ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER KANDUNGAN FITOKIMIA PUTRI MALU (*Mimosa Pudica* L.) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK BESERTA PROFIL FARMAKOKINETIKA DAN PREDIKSI TOKSISITAS

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana pada Program Studi S1-Farmasi
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Magelang

Disusun oleh:

Tischa Vaira

20.0605.0003

PROGRAM STUDI S1-FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG
Januari 2024

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prevalensi diabetes di Indonesia menempati urutan ketujuh tertinggi di dunia setelah China, India, USA, Brazil, Rusia dan Mexico (Fitria Megawati, Ni Putu Dewi Agustini, 2020). Diabetes masih menjadi persoalan kesehatan yang cukup serius di Indonesia, bahkan jumlah penderita terus mengalami peningkatan di setiap tahunnya seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk, pertambahan usia, meningkatnya perubahan gaya hidup yang tidak sehat dan obesitas (Nasution dkk., 2021). *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksikan bahwa diabetes mellitus akan menempati urutan ketujuh penyebab kematian di dunia pada tahun 2030. Sejak tahun 1980 terjadi peningkatan penderita diabetes di dunia sebanyak dua kali lipat, dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa (Ogurtsova dkk., 2017). Laporan yang dikemukakan oleh IDF pada tahun 2019 menunjukkan bahwa sebanyak 537 juta manusia dengan rentang usia 20-79 tahun menderita diabetes mellitus dan diprediksi meningkat hingga 783 juta jiwa pada tahun 2045 (Ahmed dkk., 2021). Hasil Riset kesehatan dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa prevalensi diabetes mellitus pada tahun 2018 meningkat 2,6% dibandingkan tahun 2013, yang memperkirakan jumlah penderita diabetes mellitus dengan usia lebih dari 15 tahun sebanyak 8,5% dari keseluruhan penduduk Indonesia yaitu sekitar 140 juta jiwa (Kementrian Kesehatan RI, 2018). Indonesia menempati urutan ketujuh diantara sepuluh negara dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak, sebesar 10,7 juta jiwa (Kemenkes RI, 2020).

Diabetes merupakan suatu penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin, atau ketika tubuh tidak dapat mengelola insulin dengan baik. Jenis diabetes yang paling umum adalah diabetes tipe 2, yang mengambil persentase sebanyak 90-95% dari keseluruhan populasi dunia (Mokolomban, 2018). Diabetes tipe 2 atau disebut dengan diabetes mellitus umumnya ditandai dengan resistensi insulin, dimana sel-sel tubuh tidak dapat

sepenuhnya merespon insulin. Karena insulin tidak bekerja dengan baik, kadar glukosa darah terus meningkat ssehingga melepaskan lebih banyak insulin. Bagi sebagian orang dengan diabetes tipe 2 ini akhirnya dapat mengganggu kerja pankreas, mengakibatkan jumlah insulin yang diproduksi oleh tubuh semakin sedikit, dan menyebabkan kadar gula darah lebih tinggi (hiperglikemia) (Skyler dkk., 2017). Hiperglikemia yang berlangsung selama bertahun-tahun dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang mematikan. Keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau radikal bebas yang memicu terjadinya stres oksidatif (Bili dkk., 2022).

Putri malu (*Mimosa pudica* L.) mengandung senyawa utama yaitu mimosin [asam β [N-(3- hidroksi-4-oksipiridil)]-α-amino-propionat] yang merupakan asam amino non-protein. Mimosin terdapat pada semua bagian tumbuhan putri malu terutama pada bagian daun dan batang (Parmar dkk., 2015). Putri malu mengandung alkaloid yang tinggi, protein, asam amino, tanin, fenolat, flavonoid, steroid, triterpenoid dan saponin (Pal dkk., 2015; Ranjani dkk., 2021). Pada bagian bunga putri malu mengandung senyawa tanin, fenol, saponin, steroid, dan flavonoid (Ranjani dkk., 2021). Daun putri malu mengandung senyawa terpenoid, alkoloid, flavonoid, alkaloid, glikosida, fenol, saponin, tanin, dan kumarin (Sule dkk., 2017). Sedangkan bagian akar mengandung tanin dan protein (Ranjan dkk., 2013).

Ekstrak tanaman putri malu memiliki potensi sebagai antidiabetes. Dalam mekanisme penyembuhan penyakit diabetes, flavonoid diduga berperan secara signifikan sebagai senyawa antihiperglikemia (Mustapa dkk., 2017). Secara in vivo, ekstrak etanol daun putri malu mempunyai kemampuan sebagai antihiperglikemia ditandai dengan penurunan kadar glukosa darah tikus wistar hiperglikemik (Bili dkk., 2022). Senyawa metabolit sekunder yang diantaranya merupakan golongan flavonoid tanaman putri malu yang telah diisolasi dari penelitian sebelumnya diantaranya adalah asam jasmonat, mimosin, norepinefrin, crocetin, thiamin, mimosinamin, kuersetin, pinitol, hernancorizin,

diplotasin, luteolin, 4-hydroxycinnamic acid, mimopudin dan *mimosinic acid* (Duyu dkk., 2020; Islam dkk., 2015; Nakamura dkk., 2021; Rathnamali, 2019)

Dalam pengembangan obat baru, metode yang paling efisien, yaitu desain obat rasional, memfasilitasi dan mempercepat proses pengembangan obat yang melibatkan berbagai metode untuk mengidentifikasi entitas kimia baru. Pendekatan untuk menjelaskan kegiatan farmakologis dan mekanisme kerja obat tradisional dapat dilakukan dengan pendekatan *in silico*, didukung oleh perkembangan teknologi komputer. Berdasarkan pengetahuan senyawa kimia yang terkandung dalam suatu tanaman obat, skrining virtual dapat dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa mana yang berpotensi aktif dan mekanisme kerjanya (Nurmaylindha dkk., 2020). Selain itu, untuk mengembangkan obat baru perlu diidentifikasi secara dini sifat-sifat penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Parameter farmakokinetika yang diprediksi dapat ditentukan dengan studi *in silico* menggunakan perangkat lunak *online*. Salah satu instrumen yang dapat digunakan dalam pengujian farmakokinetika dan toksisitas adalah ADMETLab 2.0 (ADMETlab 2.0 (scbdd.com)).

