E-ISSN : 2774-4655
FORTE JOURNAL
Universitas Haji Sumatera Utara
FJ | https://www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj | Volume 06 | Nomor 02 | Juli | 2026 | Halaman 452-476

AKTIVITAS MULTI-TARGET SENYAWA AKTIF DAUN *Saurauia vulcani* pada DIABETES DAN OBESITAS: STUDI *IN SILICO*

MULTI-TARGET ACTIVITY OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM *Saurauia vulcani* LEAVES IN DIABETES AND OBESITY: AN IN SILICO STUDY

Syukur Berkat Waruwu[1*], Shaghira Tawarniate[2], Sri Dewi Kumala[3], Andre Prayoga[4] Fridelly Mairani[5], Christica Ilsana Surbakti[6], Denny Satria[7]

[1,2,3,4,5,6] Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sari Mutiara Indonesia, Medan, Indonesia
[2]Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
Email: syukurberkat.w@sari-mutiara.ac.id
* corresponding author

Abstrak

Obesitas dan diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang saling berkaitan dan melibatkan berbagai jalur biologis kompleks. Daun pirdot (Saurauia vulcani Korth.) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai terapi alami antidiabetes dan antiobesitas. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa aktif daun pirdot melalui pendekatan in silico. Penelitian dilakukan menggunakan analisis drug-likeness, prediksi ADMET, prediksi toksisitas, network pharmacology, dan molecular docking. Senyawa aktif dianalisis menggunakan PASS Online, SwissADME, ProTox-III, Cytoscape, AutoDock Vina, dan Discovery Studio Visualizer. Enam senyawa aktif, yaitu corosolic acid, genistein, maslinic acid, oleanolic acid, ursolic acid, dan β-sitosterol memenuhi parameter Lipinski RoF dan menunjukkan profil ADMET yang baik dengan toksisitas relatif rendah. Analisis network pharmacology menunjukkan 427 protein target terkait diabetes dan 54 protein terkait obesitas. Analisis PPI dan KEGG mengidentifikasi AKT1 sebagai target utama diabetes dan EGFR sebagai target utama obesitas. Hasil molecular docking menunjukkan genistein memiliki afinitas terbaik terhadap AKT1 (-7,8 kkal/mol), sedangkan corosolic acid menunjukkan afinitas terbaik terhadap EGFR (-9,9 kkal/mol). Interaksi ligan–protein didominasi oleh ikatan hidrogen dan hidrofobik pada residu penting sisi aktif protein. Senyawa aktif daun pirdot berpotensi sebagai kandidat terapi multitarget terhadap diabetes dan obesitas secara in silico, terutama genistein dan corosolic acid. Namun, diperlukan validasi lebih lanjut melalui uji in vitro dan in vivo.

Kata kunci: *Saurauia vulcani; daun pirdot; diabetes melitus; obesitas; network pharmacology; molecular* ***docking.***

Abstract

Obesity and diabetes mellitus are interrelated metabolic diseases involving various complex biological pathways. Pirdot leaves (Saurauia vulcani Korth.) are known to contain bioactive compounds with potential as natural antidiabetic and anti-obesity therapies. This study aimed to evaluate the potential of active compounds from pirdot leaves using an insilico approach. The study was conducted using drug-likeness analysis, ADMET prediction, toxicity prediction, network pharmacology, and molecular docking. The active compounds were analyzed using PASS Online, SwissADME, ProTox-III, Cytoscape, AutoDock Vina, and Discovery Studio Visualizer. Six active compounds, namely corosolic acid, genistein, maslinic acid, oleanolic acid, ursolic acid, and β-sitosterol, fulfilled Lipinski's Rule of Five parameters and showed good ADMET profiles with relatively low toxicity. Network pharmacology analysis identified 427 target proteins related to diabetes and 54 target proteins related to obesity. PPI and KEGG analyses identified AKT1 as the main target for diabetes and EGFR as the main target for obesity. Molecular docking results showed that genistein had the best affinity toward AKT1 (-7.8 kcal/mol), while corosolic acid showed the best affinity toward EGFR (-9.9 kcal/mol). Ligand–protein interactions were dominated by hydrogen and hydrophobic bonds at important residues within the protein active site. Active compounds from pirdot leaves have potential as multitarget therapeutic

Submitted : 26/06/26	Reviewed : 01/07/26	Accepted : 16/07/26

candidates against diabetes and obesity through an insilico approach, particularly genistein and corosolic acid. However, further validation through in vitro and in vivo studies is still required.

Keywords: *Saurauia vulcani; pirdot leaves; diabetes mellitus; obesity; network pharmacology; molecular docking.*

Pendahuluan

Obesitas dan diabetes melitus merupakan dua gangguan metabolik yang saling berkaitan dan menjadi masalah kesehatan utama secara global maupun di Indonesia. Kedua kondisi ini berkontribusi besar terhadap peningkatan angka morbiditas dan mortalitas karena berhubungan erat dengan berbagai komplikasi serius, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, neuropati, serta gangguan metabolik lainnya (Ruze et al., 2023; Mahiswari et al., 2025). Prevalensi obesitas dan diabetes terus meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir pada skala global, termasuk di Indonesia, sehingga berdampak pada peningkatan angka morbiditas dan mortalitas dan menjadi tantangan besar dalam sistem pelayanan kesehatan (Azam et al., 2023; Wahidin et al., 2024). Obesitas dan diabetes melibatkan interaksi kompleks berbagai mekanisme biologis, termasuk resistensi insulin, inflamasi kronis, stres oksidatif, serta disfungsi metabolisme lipid dan glukosa. Obesitas, khususnya obesitas sentral, berperan sebagai faktor utama yang memicu resistensi insulin dan mempercepat perkembangan diabetes melitus tipe 2. Selain itu, kedua kondisi ini saling memperburuk melalui gangguan pada berbagai jalur metabolik yang bersifat sistemik dan progresif (Wu & Liang, 2022; Morze et al., 2022). Komplikasi yang ditimbulkan oleh obesitas dan diabetes melibatkan interaksi kompleks berbagai jalur biologis, termasuk gangguan metabolisme glukosa, lipid, dan asam amino. Perubahan ini tidak hanya memengaruhi satu organ, tetapi bersifat sistemik dan progresif. Hal ini menyebabkan pendekatan terapi konvensional yang berfokus pada satu target menjadi kurang efektif dalam mengatasi kompleksitas penyakit. Oleh karena itu, pendekatan multi-target menjadi strategi yang lebih relevan untuk memahami dan mengintervensi mekanisme penyakit metabolik secara menyeluruh (Lillich et al., 2021; Izundegui et al., 2024; Martemucci et al., 2024).

