90.
- Veersham C, Swetha E, Rao AR, Asres K. 2013. In vitro and in vivo aldose reductase inhibitory activity of standardized extracts and the major constituent of *Andrographis paniculata*. *Phytotherapy Research* 27(3): 412-416.
- Wang L, Waltenberger B, Wenzig EP, Blunder M, Liu X. 2014. Natural product agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochemical pharmacology* 92: 73-89.
- Wang H, Sun X, Zhang N, Ji Z, Ma Z. 2017. Ferulic acid attenuates diabetes-induced cognitive impairment in rats via regulation of PTP-1B and insulin signaling pathway. *Physiology and Behavior*.



- Widjajakusuma EC *et al.* 2018. Phytochemical screening and preliminary clinicals trials of the aqueous extract mixture of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. Ex Nees and *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp leaves in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Phytomedicine* 55: 137-147.
- Wilcox G. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Journal of Clin Biochem Rev* 26 (2): 19-39.
- Wishart DS. 2007. Introduction to Cheminformatics. *Current Protocols in Bioinformatics* 18(1): 1-9.
- Xiang H, Han Y, Zhang Y, Yan W. 2017. A new oleanolic acid derivative against CCL4-induced hepatic fibrosis in rats. *J Mol Sci.* 1-15.
- Xie L, Li XN, Jiang DX, Zhang D. 2011. Determination and pharmacokinetic study of catechin in rat plasma by HPLC. *Journal of pharmaceutical analysis* 1(4): 297-301.
- Yoga W, Hendriani R. 2016. Review: teknik peningkatan kelarutan obat. *Farmaka* 14(2): 288-297.
- Yu BC, Hung CR, Chen WC, Cheng JT. 2003. Antihyperglycaemic effect of andrografolid in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Medica* 69: 1075-1079.
- Zhang Y *et al.* 2018. Diabetes mellitus and alzheimer's disease: GSK-3 $\beta$  as a potential link. *Behavioural Brain Research* 339: 57-65.
- Zanger UM, Schwab M. 2013. Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacology & Therapeutics* 138: 103–141.
- Zhao L, Li W, Li Y, Xu H, Li L. 2015. Simultaneous determination of oleanolic acid and ursolic acid in rat plasma to a pharmacokinetic study after oral administration of different combinations of Qinggansanjie extracts. *Journal of chromatographic science* 53: 1185-1192.

## GLOSARIUM

**2WF** : N-[4-(isoquinolin-7-yl)pyridine-2-yl]cyclopropanecarbo-xamide

**3E7** : 1-(naphthalene-1-ylsulfonyl)-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-1H-indole-5-carboxamide

**AD** : AutoDock

**ADME** : Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi

**ADT** : AutoDock Tools

**ALR2** : Aldosa reduktase

**ANP** : Phosphoaminophosphonic acid-adenylate ester

**ATC** : *Anatomical therapeutic indications*

**ATP** : Adenosin trifosfat

**BBB** : *Blood-brain barrier*

**BM** : Berat molekul

**COA**:3-bromo-4-[difluoro(phosphono)-methyl]-N-methyl-Nalpa (methylsulfonyl)-L-phenylalaninamide

**CADD** : *Computer-aided drug design*

**CYP** : Sitokrom

**DM** : Diabetes mellitus

**DMG** : Diabetes mellitus gestasional

**DPP4** : *Dipeptidyl peptidase-4*

**FFAR1** : *Free fatty acid receptor 1*

**GCGr** : *Glucagon receptor*

**GIP** : *Gastric inhibitory polypeptide*

**GLP-1** : *Glucagon-like peptide 1*

**GLUT4** : *Glucose transporter type-4*

**GP** : *Glycogen phosphorylase*

**GSK-3B** : *Glycogen sintase kinase 3B*

**HIA** : *Human gastrointestinal absorption*

**HKSA** : Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas

**IR** : *Insulin receptor*

**IRS-1** : *Insulin receptor substrate-1*

**IRS-2** : *Insulin receptor substrate-2*

**LADA** : *Latent autoimmune diabetes of adults*

**LBVS** : *Ligand-based virtual screening*

**MODY** : *Maturity Onset Diabetes of the Young*

**NAD<sup>+</sup>**: *Nicotinamide adenine dinucleotide*

**NADPH**: *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*

**P-gp** : Permeabilitas glikoprotein  
**PI3K** : fosfatidylinositol 3-kinase  
**PPAR $\gamma$**  : *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*  
**PSA** : *Polar surface area*  
**PTP1B** : *Protein tyrosine phosphatase 1B*  
**pTyr** : Phosphotyrosine  
**RMSD** : *Root mean square deviation*  
**ROS** : *Reactive oxygen species*  
**SA** : Struktur alert  
**SBVS** : *Structure-based virtual screening*  
**SDH** : Sorbitol dehydrogenase  
**SEA** : *Similarity Ensemble Approach*  
**SGLT2** : *Sodium-glucose co-transporter-2*  
**STP** : *Swiss Target Prediction*  
**TC** : Tanimoto coefficient  
**TPSA** : *Topological polar surface area*