Hasil skrining fitokimia pada penelitian (Duyu dkk., 2020; Islam dkk., 2015; Nakamura dkk., 2021; Rathnamali, 2019) belum diketahui senyawa bioaktif yang paling potensial sebagai antihiperglikemik. Studi mengenai senyawa bioaktif yang paling potensial sangat penting diketahui guna mendapatkan senyawa penentu yang terbaik sebagai antihiperglikemik, sehingga dilakukan kajian aktivitas antihiperglikemik senyawa metabolit sekunder tanaman puti malu melalui penambatan molekuler. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa yang paling potensial sebagai senyawa penentu dalam aktivitas antihiperglikemik pada tanaman putri malu menggunakan penentuan interaksi molekuler dengan target molekuler protein tirosin enzim fosfatase-1B (PTP-1B), glukokinase dan *dipeptydil peptidase-4* (DPP4) melalui analisis *molecular docking*, dan untuk memprediksi profil farmakokinetika meliputi parameter ADME hingga prediksi toksisitas.

B. Rumusan Masalah

1. Senyawa terbaik golongan flavonoid apa yang paling potensial dalam tanaman putri malu sebagai antihiperglikemik terhadap reseptor glukokinase, protein tirosin enzim fosfatase-1B (PTP-1B) dan *dipeptydil peptidase*-4 (DPP4)?
2. Bagaimana profil farmakokinetika dan toksisitas senyawa metabolit sekunder putri malu yang digunakan sebagai ligan?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa terbaik golongan flavonoid dalam tanaman putri malu yang paling potensial sebagai antihiperglikemik terhadap reseptor glukokinase, protein tirosin enzim fosfatase-1B (PTP-1B) dan dipeptydil peptidase-4 (DPP4).
2. Memprediksi profil farmakokinetika dan toksisitas senyawa metabolit sekunder putri malu yang digunakan sebagai ligan uji.

D. Manfaat Penelitian

1. Secara umum diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai penemuan senyawa baru sebagai kandidat antihiperglikemik.
2. Secara khusus diharapkan dapat memberikan informasi tambahan dan dasar bagi penelitian selanjutnya di bidang farmasi, khususnya dalam pengembangan sediaan obat antihiperglikemik dalam usahanya memperoleh senyawa baru yang memiliki mekanisme aksi yang beragam.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
(Nurmaylindha dkk., 2020)	Molecular Docking Analysis of *Leucaena leucocephala* and *Trigonella foenum-graecum* Chemical	Hasil penelitian menunjukkan bahwa kaempferol-3-O-rutinoside yang terkandung dalam *Leucaena*	Perangkat pengujian penambatan molekuler dan sampel ligan uji.

Peneliti	Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
	Constituents on Antidiabetic Macromolecular Targets and Prediction of the Pharmacokinetic Profiles	*leucocephala* memiliki nilai afinitas pengikatan terbaik pada protein dipeptidil peptidase-4 (-9,2 kkal / mol) dan α-glukosidase (-8,8 kkal / mol). Sedangkan luteolin-7-glukosida pada protein glukokinase (-9,5 kkal/mol) dan tirosin fosfatase-1B (-9,5 kkal/mol). Kaempferol-3-Orutinoside dan luteolin-7-glukosida diprediksi memiliki penyerapan gastrointestinal yang rendah dan melewati sawar darah otak.	
(Dari dkk., 2022)	Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) Sebagai Inhibitor *Xanthine Oxidase* Secara *In Silico*	Hasil yang diperoleh menunjukkan senyawa uji terbaik yang berpotensi menghambat aktivitas xantin oksidase yang ditandai dengan rendahnya nilai energi bebas (-ΔG) yaitu hernancorizin (-10,12 kcal/mol), crocetin (-8,53 kcal/mol), luteolin (-8,48 kcal/mol), diplotasin (-8,35 kcal/mol), quersetin (-8,20 kcal/mol), dan mimopudin (-8,05 kcal/mol). Selain itu, asam amino yang paling banyak terlibat berdasarkan hasil interaksi pembentukan	Perangkat pengujian penambatan molekuler dan reseptor yang digunakan.

Peneliti	Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
		ikatan hidrogen ligan-protein yaitu Glu 802, Arg 880, Glu 1261 dan Thr 1010. Berdasarkan hasil penambatan yang dilakukan, senyawa hernancorizin memiliki potensi besar dalam penghambatan enzim xantin oksidase.	
(Bili dkk., 2022)	Potensi Ekstrak Etanol Daun Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) sebagai Obat Alternatif Antihiperglikemia	Ekstrak etanol daun putri malu dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar hiperglikemik dengan dosis 50, 100, 150 mg/kgBB sebesar 45.97, 62.07, 75.27 mg/dL dan penurunan kadar *malondialdehide* sebesar 2.59, 5.01, 6.01 μM terhadap kontrol negatif. Hasil Analisis LC-MS/MS ekstrak etanol daun putri malu teridentifikasi 8 senyawa. Dari 8 senyawa yang teridentifikasi, luteolin dan apigenin merupakan senyawa yang diketahui berperan sebagai antihiperglikemia.	Metode dan sampel penelitian.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*)

Penambatan molekuler merupakan suatu teknik simulasi teori berbasis komputasi untuk memeriksa bagaimana molekul ligan berinteraksi dengan reseptor. Metode ini memprediksikan cara pengikatan dengan menggunakan platform komputer. Penambatan molekuler dianggap sebagai alat yang menjanjikan dalam merancang obat tradisional berdasarkan struktur, dan banyak diterima oleh para peneliti dalam dunia ilmiah. Proses docking melibatkan pencocokan optimal antara ligan dan reseptor, dengan fokus pada kesesuaian. Selama proses pengikatan, struktur ikatan terus berubah sehingga dapat terbentuk ikatan yang stabil. Oleh karena itu, distribusi muatan dan konfigurasi sistem dapat diidentifikasi selama proses tersebut (Tao dkk., 2020).

Tujuan utama dari penambatan molekuler adalah untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekuler, baik secara struktural (yaitu menemukan mode pengikatan yang mungkin) dan secara energetik (yaitu memprediksi afinitas pengikatan). Penambatan molekuler pada awalnya dirancang untuk dilakukan antara molekul kecil (ligan) dan makromolekul target (protein), namun, dalam dekade terakhir ini ada minat yang berkembang dalam docking protein-protein, asam nukleat (DNA dan RNA)-ligan *docking* dan asam nukleat-protein-ligan *docking* (Stanzione dkk., 2021).