Penggunaan tanaman obat sebagai sumber senyawa bioaktif terus berkembang dalam pengembangan terapi berbasis bahan alam. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth) telah banyak dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, terutama sebagai antioksidan (Lubis et al., 2022; Haslinda et al., 2024). Selain itu, daun pirdot juga diketahui memiliki aktivitas antihiperglikemik dan antihiperlipidemik yang berpotensi mendukung terapi penyakit metabolik, seperti diabetes dan obesitas. Aktivitas tersebut diduga berkaitan dengan kandungan metabolit sekundernya, seperti flavonoid, glikosida, saponin, tanin, serta steroid/triterpenoid. Berbagai penelitian juga melaporkan bahwa tanaman pirdot memiliki potensi sebagai agen penyembuhan luka eksisi, antidiabetes, antibakteri, antioksidan, antihiperkolesterolemia, antihiperlipidemia, dan antirematik. Kandungan senyawa bioaktif tersebut menunjukkan bahwa daun pirdot berpotensi menjadi sumber kandidat obat herbal yang menjanjikan untuk pengembangan terapi penyakit degeneratif dan metabolik (Surbakti et al., 2019; Rosidah et al., 2021; Octora et al., 2023; Simanjuntak et al., 2024; Satria et al., 2024).

Meskipun telah banyak laporan mengenai potensi aktivitas farmakologinya, mekanisme kerja senyawa bioaktif secara ilmiah, khususnya yang berkaitan dengan berbagai target protein dalam komplikasi metabolik, masih belum sepenuhnya dipahami. Kompleksitas mekanisme penyakit yang melibatkan banyak target molekuler menyebabkan pendekatan terapi konvensional berbasis satu target menjadi kurang optimal, sehingga diperlukan strategi multi-target untuk memahami dan mengintervensi penyakit secara lebih komprehensif. Metode in silico seperti network pharmacology, molecular docking, dan prediksi ADMET merupakan salah satu pendekatan yang memungkinkan analisis interaksi antara senyawa bioaktif dengan berbagai target protein secara komputasional (Husna et al., 2025; Satria et al., 2026). Pendekatan ini memiliki keunggulan dalam memberikan gambaran awal berupa prediksi interaksi molekuler sebelum

dilakukan pengujian secara in vitro maupun in vivo, sehingga dapat membantu mengidentifikasi target potensial, menyaring senyawa aktif, serta mengarahkan desain penelitian eksperimental yang lebih spesifik (Terkimbi et al., 2025). Selain itu, pendekatan komputasi dalam penelitian farmasi semakin berkembang karena dinilai lebih efisien dan efektif dalam mempercepat proses penemuan obat, sekaligus berpotensi mengurangi biaya penelitian dan penggunaan hewan uji (Huanbutta et al., 2024; Fu & Chen, 2025). Sehingga, penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai interaksi senyawa aktif dengan target biologis yang relevan, serta menjadi dasar ilmiah bagi penelitian lanjutan.

Metode Penelitian

Identifikasi Senyawa Aktif

Identifikasi senyawa aktif daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dilakukan melalui studi literatur dari jurnal ilmiah. Struktur senyawa diperoleh dari PubChem dalam bentuk isomeric SMILES yang mencakup informasi stereokimia (Satria et al., 2025).

Drug-likeness Lipinski Rule of Five (RoF), Prediksi Bioaktivitas, ADMET, dan LD_{50}

Senyawa yang diperoleh dianalisis sifat drug-likeness, farmakokinetik, dan LD_{50} menggunakan SwissADME dan ProTox-III. Analisis ini bertujuan untuk menyeleksi senyawa yang memiliki potensi sebagai kandidat obat berdasarkan aturan Lipinski (Satria et al., 2025).

Prediksi Aktivitas Biologis

Prediksi aktivitas biologis dilakukan menggunakan PASS Online dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa. Senyawa dengan nilai probabilitas aktivitas (Pa > 0,7) dipilih untuk tahap selanjutnya (Satria et al., 2025).

Identifikasi Target Protein Senyawa

Target protein dari senyawa terpilih diprediksi menggunakan SwissTargetPrediction, SEA, dan CTD dengan spesies Homo sapiens. Data target protein yang diperoleh dikumpulkan untuk analisis lebih lanjut (Yemima et al., 2026).

Identifikasi Target Protein Penyakit

Target protein yang berkaitan dengan diabetes dan obesitas diidentifikasi menggunakan database GeneCards dan OpenTargets dengan kata kunci “diabetes” dan “obesity” (Husna et al., 2026).

Analisis dan Anotasi Target

Dilakukan analisis irisan gen antara target senyawa dan target penyakit menggunakan diagram Venn. Gen yang beririsan dianalisis menggunakan DAVID untuk mengetahui fungsi biologis dan jalur metabolisme yang terlibat, kemudian divisualisasikan (Yemima et al., 2026).

Konstruksi Jaringan dan Analisis Topologi

Jaringan interaksi antara senyawa, target protein, dan penyakit dibangun menggunakan Cytoscape. Analisis topologi dilakukan untuk menentukan hub genes berdasarkan parameter Degree, Betweenness, dan Closeness. Target utama dipilih untuk tahap molecular docking (Satria et al, 2024).