## PROFIL PENULIS

### **Rahmawaty Hasan, S.Farm., M.Farm.,**



Penulis asal Gorontalo ini merupakan anak sulung dari Bapak Marten Hasan dan Ibu Rita Hasan. Perempuan yang sering disapa dengan Rahma ini lahir di Kab. Gorontalo, 14 April 1995. Penulis telah menempuh pendidikan strata satu di Program Studi S1 Farmasi, Universitas Negeri Gorontalo (2013-2017) dan strata dua di Program Studi S-2 Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta (2019-2020). Hingga kini penulis aktif sebagai dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ibrahimy Situbondo. Adapun bidang keilmuan yang diampu penulis adalah Kimia Medisinal, Kimia Analisis, Farmakokinetik dan Farmasi Fisik. Penulis juga aktif menulis hasil luaran penelitian dan pengabdian kepada masyarakat melalui program hibah internal LPPM Universitas Ibrahimy. Sekarang penulis aktif meneliti potensi daun kelor bagi ibu hamil yang diintegrasikan dari hasil penelitian dan pengabdian kepada masyarakat.

### **Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm.,**



Penulis lahir di Limboto Kab. Gorontalo, pada tanggal 5 Juni 1995. Dari Ayah bernama Alm. Ruslan Ali Bahi dan Ibu Kartin A. Imran, S.Pd. Penulis bertempat tinggal di Desa Ombulo, Kecamatan Limboto Barat, Kabupaten Gorontalo, Provinsi Gorontalo. Penulis telah menyelesaikan studi strata satu di Program Studi S1 Farmasi, Universitas Negeri Gorontalo (2013-2017). Lulus strata dua di Program Studi S-2 Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta (2019-2020). Sekarang, penulis menjadi Dosen Tetap dan Sekretaris Program Studi S1 Farmasi, Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika (IKTGM) Kotamobagu. Bidang kajian yang menjadi tanggungjawab penulis adalah Kimia Medisinal dan Teknologi Sediaan Farmasi. Adapun beberapa mata kuliah yang diampu oleh penulis adalah Fisika Dasar, Matematika Dasar, Biostatistika, Farmasetika Dasar, Farmasetika 1, Farmasetika 2 Farmasi Fisika, Biofarmasetika dan Kimia Medisinal. Penulis memiliki beberapa karya tulis yakni Farmakologi Dasar, Fitokimia dan Perkembangan Bahan Baku Obat, dan Fitorfarmaka.

## IN SILICO SAMBILOTO DAN OYONG

Sebagai Terapi Diabetes Melitus Tipe-2

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu gangguan endokrin dan metabolisme kronis yang disebabkan oleh defisiensi insulin yaitu penurunan sekresi insulin dari sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, resistensi/ketidakpekaan insulin atau keduanya, yang ditandai oleh kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) dan komplikasi pembuluh darah (mikro dan makro). Penggunaan bahan alam sebagai sumber obat-obatan dapat menjadi pendekatan alternatif untuk pengobatan DM. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian tentang pemanfaatan obat-obatan herbal dalam pengobatan tradisional semakin meningkat karena keefektifannya, efek sampingnya yang kecil serta harganya yang relatif murah jika dibandingkan dengan obat sintetik yang telah beredar saat ini. Obat herbal diresepkan secara luas bahkan ketika kandungan bioaktifnya tidak diketahui. Banyak spesies tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk DM, salah satunya sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan oyong (*Luffa acutangula*).

Tujuan penyusunan buku ini sebagai Alternatif Terapi Diabetes Melitus Tipe-2 adalah untuk memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat terkait adanya potensi dari tumbuhan sambiloto dan oyong sebagai alternatif terapi diabetes melitus tipe-2. Adapun pengetahuan yang dimaksud ialah aspek molekuler atau pengkajian berdasarkan aspek in silico. Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit kronis paling umum yang terjadi hampir di semua negara dan secara signifikan terus meningkat, disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang ditandai dengan berkurangnya aktivitas fisik dan tingginya prevalensi obesitas.