Pengembangan suatu senyawa obat membutuhkan biaya yang sangat besar dan memerlukan tahapan yang panjang dengan kemungkinan risiko ketidakseseuaian hasil yang cukup tinggi. Oleh karena itu diperlukan uji pendahuluan berdasarkan afinitas dan mekanisme molekuler suatu senyawa yang berpotensi sebagai obat baru guna menilai potensi aktivitas dan efektivitas penggunaannya, sehingga hasil yang diperoleh lebih tepat dan memperkecil terjadinya *trial and error*. Penambatan molekuler termasuk dalam teknik *computer-aided drug design* (CADD) yang dapat memprediksi lokasi, konformasi, orientasi dan interaksi suatu molekul pada *binding site* protein

target (Dewi, 2021). Interaksi yang ditimbulkan antara ligan dengan protein target melalui penambatan molekuler dapat menghasilkan nilai afinitas dan jenis ikatan (Dastmalchi, 2016).

B. Putri Malu (*Mimosa pudica* L.)

Putri malu termasuk famili *Leguminoceae*, merupakan tanaman yang banyak tersebar dan dikenal di seluruh dunia dengan jumlah spesies mencapai 300 sampai 500 spesies (Syarifah, 2020).

Gambar 2. 1 Tanaman Putri Malu

Klasifikasi tumbuhan putri malu adalah sebagai berikut (Chen dkk., 2003) :

Kingdom	: Plantae
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Rosidae
Order	: Fabales
Family	: Fabaceae
Sub-family	: Mimosoideae
Genus	: Mimosa
Spesies	: *Mimosa pudica L.*

Tanaman putri malu berbentuk semak belukar dan menyerupai tanaman tahunan pada tahun atau musim tertentu karena berumur panjang. Batang berbentuk tandan, segi empat, bercabang, berduri tempel atau rapat dan merupakan kompetitor yang kuat bagi tanaman lain. Daun majemuk, berselang-seling, panjang 3 sampai 8 mm, lebar 1 sampai 1,5 mm, tepi rata,

ujung runcing, pertulangan tidak jelas, berwarna hijau terang dan berduri. Setiap daun terdiri dari lima sampai tujuh pasang segmen. Setiap segmen terdiri dari dua puluh pasang daun kecil yang mampu menutuk ketika menerima rangsangan, tergores atau ketika malam hari. Bunga berwarna merah muda, berukuran kecil, berbentuk bulat, mengembang dengan diameter sekitar 12 mm, memiliki tangkai pendek pada ketiak daun, berjumlah satu sampai tiga, benangsari delapan, mahkota berbentuk tabung. Polong berambut, berkelompok dengan panjang masing-masing sekitar 25 mm dan lebar 6 mm saat matang, berwarna kuning kecokelatan. Biji berbentuk bulat, permukaan licin, keras dan berwarna kuning kecokelatan. Akar berwarna putih dan tunggang serta terdapat bintil akar (Syarifah, 2020).

C. Metabolit Sekunder pada Putri Malu dan Aktivitasnya sebagai Antihiperglikemik

Melalui pengujian kandungan senyawa metabolit sekunder diketahui bahwa ekstrak tanaman putri malu positif mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan tanin (Mustapa dkk., 2017; Purnama Sari dkk., 2020). Skrining fitokimia pada ekstrak daun putri malu ditemukan bahwa ekstrak etanol mengandung flavonoid, tanin, steroid dan saponin. Pada partisi metanol mengandung flavonoid, tanin, steroid dan saponin, partisi etil asetat mengandung tanin, flavonoid dan steroid, sedangkan partisi n-Heksan mengandung tanin, flavonoid, saponin dan steroid (Styani dkk., 2021).

Dalam proses penyembuhan diabetes, flavonoid diyakini memegang peran penting sebagai senyawa antihiperglikemia dengan dampak yang signifikan (Mustapa dkk., 2017). Peran flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah pada kondisi puasa melibatkan fungsi sebagai agen anti-radikal bebas dengan cara menangkap radikal bebas (ROS/*Reactive Oxygen Species* atau RNS/*Reactive Nitrogen Species*) melalui transfer elektron dan menghambat reaksi peroksidasi. Selain itu, flavonoid juga beroperasi secara langsung pada sel beta pankreas dengan merangsang pengaktifan kaskade sinyal cAMP, yang mampu memperkuat sekresi insulin (Hikmah dkk., 2016). Flavonoid telah

terbukti memiliki kemampuan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh melalui sifat antioksidan yang dimilikinya. Sifat antioksidan flavonoid memungkinkan pemulihan sel beta-pankreas yang mengalami kerusakan akibat aloksan. Glikosidik flavonoid berfungsi sebagai penekan radikal hidroksil, sehingga dapat menghambat perkembangan diabetes. Kemampuan flavonoid untuk berinteraksi dengan beberapa transporter protein juga dapat menonaktifkan enzim dan mengatur konsentrasi hormon dalam jaringan (Winarsi dkk., 2014).

Melalui penelitian yang dilakukan oleh Mustapa dkk., (2017) mengenai pengaruh ekstrak tanaman putri malu (Mimosa Pudica Linn) terhadap penurunan konsentrasi glukosa darah pada mencit (*Mus Musculus*), disampaikan bahwa efek ekstrak tanaman putri malu 20% hampir sebanding dengan kontrol positif, yaitu glibenklamid. Penelitian ini mengidentifikasi adanya kandungan alkaloid, tanin, dan flavonoid dalam ekstrak tersebut. Keberhasilan ekstrak tanaman putri malu dalam mengurangi kadar glukosa dalam darah dikaitkan dengan keberadaan ketiga senyawa tersebut. Sebagai perbandingan, dalam penelitian yang dilakukan oleh Prabawa (2015), ditemukan bahwa ekstrak etanol 70% dari akar dan batang putri malu dengan dosis 600 mg/KgBB memiliki efek menurunkan konsentrasi glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan sebesar 600 mg/KgBB.

Penelitian lain menyatakan bahwa pemberian fraksi semi polar herba putri malu berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan dengan dosis aktivitas paling baik sejumlah 1,3 gram/kgBB (Purnama Sari dkk., 2020). Ekstrak etanol dari daun putri malu menunjukkan kemampuan sebagai agen antihiperglikemia, yang dapat diketahui dari penurunan konsentrasi glukosa darah pada tikus wistar hiperglikemik. Dengan pemberian dosis 50, 100, dan 150 mg/kgBB, terlihat penurunan masing-masing sebesar 45.97, 62.07, dan 75.27 mg/dL terhadap kelompok kontrol negatif. Selain itu, tercatat penurunan konsentrasi malondialdehid sebesar 2.59, 5.01,

dan 6.01 μM. Dalam hal ini, senyawa-senyawa yang diduga berperan sebagai agen antihiperglikemia adalah luteolin dan apigenin (Bili dkk., 2022).