Analisis Molecular Docking

Preparasi ligan: struktur ligan diunduh dari PubChem dalam format *.sdf*, kemudian dikonversi menjadi *.pdb* menggunakan PyMOL dan dilanjutkan ke format *.pdbqt* menggunakan AutoDock Tools. Optimasi ligan dilakukan dengan penambahan atom hidrogen dan muatan Gasteiger. Preparasi reseptor: struktur protein target diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dalam format .pdb. Protein kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami menggunakan Discovery Studio Visualizer. Penentuan grid box dan validasi dengan software AutoDock sedangkan untuk memperoleh nilai RMSD dilakukan validasi docking dilakukan dengan redocking ligan. Simulasi docking: dilakukan menggunakan AutoDock Vina untuk mengetahui afinitas ikatan antara ligan dan reseptor. Visualisasi interaksi: hasil docking divisualisasikan dalam bentuk interaksi 2D dan 3D menggunakan Discovery Studio Visualizer untuk menganalisis jenis ikatan yang terbentuk (Satria et al., 2024; Syahfitri et al., 2026; Satria et al., 2026).

Identifikasi Senyawa Aktif

Identifikasi senyawa aktif daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dilakukan melalui studi literatur dari jurnal ilmiah. Struktur senyawa diperoleh dari PubChem dalam bentuk isomeric SMILES yang mencakup informasi stereokimia (Satria et al., 2025).

Drug-likeness Lipinski Rule of Five (RoF), Prediksi Bioaktivitas, ADMET, dan LD_{50}

Senyawa yang diperoleh dianalisis sifat drug-likeness, farmakokinetik, dan LD_{50} menggunakan SwissADME dan ProTox-III. Analisis ini bertujuan untuk menyeleksi senyawa yang memiliki potensi sebagai kandidat obat berdasarkan aturan Lipinski (Satria et al., 2025).

Prediksi Aktivitas Biologis

Prediksi aktivitas biologis dilakukan menggunakan PASS Online dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa. Senyawa dengan nilai probabilitas aktivitas (Pa > 0,7) dipilih untuk tahap selanjutnya (Satria et al., 2025).

Identifikasi Target Protein Senyawa

Target protein dari senyawa terpilih diprediksi menggunakan SwissTargetPrediction, SEA, dan CTD dengan spesies Homo sapiens. Data target protein yang diperoleh dikumpulkan untuk analisis lebih lanjut (Yemima et al., 2026).

Identifikasi Target Protein Penyakit

Target protein yang berkaitan dengan diabetes dan obesitas diidentifikasi menggunakan database GeneCards dan OpenTargets dengan kata kunci “diabetes” dan “obesity” (Husna et al., 2026).

Analisis dan Anotasi Target

Dilakukan analisis irisan gen antara target senyawa dan target penyakit menggunakan diagram Venn. Gen yang beririsan dianalisis menggunakan DAVID untuk mengetahui fungsi biologis dan jalur metabolisme yang terlibat, kemudian divisualisasikan (Yemima et al., 2026).

Konstruksi Jaringan dan Analisis Topologi

Jaringan interaksi antara senyawa, target protein, dan penyakit dibangun menggunakan Cytoscape. Analisis topologi dilakukan untuk menentukan hub genes berdasarkan parameter Degree, Betweenness, dan Closeness. Target utama dipilih untuk tahap molecular docking (Satria et al, 2024).

Analisis Molecular Docking

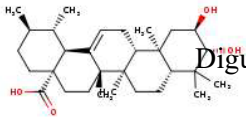
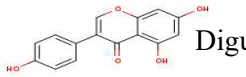
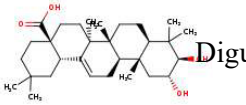
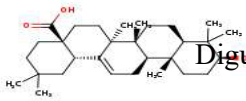
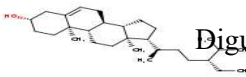
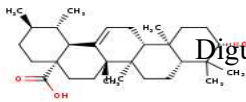
Preparasi ligan: struktur ligan diunduh dari PubChem dalam format *.sdf*, kemudian dikonversi menjadi *.pdb* menggunakan PyMOL dan dilanjutkan ke format *.pdbqt* menggunakan AutoDock Tools. Optimasi ligan dilakukan dengan penambahan atom hidrogen dan muatan Gasteiger. Preparasi reseptor: struktur protein target diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dalam format .pdb. Protein kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami menggunakan Discovery Studio Visualizer. Penentuan grid box dan validasi dengan software AutoDock sedangkan untuk memperoleh nilai RMSD dilakukan validasi docking dilakukan dengan redocking ligan. Simulasi docking: dilakukan menggunakan AutoDock Vina untuk mengetahui afinitas ikatan antara ligan dan reseptor. Visualisasi interaksi: hasil docking divisualisasikan dalam bentuk interaksi 2D dan 3D menggunakan Discovery Studio Visualizer untuk menganalisis jenis ikatan yang terbentuk (Satria et al., 2024; Syahfitri et al., 2026; Satria et al., 2026).

Hasil dan Pembahasan

Identifikasi Senyawa Aktif

Identifikasi senyawa aktif pada daun pirdot (*Saurauia vulcani*) dilakukan melalui studi literatur yang merujuk pada artikel ulasan (Pasaribu et al., 2020) sebagai sumber utama. Senyawa-senyawa tersebut diketahui termasuk dalam golongan triterpenoid dan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis, terutama sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes. Keberadaan senyawa aktif tersebut mendukung potensi daun pirdot sebagai sumber kandidat obat herbal untuk penyakit metabolik (Fatima et al., 2024; Chen et al., 2025). Berdasarkan hasil identifikasi pada Tabel 1, terdapat sembilan senyawa aktif yang dilaporkan. Namun, dari jumlah tersebut, tiga senyawa tidak memiliki kode isomeric SMILES (struktur kimia) pada database PubChem, sehingga tidak dapat diproses pada tahap analisis selanjutnya. Oleh karena itu, hanya enam senyawa yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu corosolic acid, genistein, maslinic acid, oleanolic acid, β-sitosterol, dan ursolic acid.

Tabel 1. Identifikasi Senyawa Aktif Daun Pirdot

No	Senyawa	CID PubChem	Kode SMILES	Struktur 2D	Keterangan
1	Corosolic acid	6918774	C[C@@H]1CC[C@@]2(CC[C@@]3(C(=CC[C@H]4[C@]3(CCC5[C@@]4(CCC@@HO)C)C)[C@@H]2[C@H]1C)C)C(=O)O		Digunakan
2	Genistein	5280961	C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O		Digunakan
3	Maslinic acid	73659	CC1(C)CCC2(C(CCC3(C(C(C(C4(C3CCC5(C4(CC(CC5)(C)C)C(=O)O)C))O)O)C)C2C1)C		Digunakan
4	Oleanolic acid	10494	CC1(C)CCC2(C(CCC3(C(C2CCC4(C3CCC5(C4(CC(CC5)(C)C)C(=O)O)C))C)C)C)O		Digunakan
5	β-sitosterol	222284	CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CCC4=CC(CCC34C)O)C)C(C)C		Digunakan
6	Ursolic acid	64945	C[C@@H]1CC[C@@]2(CC[C@@]3(C(=CC[C@H]4[C@]3(CCC5[C@@]4(CCC@@HO)C)C)[C@@H]2[C@H]1C)C)C(=O)O		Digunakan
7	*cis-3-O-p-hydroxycinnamoyl ursolic acid*	–	–	–	Tidak digunakan
8	3-hidroksi-12(13)-en-28-oleanolat acid	–	–	–	Tidak digunakan
9	3,19-dihydroxy urs-12-en-28-oic acid	–	–	–	Tidak digunakan

Drug-likeness Lipinski's Rule of Five (RoF)

Analisis drug-likeness pada Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa aktif daun pirdot memenuhi parameter Lipinski's RoF. Suatu senyawa dinyatakan memenuhi kriteria jika mematuhi parameter seperti berat molekul <500, HBD <5, HBA <10), dan lipofilisitas <5, dengan toleransi maksimal satu pelanggaran. Kepatuhan terhadap aturan Lipinski menunjukkan bahwa senyawa memiliki peluang

yang baik untuk digunakan sebagai kandidat obat oral karena memiliki sifat fisikokimia yang mendukung absorpsi dan bioavailabilitas (Rabeaa & Khalaf 2024).

Tabel 2. Uji Drug-likeness Lipinski ROF

No	Senyawa	MW	Log P	HBD	HBA	Keterangan
1	Corosolic acid	472.70	4.97	3	4	Memenuhi
2	Genistein	270.24	0.52	3	5	Memenuhi
3	Maslinic acid	472.70	4.97	3	4	Memenuhi
4	Oleanolic acid	456.70	**5.82**	2	3	Memenuhi
5	β-sitosterol	414.71	**6.73**	1	1	Memenuhi
6	Ursolic acid	456.70	**5.82**	2	3	Memenuhi

Keterangan: MW (Molecules weight); Log P (Lipofilisitas); HBD (Hydrogen brond donors); HBA (Hydrogen brond acceptor). Tulisan tebal adalah parameter yang tidak memenuhi RoF.

Prediksi Toksisitas LD_{50}

Prediksi toksisitas menggunakan ProTox-III menunjukkan nilai LD_{50} dari senyawa aktif yang bervariasi dan termasuk dalam beberapa kategori toksisitas yang berbeda (Tabel 3). Kategori toksisitas dibagi menjadi beberapa yaitu kategori I super toksik (≤ 5 mg/kg), kategori II sangat toksik (5–50 mg/kg), kategori III toksik (50–500 mg/kg), kategori IV toksisitas sedang (>500–2000 mg/kg), kategori V toksisitas ringan (>2000–5000 mg/kg), dan kategori VI tidak toksik (>5000 mg/kg) (BPOM RI, 2022; Waruwu et al., 2022). Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 3, senyawa corosolic acid, genistein, maslinic acid, oleanolic acid, dan ursolic acid diprediksi memiliki nilai LD_{50} yang termasuk dalam kategori V, sedangkan β-sitosterol termasuk kategori IV. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pirdot diprediksi memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah.

Tabel 3. Hasil prediksi LD_{50}

Senyawa	LD_{50} (mg/kg)	Kelas Toksisitas
Corosolic Acid	2000	V
Genistein	2500	V
Maslinic acid	2000	V
Oleanolic acid	2000	V
β-sitosterol	890	IV
Ursolic acid	2000	V

Prediksi ADMET

Analisis ADMET dilakukan menggunakan platform SwissADME dengan yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang berperan penting dalam menentukan potensi senyawa sebagai kandidat obat terutama terkait absorpsi dan bioavailabilitas (Satria et al., 2025). Hasil analisis pada Tabel 4 menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pirdot memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik dan berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat. Parameter Caco-2 permeability sebagai indikator penyerapan obat pada usus manusia menunjukkan bahwa seluruh senyawa yang diamati diprediksi dapat diserap dengan baik melalui saluran cerna. Berdasarkan parameter Blood–Brain Barrier (BBB), senyawa-senyawa tersebut diperkirakan memiliki kemampuan rendah hingga sedang dalam menembus sawar darah otak. Kemampuan melewati BBB penting bagi obat yang bekerja pada sistem saraf pusat, sedangkan obat yang menargetkan jaringan perifer umumnya tidak memerlukan penetrasi BBB untuk meminimalkan risiko

efek samping pada sistem saraf pusat (Shalini et al., 2024). Pada parameter metabolisme, seluruh senyawa tidak menunjukkan potensi sebagai substrat maupun inhibitor terhadap sebagian besar enzim sitokrom P450 (CYP), kecuali pada CYP3A4 sebagai substrat. Enzim CYP berperan penting dalam proses metabolisme obat di dalam tubuh (Zhang et al., 2022). Nilai prediksi yang diperoleh menunjukkan probabilitas aktivitas sebagai substrat atau inhibitor dalam rentang 0 sampai 1. Selain itu, parameter total clearance yang berperan dalam proses ekskresi obat menunjukkan bahwa seluruh senyawa termasuk dalam kategori rendah (<5 mL/menit/kg), yang mengindikasikan laju ekskresi berlangsung lebih lambat. Informasi ini penting dalam penentuan regimen dosis obat (Zhao et al., 2021). Hasil prediksi toksisitas juga menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pirdot diperkirakan tidak memiliki risiko mutagenisitas.