D. Antihiperglikemik

Antihiperglikemik merujuk pada agen atau zat yang mampu mengurangi atau menghambat peningkatan kadar glukosa dalam darah. Obat atau senyawa antihiperglikemik digunakan untuk mengelola diabetes mellitus dengan tujuan menjaga kadar glukosa darah tetap dalam batas normal atau mendekati normal. Obat antihiperglikemik (OAH) atau antidiabetes memiliki mekanisme yang berbeda-beda dalam menurunkan kadar glukosa darah sesuai dengan golongannya (Jameson & De Groot, 2015). Berdasarkan rute administrasi OAH terbagi menjadi dua, yaitu OAH oral dan OAH parenteral. Mekanisme kerja OAH oral terbagi menjadi lima, yaitu pemacu sekresi insulin, pengikat sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa, penghambat *Dipeptydil Peptidase-4* (DPP4) dan penghambat *Sodium Glucose co-Transporter* (SGLT-2). Sedangkan untuk OAH parenteral terbagi menjadi dua, yaitu insulin dan agonis *Glucagon like Peptide 1* (GLP-1) (Indonesia, 2015).

Diabetes mellitus tipe II dapat diobati menggunakan berbagai jenis obat, termasuk golongan sulfonilurea, meglitinid, biguanid, tiazolidinedion, inhibitor α-glikosidase, analog peptida, dan analog amilin. Meskipun masing-masing obat tersebut memiliki beragam keunggulan baik dalam hal mekanisme obat maupun efektivitas pengobatan, namun potensi efek samping, risiko pengobatan serta kontraindikasi pada pasien dengan kondisi tertentu menjadi hal yang perlu diperhatikan, mengingat pasien diabetes mellitus harus mengonsumsi obat dalam jangka panjang (Hardianto, 2020).

E. Protein Target Antihiperglikemik secara Farmakologi

1. Glukokinase

Enzim glukokinase terletak dalam jalur fisiologis sekresi insulin pada sel beta pankreas yang dikenal sebagai jalur glikolisis. Jalur tersebut memiliki karakteristik khusus pada beberapa tipe sel, termasuk sel alfa dan beta

pankreas, hepatosit, sel pituitari, dan neuron otak. Dalam jalur ini, empat isoenzim heksokinase dan glukokinase diekspresikan untuk mengatur konsentrasi gula darah (Tsumura et al., 2017). Glukokinase mengatur sekresi insulin seiring peningkatan konsentrasi gula darah, mengontrol kecepatan penyerapan glukosa oleh hati, dan sintesis glikogen di hati. Fungsinya sebagai sensor glukosa berkontribusi pada regulasi homesostasis glukosa tubuh (Toulis dkk., 2020; Tsumura dkk., 2017).

Regulasi glukokinase di hati memiliki peran krusial dalam sintesis dan penyimpanan glikogen pada tahap *postprandial*, meskipun tidak terlibat dalam pembentukan energi. Aktivitas glukokinase juga memicu glikolisis, menciptakan sinyal metabolik yang diperlukan untuk sekresi insulin (Richter dkk., 2016). Dengan berikatan dengan glukokinase, ligannya mengaktifkan proses fosforilasi sebagai tahapan selanjutnya. Aktivasi glukokinase memiliki potensi sebagai strategi terapeutik baru untuk diabetes tipe 2, dan beberapa varian glukokinase dilaporkan dapat menurunkan kadar Hemoglobin A1c (HbA1c) pada pasien dengan kondisi tersebut (Toulis dkk., 2020; Tsumura dkk., 2017).

2. Protein Tirosin Enzim Fosfatase-1B (PTP-1B)

Enzim intraselular PTP-1B memiliki peran signifikan dalam mengatur sensitivitas insulin. Enzim ini terbukti berpengaruh penting pada sensitivitas insulin karena terlibat dalam regulasi negatif terhadap aktivasi transduksi sinyal leptin. Aktivasi transduksi sinyal leptin tersebut memiliki peran kunci dalam mengatur insulin serta mengaktifkan reseptor leptin dan mengarahkan sinyal tersebut menuju hilir (Pujiastuti, 2017).

PTP-1B adalah enzim intraselular non-transmembran yang berperan dalam regulasi negatif terhadap reseptor insulin (IR) dan substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) pada jalur transduksi sinyal yang merespons insulin. Enzim PTP-1B ini terlibat dalam proses defosforilasi dan secara bersamaan menginisiasi inaktivasi reseptor insulin (IR) dan IRS-1, menghasilkan penurunan kekuatan sinyal insulin. Setiap perubahan pada tingkat ekspresi atau aktivitas enzim ini relatif terhadap IR dapat memiliki dampak pada transduksi sinyal insulin dan

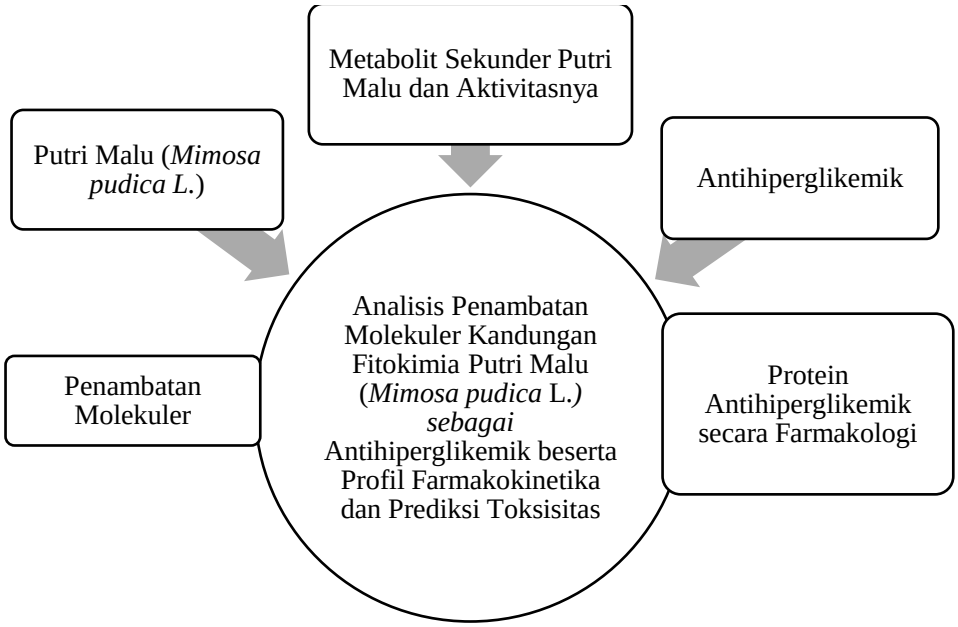
berkontribusi pada resistensi insulin yang terdapat pada diabetes melitus tipe 2 (Proenca dkk., 2018).