Tabel 4. Hasil Prediksi ADMET

Parameter	Nama model	Senyawa Aktif						Keterangan
		Maslinic acid	Oleanolic acid	β-sitosterol	Ursolic acid	Genistein	Corosolic Acid	
Absorbsi	Caco-2 Permeability (cm/s)	0.624	1.168	1.201	1.171	0.9	0.641	Nilai Ideal > ¬5.15
Distribusi	Blood Brains Barrier	- 0.496	- 0.143	0.781	- 0.141	- 0.71	- 0.473	Baik: 0-0.3 Sedang: 0.3-0.7 Kurang: 0.7-1.0
Metabolisme	CYP2D6 substrate	-	-	-	-	-	-	
	CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
	CYP1A2 inhibitior	-	-	-	-	Yes	-	
	CYP2C19 inhibitior	-	-	-	-	Yes	-	
	CYP2C9 inhibitior	-	-	-	-	-	-	
	CYP2D6 inhibitior	-	-	-	-	-	-	
	CYP3A4 inhibitior	-	-	-	-	-	-	
Ekskresi	Total Clearance (mL/min/Kg)	0.071	0.081	0.628	0.083	0.151	0.093	Tinggi: >15 Sedang: 5-15 Rendah: <5
Toksisitas	Ames Mutagenicity	-	-	-	-	-	-	

Prediksi Bioaktivitas

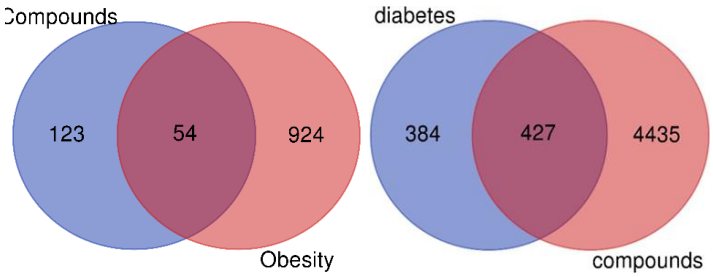
Prediksi aktivitas biologis pada Tabel 5 yang dilakukan menggunakan PASS Online, menunjukkan nilai probabilitas aktivitas >0,7 yang baik. Corosolic acid, maslinic acid, dan ursolic acid termasuk senyawa yang menunjukkan nilai yang tinggi, sehingga diprediksi memiliki aktivitas farmakologis yang relevan terhadap mekanisme diabetes dan obesitas. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pirdot berpotensi memberikan efek terapeutik melalui berbagai jalur biologis.

Tabel 5. Hasil Prediksi Bioaktivitas

Senyawa	Aktivitas	Probabilitas aktivitas (Pa)	Probabilitas inaktivitas (Pi)	Keterangan
Corosolic Acid	Insulin promoter Lipid peroxidase inhibitor	0,924 0,816	0,002 0,003	Nilai potensi aktivitas di dasarkan pada nilai Pa > 0,7
Genistein	Peroxidase inhibitor	0,584	0,028	
Maslinic acid	Insulin promoter Lipid peroxidase inhibitor	0,975 0,790	0,001 0,004	
Oleanolic acid	Lipid peroxidase inhibitor	0,810	0,003	
β-sitosterol	Lipoprotein lipase Inhibitor	0,703	0,013	
Ursolic acid	Insulin promoter Phosphatase inhibitor	0,970 0,764	0,001 0,005	

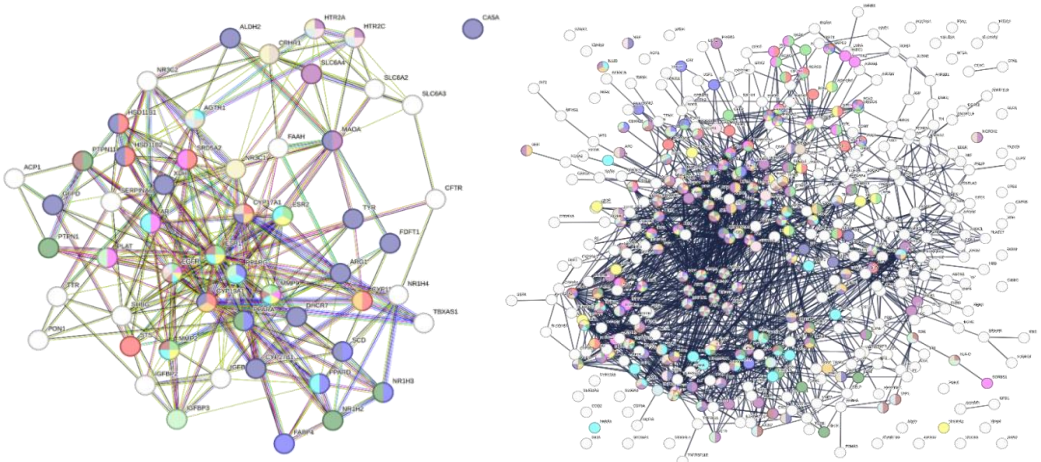
Identifikasi dan Anotasi Target Protein Senyawa dan Penyakit

Protein target dari senyawa aktif daun pirdot serta protein yang berperan dalam penyakit diperoleh dari beberapa basis data, yaitu GeneCards, Open Targets, SwissTargetPrediction, CTD, dan SEA. Selanjutnya, dilakukan analisis perpotongan menggunakan diagram Venn untuk mengidentifikasi protein yang memiliki keterkaitan antara target senyawa dan penyakit. Pada kasus diabetes, diperoleh sebanyak 4.862 protein target senyawa aktif dan 811 protein yang berperan dalam penyakit diabetes. Hasil analisis menunjukkan adanya 427 protein yang merupakan irisan dari kedua kelompok tersebut. Oleh karena itu, analisis selanjutnya difokuskan pada 427 protein untuk mengidentifikasi target yang paling potensial dalam pengembangan terapi diabetes. Sedangkan pada penyakit obesitas, data dari CTD dan SEA tidak menunjukkan hasil yang relevan sehingga analisis hanya mengandalkan data dari SwissTargetPrediction. Hasilnya menunjukkan terdapat 177 protein target senyawa aktif dan 978 protein yang berperan dalam penyakit obesitas. Dari hasil perpotongan, diperoleh 54 protein yang beririsan. Oleh karena itu, analisis selanjutnya difokuskan pada 54 protein tersebut untuk mengidentifikasi target protein yang paling potensial dalam terapi obesitas (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram Venn yang menunjukkan jumlah protein yang berkorelasi dengan diabetes dan obesitas (biru) serta protein yang berinteraksi dengan senyawa aktif daun pirdot (merah muda).

Protein hasil analisis perpotongan selanjutnya dianalisis menggunakan pendekatan protein–protein interaction (PPI) untuk mengidentifikasi jalur biologis yang berperan dalam perkembangan penyakit diabetes dan obesitas (Gambar 2). Analisis ini bertujuan untuk memetakan interaksi antarprotein serta mengetahui keterlibatannya dalam berbagai jalur patofisiologi penyakit.



(a) (b)

Gambar 2. Jejaring interaksi protein–protein (PPI) terkait diabetes (a) dan obesitas (b) dengan protein target senyawa aktif daun pirdot yang diperoleh melalui analisis STRING-DB.

Selanjutnya, analisis KEGG (Tabel 6) digunakan untuk mengidentifikasi jalur biologis yang berperan dalam penyakit berdasarkan protein hasil seleksi sebelumnya. Pada kasus diabetes, protein yang dianalisis merupakan protein yang terlibat dalam 15 jalur biologis yang berpotensi memiliki kontribusi dalam perkembangan penyakit diabetes. Dari jalur tersebut, dipilih 10 jalur utama yang paling berpotensi berkontribusi dalam patogenesis penyakit. Berdasarkan hasil analisis, diperoleh 10 protein kunci, yaitu AKT1, AKT2, PIK3CD, PIK3R1, PIK3CA, IKBKB, MAP2K1, NFKB1, RAF1, dan KRAS. Sedangkan, pada obesitas, analisis KEGG menunjukkan bahwa protein hasil seleksi terlibat dalam 16 jalur biologis. Dari jumlah tersebut, dipilih 10 jalur utama yang dianggap paling berpotensi dalam perkembangan penyakit obesitas. Jalur-jalur ini kemudian digunakan sebagai dasar untuk menentukan protein kunci yang berperan dalam mekanisme patogenesis obesitas.

Tabel 6. Hasil Jalur KEGG

Penyakit	Protein	Total jalur	Jalur
Diabetes	AKT1	15	Insulin resistance, FoxO signaling pathway AMPK signaling pathway Non-alcoholic fatty liver disease Insulin signaling pathway Fluid shear stress and atherosclerosis Influenza A Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
	AKT2	15	Insulin resistance FoxO signaling pathway AMPK signaling pathway Non-alcoholic fatty liver disease Insulin signaling pathway Fluid shear stress and atherosclerosis Influenza A Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
	PIK3CD	15	Insulin resistance FoxO signaling pathway AMPK signaling pathway Non-alcoholic fatty liver disease Insulin signaling pathway

		Fluid shear stress and atherosclerosis Influenza A Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
PIK3R1	15	Insulin resistance FoxO signaling pathway AMPK signaling pathway Non-alcoholic fatty liver disease Insulin signaling pathway Fluid shear stress and atherosclerosis Influenza A Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
PIK3CA	15	Insulin resistance FoxO signaling pathway AMPK signaling pathway Non-alcoholic fatty liver disease Insulin signaling pathway Fluid shear stress and atherosclerosis Influenza A Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
IKBKB	12	FoxO signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection MAPK signaling pathway Human cytomegalovirus infection Human papillomavirus infection Insulin resistance Insulin signaling pathway Human T-cell leukemia virus 1 infection Fluid shear stress and atherosclerosis PI3K-Akt signaling pathway Proteoglycans in cancer Influenza A Pathways in cancer
MAP2K1	11	Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway Human T-cell leukemia virus 1 infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection Proteoglycans in cancer Influenza A Insulin signaling pathway FoxO signaling pathway
NFKB1	11	Insulin resistance MAPK signaling pathway Human papillomavirus infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human immunodeficiency virus 1 infection PI3K-Akt signaling pathway Human cytomegalovirus infection Pathways in cancer Influenza A Fluid shear stress and atherosclerosis Non-alcoholic fatty liver disease
RAF1	10	MAPK signaling pathway Human papillomavirus infection Human immunodeficiency virus 1 infection PI3K-Akt signaling pathway Human cytomegalovirus infection Pathways in cancer Proteoglycans in cancer FoxO signaling pathway Insulin signaling pathway Influenza A
KRAS	10	FoxO signaling pathway Insulin signaling pathway