PTP-1B terkait dengan retikulum endoplasma, tempat yang berperan dalam defosforilasi IR dan menyebabkan deaktivasi. Tahapan ini menghambat aktivasi Phosphoinositide 3-kinases (PI3K) dan Protein Kinase B (PKB), mencegah translokasi GLUT4, yang bertanggung jawab atas penurunan transportasi glukosa ke dalam sel. GLUT4 memegang peranan penting dalam proses pengambilan glukosa oleh sel. Inhibisi PTP-1B akan mencegah defosforilasi IR dan IRS-1, memungkinkan insulin untuk tetap terikat pada reseptornya (Hani, 2021; Proenca dkk., 2018).

3. *Dipeptydil Peptidase*-4 (DPP4)

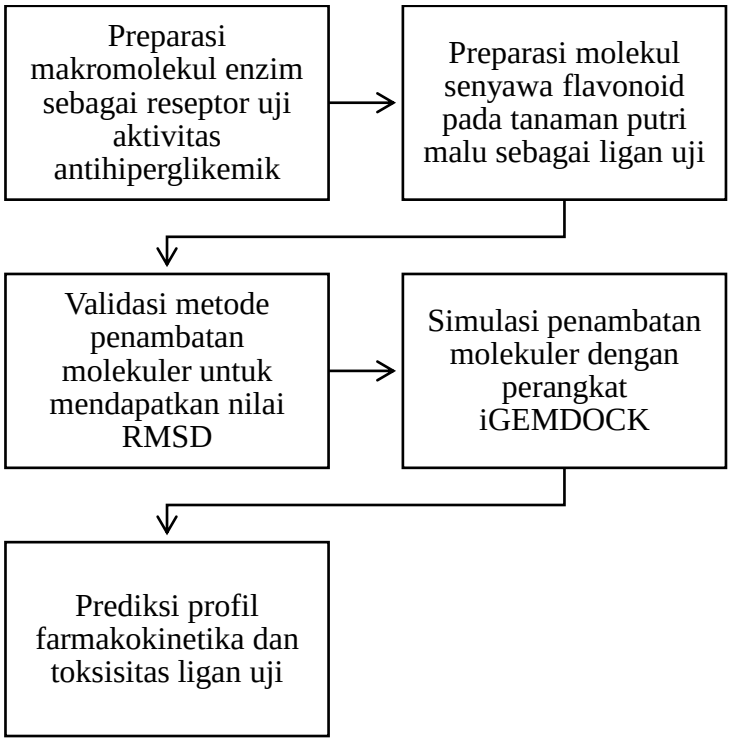
Dipeptidyl Peptidase 4 atau DPP4 merupakan enzim protease serin yang terdapat di saluran pencernaan, lapisan endotelial pembuluh darah, dan ginjal. Fungsinya melibatkan regulasi proses fisiologis, terutama homeostasis glukosa dalam darah, dengan memecah hormon peptida, kemokin, dan neuropeptida (Kim dkk., 2019). DPP4 menjadi salah satu target farmakologis terkini untuk mengatasi diabetes mellitus tipe 2 (Fan dkk., 2013). Hormon-hormon seperti *Glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), neuropeptida Y (NPY), *Glucagon-like peptide* (GLP) 1 dan 2, serta kemokin semuanya berperan dalam jalur metabolisme glukosa di sel β pankreas (Huang dkk., 2019). GLP-1 memiliki peran penting dalam merangsang insulin bergantung pada tingkat glukosa dan mengatur glikemia. Namun, aksi GLP-1 terbatas waktu karena terdegradasi oleh DPP4. Oleh karena itu, inhibisi DPP4 diharapkan dapat meningkatkan kadar insulin dalam plasma dengan menghambat degradasi GLP-1 setelah konsumsi glukosa secara oral (Fan dkk., 2013).

F. Kerangka Teori



Skema 2. 1 Kerangka Teori

G. Kerangka Konsep Penelitian



Skema 2. 2 Kerangka Konsep

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *in silico* atau komputasi menggunakan komputer dengan metode penambatan molekuler.

B. Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini berupa sebuah laptop IdeaPad Slim 3i berspesifikasi: Intel®Core™ i3-1005G1 CPU @ 1.20GHz 1.19 GHz, Intel UHD Graphics, RAM 4GB DDR4, ruang penyimpanan 512GB SSD M.2 2242 NVME TLC dengan sistem operating Microsoft® Windows® 10, dan terkoneksi jaringan internet. Perangkat lunak yang digunakan yaitu iGEMDOCK v2.1 sebagai perangkat lunak untuk validasi metode dan simulasi penambatan molekuler, ChemDraw untuk preparasi molekul senyawa uji, Chimera v15.1 sebagai perangkat lunak untuk preparasi molekul, simulasi penambatan molekuler dan visualisasi hasil penambatan molekuler. Struktur 3D reseptor glukokinase, PTP-1B, dan DPP4 diperoleh dari database *Protein Data Bank* (PDB) yang diakses (https://www.rcsb.org/) dalam format pdb dengan masing-masing kode PDB 4RCH, 5T19, DAN 2QOE. Delapan senyawa yang terkandung dalam putri malu sebagai ligan uji diperoleh dari pencarian literatur, empat senyawa diantaranya adalah golongan flavonoid, dua senyawa golongan fenolik, satu senyawa golongan alkaloid dan satu senyawa golongan fenolik, sedangkan untuk struktur senyawa fitokimia sebagai ligan uji dan senyawa obat sebagai kontrol positif diperoleh dari PubChem. Delapan senyawa uji yang digunakan adalah crocetin, diplotasin, hernancorizin, luteolin, mimopudin, mimosin, pinitol, dan kuersetin. Kontrol positif sebagai pembanding menggunakan glibenklamid untuk reseptor setiap reseptor.

C. Metode Penelitian

1. Preparasi Makromolekul Enzim

Struktur kristal makromolekul enzim PTP-1B, glukokinase dan DPP4 yang telah diunduh dari web *Protein Data Bank* selanjutnya dipreparasi terlebih dahulu dengan menggunakan perangkat lunak Chimera v15.1. Preparasi makromolekul enzim ini dilakukan dengan memilih rantai protein, menghilangkan molekul air dan native ligan yang tidak diperlukan dalam uji kemudian dilanjutkan dengan menambahkan atom hidrogen polar dan muatan parsial (Fakih & Dewi, 2020).

2. Preparasi Molekul Senyawa Uji

Struktur molekul delapan senyawa uji diperoleh dari https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ dalam bentuk 3D, kemudian dilakukan optimasi berupa minimalisasi energi menggunakan ChemDraw. Dilakukan preparasi terhadap senyawa uji dengan menghilangkan atom hidrogen polar dan menentukan muatan parsial Gasteiger menggunakan Chimera v15.1. Struktur yang telah dioptimasi dan dimodifikasi data muatan parsialnya digunakan sebagai input untuk simulasi penambatan molekuler (Wardani dkk., 2023).

3. Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi metode dilakukan dengan melakukan docking pada ligan asli yang telah dipersiapkan sebelumnya dan mengoptimalkannya dengan protein target yang ligan aslinya telah dihapus dengan iGEMDOCK. Metode yang digunakan dianggap valid jika nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang diperoleh adalah <2Å. Proses docking antara ligan dan reseptor hanya dapat dilakukan jika validitas metode telah dikonfirmasi (Saputra & Susanti, 2018).

4. Simulasi Penambatan Molekuler

Atom atau senyawa yang tidak diperlukan terlebih dahulu dihilangkan dan ditambahkan dengan hidrogen menggunakan Chimera v15.1. Simulasi penambatan molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak iGEMDOCK v2.1 untuk mengamati dan mengidentifikasi afinitas dan

interaksi yang terjadi antara makromolekul enzim dengan molekul senyawa uji.

5. Prediksi Toksisitas dan ADME

Prediksi toksisitas dan profil farmakokinetika dilakukan menggunakan ADMETlab 2.0, yaitu sebuah platform daring yang menyediakan antarmuka yang mudah digunakan dan ramah pengguna. Terdapat dua layanan, yaitu evaluasi dan *screening*, yang dirancang untuk mendukung evaluasi molekul tunggal dan dalam jumlah besar. Pada layanan evaluasi, terdapat dua pendekatan pengiriman molekul yang disediakan dengan memasukkan string SMILES atau deskripsi struktur kimia dengan bantuan editor molekul JMSE. Pada penelitian ini, pendekatan yang digunakan adalah memasukkan rumus isometrik SMILES yang diperoleh dari https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Setelah memasukkan rumus isometrik SMILES, situs web secara otomatis akan menormalisasi masukan dan menghitung semua titik akhir (Atmoko dkk., 2023). Hasil prediksi ditampilkan dalam format tabel, dengan struktur molekul 2D dan plot radar yang merangkum kualitas fisikokimia senyawa. Nilai probabilitas prediksi dikonversi menjadi enam simbol (Tabel 3.1).

Tabel 3. 1 Simbol Nilai Probabilitas

No	Simbol	Nilai
1.	---	0-0,1
2.	--	0,1-0,3
3.	-	0,3-05
4.	+	0,5-0,7
5.	++	0,7-0,9
6.	+++	0,9-1

Keterangan: ‘+++’ atau ‘++’ menunjukkan adanya toksisitas atau menyebabkan kerusakan
‘---‘atau ‘--’ menunjukkan tidak adanya toksisitas atau sudah sesuai
‘+’ atau ‘-‘ menunjukkan molekul yang diuji memiliki nilai yang baik dan sesuai, memerlukan penilaian lebih lanjut (Xiong dkk., 2021).

BAB 5
SIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kandungan fitokimia golongan flavonoid dalam putri malu (*Mimosa pudica* L.) yang paling potensial sebagai antihiperglikemik untuk reseptor glukokinase adalah senyawa luteolin, sedangkan untuk reseptor PTP-1B dan DPP4 adalah kuersetin. Pertimbangan pemilihan senyawa yang paling potensial sebagai antihiperglikemik berdasarkan pada nilai ikatan hidrogen yang terbentuk antara senyawa dan reseptor uji serta energi bebas *Gibbs* yang didapatkan melalui penambatan molekuler.
2. Prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas senyawa metabolit sekunder putri malu yang digunakan sebagai ligan uji melalui instrumen ADMETLab 2.0 menunjukkan bahwa senyawa yang paling baik profil farmakokinetikanya adalah senyawa luteolin, diikuti dengan senyawa kuersetin dan hernancorizin. Untuk prediksi toksisitas, hernancorizin menjadi senyawa yang paling tidak berpotensi menimbulkan toksisitas, diikuti dengan senyawa luteolin dan kuersetin. Namun untuk kedua senyawa tersebut perlu dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai adanya zat atau agen pembawa mutagen yang dapat menimbulkan mutagenesitas untuk mengevaluasi potensi risiko genotoksik.

B. Saran

1. Melakukan uji toksisitas lanjutan terhadap senyawa-senyawa terpilih melalui penambatan molekuler untuk memastikan keamanan, menentukan batas dosis yang aman dan mengevaluasi potensi efek samping apabila senyawa dikembangkan menjadi kandidat obat antihiperglikemik.
2. Melakukan uji klinis terhadap senyawa kandidat obat antihiperglikemik apabila memungkinkan agar dapat melengkapi data penelitian terkait dengan efektivitas dan keamanan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmed, M., Hameed, S., Ali, M., Hizbullah, S., & Zaheer, A. (2021). In Silico Molecular Docking Analysis of Limonene with the Fat Mass and Obesity-Associated Protein by Using Autodock Vina. *Scientific Journal of Informatics*, *8*(1), 155.

Atmoko, H. D., Pangestuti, I. R., Maulina, E., Kusuma, T. M., Wardani, A. K., & Kaltsum, U. (2023). In Silico Study to Molecular Docking Study Testing the Activity of Clove Flower Essential Oil Components (Syzigium aromaticum (L)) as Anti-breast Cancer on EGFR Receptors. *AIP Conference Proceedings*, *2706*(May). https://doi.org/10.1063/5.0120359

Bahi, R. R. R., Herowati, R., & Harmastuti, N. (2020). Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees) sebagai Antihiperglikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, *17*(2), 466–477.