			Proteoglycans in cancer Pathways in cancer Human cytomegalovirus infection PI3K-Akt signaling pathway Human immunodeficiency virus 1 infection Human T-cell leukemia virus 1 infection Human papillomavirus infection MAPK signaling pathway
Obesitas	EGFR	8	Endocrine resistance Prostate cancer Estrogen signaling pathway Pathways in cancer Proteoglycans in cancer Cushing syndrome Gap junction Calcium signaling pathway
	MMP9	6	Endocrine resistance Prostate cancer Insulin resistance Estrogen signaling pathway Pathways in cancer Proteoglycans in cancer
	HTR2A	4	Neuroactive ligand-receptor interaction Serotonergic synapse Gap junction Calcium signaling pathway
	HTR2C	4	Neuroactive ligand-receptor interaction Serotonergic synapse Gap junction Calcium signaling pathway
	AGTR1	4	Neuroactive ligand-receptor interaction Pathways in cancer Cushing syndrome Calcium signaling pathway
	CYP17A1	4	Steroid hormone biosynthesis Ovarian steroidogenesis Metabolic pathways Cushing syndrome
	ESR1	4	Endocrine resistance Estrogen signaling pathway Pathways in cancer Proteoglycans in cancer
	MMP2	4	Insulin resistance Estrogen signaling pathway Estrogen signaling pathway Proteoglycans in cancer
	CYP19A1	3	Steroid hormone biosynthesis Ovarian steroidogenesis Metabolic pathways
	MAOA	3	Arginine and proline metabolism Serotonergic synapse Metabolic pathways

Hasil Konstruksi Jaringan dan Topologi

Protein yang terlibat dalam beberapa jalur biologis selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak Cytoscape berdasarkan parameter topologi jaringan (betweenness, closeness, degree), yang berkaitan dengan penyakit diabetes dan obesitas. Nilai dari masing-masing parameter kemudian diakumulasikan untuk menentukan protein dengan tingkat keterhubungan dan pengaruh tertinggi dalam jaringan. Berdasarkan hasil pada Tabel 7, diperoleh bahwa protein EGFR memiliki total nilai topologi tertinggi pada jaringan terkait obesitas, yaitu sebesar 18,65627864. Sementara itu, pada jaringan terkait diabetes, protein AKT1 menunjukkan nilai tertinggi dengan total sebesar 46,45495377. Oleh karena itu, protein EGFR dan AKT1 dipilih sebagai target potensial untuk tahap analisis selanjutnya melalui molecular docking, yang diawali dengan proses preparasi dan optimasi struktur protein. EGFR diketahui terlibat dalam regulasi proliferasi sel, inflamasi, dan metabolisme jaringan adiposa. Aktivasi EGFR yang berlebihan dapat memicu peningkatan inflamasi dan disfungsi metabolik yang berkontribusi terhadap perkembangan obesitas (Cao et al., 2022; Auwa et al., 2023). Sedangkan, AKT1 diketahui berperan penting dalam jalur pensinyalan insulin, regulasi metabolisme glukosa, serta homeostasis energi. Aktivasi atau gangguan pada AKT1 dapat memengaruhi sensitivitas insulin dan perkembangan resistensi insulin yang menjadi faktor utama diabetes (Chen et al., 2023; Tang et al., 2026).

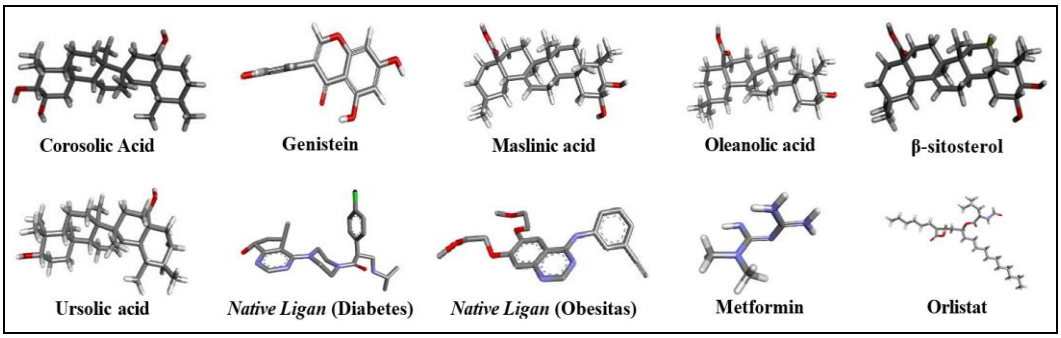
Tabel 7. Hasil analisis topologi jaringan protein target potensial pada penyakit diabetes dan obesitas

Penyakit	Protein	Jumlah Jalur	Betweness	Closeness	Degreeness	Total
Diabetes	AKT1	15	0.0560	0.3989	46	46.4549
	AKT2	15	0.0032	0.3304	20	20.3336
	PIK3CD	15	0.0033	0.3336	21	21.3369
	PIK3R1	15	0.0049	0.3465	25	25.3514
	PIK3CA	15	0.0064	0.3510	24	24.3574
	IKBK B	12	0.0068	0.3484	17	17.3553
	MAP2 K1	11	0.2929	0.2929	7	7.5858
	NFKB1	11	0.0203	0.3758	28	28.3962
	RAF1	10	7.6327	0.3233	12	19.9560
	KRAS	10	0.0035	0.3304	15	15.3339
Obesitas	EGFR	8	0.0585	0.5977	18	18.6562
	MMP9	6	0.0195	0.5652	16	16.5847
	HTR2A	4	0.0049	0.4369	8	8.4419
	HTR2C	4	0.0031	0.4160	7	7.4191
	AGTR1	4	0.0302	0.5252	10	10.5554
	CYP17A1	4	0.0265	0.5252	14	14.5517
	ESR1	4	0.1530	0.5252	14	14.6782
	MMP2	4	0.0056	0.5252	11	11.5309
	CYP19A1	3	0.0388	0.5531	15	15.5920
	MAOA	3	0.0691	0.5652	14	14.6343

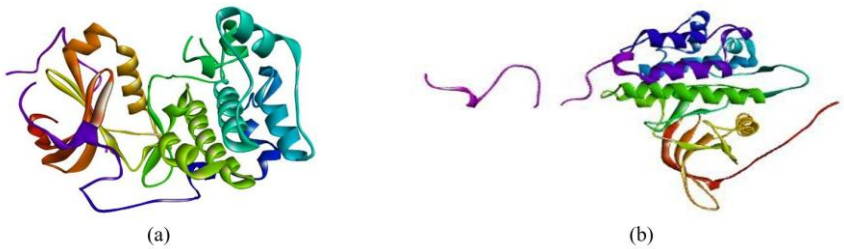
Persiapan Ligan dan Reseptor Molecular Docking