Beck, T. C., Beck, K. R., Morningstar, J., Benjamin, M. M., & Norris, R. A. (2021). Descriptors of Cytochrome Inhibitors and Useful Machine Learning Based Methods for the Design of safer drugs. *Pharmaceuticals*, *14*(5), 472.

Bili, D. T., Asih, I. A. R. A., & Wahjuni, S. (2022). Potensi Ekstrak Etanol Daun Putri Malu (Mimosa pudica L .) sebagai Obat Alternatif Antihiperglikemia. *Cakra Kimia*, *10*(2), 111–116.

Chen, W.-M., James, E. K., Prescott, A. R., Kierans, M., & Sprent, J. I. (2003). Nodulation of Mimosa spp. by the β-proteobacterium Ralstonia Taiwanensis. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, *16*(12), 1051–1061.

Dari, D., Andika, & Mirajunnisa. (2022). Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (Mimosa pudica L.) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara In Silico. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *3*(2), 171–183.

Dastmalchi, S. (2016). *Methods and Algorithms for Molecular Docking-based Drug Design and Discovery*. IGI Global.

Dewi, N. L. P. L. (2021). Molecular Docking Ellagic Acid As An Anti-Photoaging Agent In Silico. *Acta Holistica Pharmaciana*, *3*(1), 22–30.

Duyu, T., Khanal, P., Khatib, N. A., & Patil, B. M. (2020). Mimosa pudica Modulates Neuroactive Ligand-Receptor Interaction in Parkinson's Disease. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, *54*(3), 732–739. https://doi.org/10.5530/ijper.54.3.124

Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). Interaksi Molekuler Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-Iv (Dpp-Iv) Dari Protein Susu Kambing Secara in Silico Sebagai Kandidat Antidiabetes Molecular Interactions of Dipeptidyl Peptidase-Iv (Dpp-Iv) Inhibitors From Protein of Goat Milk Through in Silico a. *Media Farmasi*, *17*(1), 13–24.

Fan, J., Johnson, M. H., Lila, M. A., Yousef, G., & De Mejia, E. G. (2013). Berry and Citrus Phenolic Compounds Inhibit Dipeptidyl Peptidase IV: Implications in Diabetes Management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2013*.

Fitria Megawati, Ni Putu Dewi Agustini, N. L. P. D. K. (2020). Studi Retrospektif Terapi Antidiabetik pada Penderita Diabetes Melitus Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Ari Canti Periode 2018. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, *6*(1), 28–32.

Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2018). Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Computational and mathematical methods in medicine*, *2018*.

Hani, D. P. (2021). *Tinjauan Artikel: Aktivitas Antidiabetes Antosianin*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Hardianto, D. (2020). TELAAH KOMPREHENSIF DIABETES MELITUS: KLASIFIKASI, GEJALA, DIAGNOSIS, PENCEGAHAN, DAN PENGOBATAN: A Comprehensive Review of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, *7*(2), 304–317.

Herdini, H. (2023). Studi In Silico: Senyawa Aktif Akar Senggugu (Clerodendrum serratum) terhadap Penghambatan Reseptor Human Chitotriosidase-1 (hCHIT1) sebagai Antiasma. *SAINSTECH: JURNAL PENELITIAN DAN PENGKAJIAN SAINS DAN TEKNOLOGI*, *33*(2), 91–107.

Hikmah, N., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (Syzygium polyanthum Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus musculus) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, *2*(1), 24–30.

Huang, P.-K., Lin, S.-R., Chang, C.-H., Tsai, M.-J., Lee, D.-N., & Weng, C.-F. (2019). Natural Phenolic Compounds Potentiate Hypoglycemia via Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV. *Scientific Reports*, *9*(1), 15585.

Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. *Pb. Perkeni*.

Islam, A., Kabir, M. S. H., Dash, R., Emran, T. Bin, Zia Uddin, M., Nesa, K., Uddin, M. M. N., & Ahsan, M. T. (2015). Virtual Screening for Potential COX-inhibiting Constituents from Mimosa pudica. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *5*(7), 71–75. https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50712

Jameson, J. L., & De Groot, L. J. (2015). *Endocrinology: adult and pediatric E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Kemenkes RI. (2020). *Pusat Data dan Informasi Kesehatan RI*. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-2020-Diabetes-Melitus.pdf

Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*.

Kim, J. H., Kim, H. Y., & Jin, C. H. (2019). Mechanistic investigation of anthocyanidin derivatives as α-glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, *87*, 803–809.

Mashkani, Z. S., Yali, Z. P., Dorgalaleh, A., & Shams, M. (2023). Evaluating the Potential Blood Coagulant Activity of Caenothus americanus Compounds: Computational Analysis using Docking, Physicochemical, and ADMET Studies. *bioRxiv*, 2009–2023.

Mokolomban, C. (2018). Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Disertai Hipertensi Dengan Menggunakan Metode Mmas-8. *Pharmacon*, *7*(4).

Mustapa, K., Rizky, A., & Jura, M. R. (2017). Pengaruh Ekstrak Tanaman Putri Malu (Mimosa pudica Linn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit (Mus musculus). *Jurnal Akademika Kimia*, *6*(1), 7–14.

Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds as Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, *2*(2).

Nakamura, Y., Asahi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Kurokawa, K., & Kanaya, S. (2021). Mimosa pudica. *Nara Institute of Science and Technology*.

Nashihah, S. (2021). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Flavonoid Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) terhadap SARS-CoV-2 3CL Protease: Molecular Docking Study of Flavonoid Compounds The Guajava Leaves

(Psidium guajava L.) Againts SARS-CoV-2 3CL Protease. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *6*(1), 9–24.

Nasution, F., Andilala, & Siregar, A. A. (2021). Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, *9*(2), 94–102.

Nayeem, S. M., Sohail, E. M., Ridhima, G., & Reddy, M. S. (2021). Target SARS-CoV-2: Computation of Binding Energies with Drugs of Dexamethasone/Umifenovir by Molecular Dynamics using OPLS-AA Force Field. *Research on Biomedical Engineering*, 1–10.

Noviardi, H., Masaenah, E., & Ramadhan, R. (2020). Penapisan Molekular Kandidat Obat Sintetik Tuberkulosis terhadap Protein Tirosin Kinase Mycobacterium tuberculosis. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedika Journal)*, *5*(2), 60–69.

Nurmaylindha, V., Widodo, G. P., & Herowati, R. (2020). Molecular Docking Analysis of Leucaena leucocephala and Trigonella foenum-graecum Chemical Constituents on Antidiabetic Macromolecular Targets and Prediction of the Pharmacokinetic Profiles. *AIP Conference Proceedings*, *2243*. https://doi.org/10.1063/5.0006279

Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *128*, 40–50. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024

Pal, Prosanta ; Datta, Supriya; Basnett, H., Mohanty, S. B., & Priya, J. (2015). Phytochemical Analysis of the Whole Plant of Mimosa pudica (Linn.). *United Journal of Pharmaceutical Sciences and research*, *1*(1), 1–9.

Parmar, F., Kushawaha, N., Highland, H., & George, L. B. (2015). In Vitro Antioxidant and Anticancer Activity of Mimosa pudica linn Extract and L-

Mimosine on Lymphoma Daudi Cells. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *7*(12), 100–104.

Prabawa, M. D. K. (2015). *Uji Efek Penurun Glukosa Darah Ekstrak Etanol 70% Akar dan Batang Putri Malu (Mimosa pudica) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (Myristica fragrans H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, *17*(2), 233–242.

Proenca, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Sousa, J. L. C., Carvalho, F., Silva, A. M. S., Fernandes, P. A., & Fernandes, E. (2018). Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Study. *Food and Chemical Toxicology*, *111*, 474–481.

Pujiastuti, M. W. (2017). Penentuan Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin Sebagai Antidiabetes Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Secara In Silico Determination Of Mangiferin Derived Compounds As Antidiabetic For Type 2 Diabetes Mellitus With In Silico. *UNESA Journal of Chemistry*, *6*(3).

Purnama Sari, D., Irawan, Y., & Borneo Cendekia Medika Pangkalan Bun, Stik. (2020). Pengaruh Pemberian Fraksi Semipolar Herba Putri Malu (Mimosa pudica Linn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Borneo Cendekia*, *4*(2), 131–142.

Rahmawaty, A., Cahyani, F. R., Safitri, N., Sitepu, A. A. N. C., Hapitria, E. N., & Megantara, S. (2022). Uji In Silico Kandungan Senyawa Tanaman Anggur (Vitis vinifera L.) Untuk Kandidat Obat Anti Hiperlipidemia. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, *26*(2), 57–62.

Ranjan, R. K., Sathish Kumar, M., Seethalakshmi, I., & Rao, M. R. K. (2013).

Phytochemical Analysis of Leaves and Roots of Mimosa pudica Collected from Kalingavaram, Tamil Nadu. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *5*(5), 53–55.

Rathnamali, A. (2019). A Review on Mimosa Pudica Plant. *International Journal of Advanced Research and Review*, *4*(11), 20–27.

Richter, J. P., Goroncy, A. K., Ronimus, R. S., & Sutherland-Smith, A. J. (2016). The Structural and Functional Characterization of Mammalian ADP-dependent Glucokinase. *The Journal of Biological Chemistry*, *291*(8), 3694–3704. https://doi.org/10.1074/jbc.M115.679902

S, R., I, F. B., J, S., N, S. K., K, R., & S, H. (2021). Mimosa pudica Floral Nanoparticles: A Potent Antibiotic Resistance Breaker. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, *51*(12), 1751–1758. https://doi.org/10.1080/24701556.2020.1852429

Saputra, D. P. D., & Susanti, N. M. P. (2018). Molecular Docking Sianidin dan Peonidin sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, *7*(1), 28–33.

Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah*, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (Smallanthus sonchifolius) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, *5*(2), 138–150. https://doi.org/10.24815/jipi.v5i2.20068

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, *66*(2), 241–255. https://doi.org/10.2337/db16-0806

Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of Molecular Docking

Computational Tools in Drug Discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, *60*, 273–343.

Styani, H. D., Slamet, S., & Wirasti. (2021). Aktivitas Antiinflamasi Partisi Metanol, Etil Asetat, n-Heksan Daun Putri Malu (Mimosa pudica linn). *The 13th University Research Colloqium Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Klaten*, 916–923.

Sule, J. O., Arhoghro, E. M., & Erigbali, P. (2017). Biochemical Effects of Ethanol Leaf Extract of Mimosa pudica in Thioacetamide-Induced Hepatic and Nephrotic Injury in Rats. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, *October*, 7–13.

Syarifah, R. N. K. (2020). Pemanfaatan Gulma Mimosa invisa sebagai Pengendali Organisme Pengganggu Tanaman. *Biofarm: Jurnal Ilmiah Pertanian*, *16*(2).

Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent Developments in Molecular Docking Technology Applied in Food Science: A Review. *International Journal of Food Science & Technology*, *55*(1), 33–45.

Toulis, K. A., Nirantharakumar, K., Pourzitaki, C., Barnett, A. H., & Tahrani, A. A. (2020). Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments. *Drugs*, *80*, 467–475.

Tsumura, Y., Tsushima, Y., Tamura, A., Hasebe, M., Kanou, M., Kato, H., & Kobayashi, T. (2017). TMG-123, A Novel Glucokinase Activator, Exerts Durable Effects on Hyperglycemia without Increasing Triglyceride in Diabetic Animal Models. *PloS One*, *12*(2), e0172252. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172252

Wardani, A. K. (2022). Some Natural Flavonoids From Guava (Psidium Guajava L.) Against Sars Cov-2, Insilico Prediction and Drugs Evaluation. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, *8*(2), 194–204.

https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i2.6441

Wardani, A. K., Haresmita, P. P., Alda, M., & Vaira, T. (2023). Comprehensive In silico Analysis of Antibacterial Compounds in n-Hexane Fraction from Jeruju Leaf (Acanthus ilicifolius). *Indonesian Journal of Chemical Research*, *11*(3), 197–204.

Winarsi, H., Sasongko, N. D., Purwanto, A., & Nuraeni, I. (2014). Effect of Cardamom Leaves Extract as Antidiabetic, Weight Lost and Hypocholesterolemic to Alloxan-Induced Sprague Dawley Diabetic Rats. *International Food Research Journal*, *21*(6), 2253.

Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., & Lu, A. (2021). ADMETlab 2.0: An Integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions of ADMET Properties. *Nucleic Acids Research*, *49*(W1), W5–W14.

Zubair, M. S., Maulana, S., & Mukaddas, A. (2020). Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa dari Genus Nigella terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(E-Journal)*, *6*(1), 132–140.