Sebelum dilakukan analisis molecular docking, preparasi ligan dilakukan dengan memperoleh struktur masing-masing senyawa dari basis data PubChem (Gambar 3). Selain senyawa uji, native ligan, metformin (diabetes), dan orlistat (obesitas) digunakan ligan pembanding. Selanjutnya, seluruh ligan dioptimasi menggunakan AutoDock Tools untuk memastikan konformasi berada dalam kondisi optimal sebelum berikatan dengan sisi aktif protein. Setelah proses optimasi selesai, ligan disimpan dalam format .pdbqt untuk digunakan pada tahap molecular docking menggunakan AutoDock Vina.

Selanjutnya dilakukan preparasi reseptor yang digunakan sebagai target, yaitu AKT1 untuk diabetes dan EGFR untuk obesitas. Struktur masing-masing reseptor ditunjukkan pada Gambar 4. Struktur protein yang diunduh umumnya masih mengandung molekul air, ion, serta ligan nonstandar sehingga perlu dilakukan pembersihan untuk mencegah gangguan sterik selama proses molecular docking. Preparasi dan optimasi reseptor dilakukan menggunakan AutoDock Tools dengan menghapus molekul air dan residu nonstandar, kemudian menambahkan atom hidrogen polar serta muatan Gasteiger untuk memperoleh representasi muatan dan geometri protein yang sesuai dengan kondisi fisiologis. Setelah proses optimasi selesai, file reseptor disimpan dalam format .pdbqt dan digunakan pada tahap molecular docking.



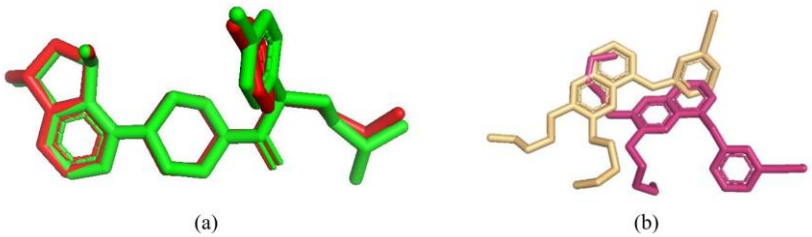
Gambar 3. Hasil Preparasi Ligan



Gambar 4. Struktur 3D Reseptor Protein AKT1 (a) dan EGFR (b)

Validasi *molecular docking*

Sebelum dilakukan molecular docking terhadap senyawa uji, dilakukan validasi metode docking antara protein target dan native ligand. Kompleks protein dan native ligand dipisahkan menggunakan AutoDock Tools, kemudian dipreparasi kembali menjadi file format .pdbqt. Selanjutnya, dilakukan pengaturan grid box pada sisi aktif protein berdasarkan lokasi ikatan native ligand untuk mendefinisikan area interaksi potensial ligan dengan protein target. Validasi dievaluasi menggunakan RMSD yaitu nilai yang menunjukkan tingkat kesesuaian posisi native ligand sebelum dan sesudah proses re-docking. Metode dinyatakan valid jika nilai RMSD < 2 Å, hal ini menunjukkan bahwa native ligand berhasil kembali pada posisi ikatan awalnya (Satria et al., 2024; Syahfitri et al., 2026). Oleh karena itu, hasil validasi metode docking perlu didukung dengan visualisasi overlay antara posisi native ligand awal dan hasil re-docking. Pada penelitian ini, validasi dilakukan melalui re-docking native ligand ke dalam struktur protein AKT1 dan EGFR yang telah dipreparasi (Gambar 5). Nilai RMSD yang didapatkan pada AKT1 (0,276) dan EGFR (1,724) atau <2 Å sehingga metode docking dinyatakan valid dan memenuhi standar untuk digunakan pada tahap selanjutnya.



Gambar 5. Struktur 3D hasil validasi metode antara ligan asli (merah dan kuning) dan hasil re-docking (a) protein AKT1 dan (b) EGFR (hijau dan merah muda).

Analisis hasil molecular docking

Berdasarkan hasil molecular docking pada Tabel 8, seluruh senyawa uji menunjukkan nilai energi pengikatan negatif (< 0 kkal/mol), yang menandakan adanya interaksi dan afinitas yang baik terhadap reseptor target. Dalam analisis molecular docking, nilai energi afinitas yang semakin rendah atau semakin negatif menunjukkan interaksi ligan–reseptor yang lebih stabil serta potensi aktivitas biologis yang lebih optimal. Dengan demikian, senyawa yang memiliki energi ikatan bebas paling rendah dianggap memiliki kemampuan penghambatan yang lebih kuat terhadap protein target (Satria et al., 2026; Syahfitri et al., 2026). Pada protein AKT1 yang berkaitan dengan diabetes, native ligand menunjukkan nilai energi pengikatan terendah, yaitu -9,2 kkal/mol, sehingga memiliki afinitas terbaik terhadap protein dibandingkan senyawa lainnya. Sementara itu, senyawa uji menunjukkan urutan afinitas berdasarkan nilai energi pengikatan terendah, yaitu genistein (-7,8 kkal/mol), oleanolic acid (-7,5 kkal/mol), ursolic acid (-7,1 kkal/mol), corosolic acid (-6,4 kkal/mol), β-sitosterol (-6,3 kkal/mol), maslinic acid (-6,2 kkal/mol), dan metformin sebagai ligan pembanding (-4,4 kkal/mol). Senyawa genistein memiliki afinitas paling baik di antara seluruh senyawa uji karena memiliki nilai energi pengikatan paling rendah dan mendekati native ligand. Oleh karena itu, genistein diperkirakan berpotensi sebagai inhibitor protein AKT1 dalam mekanisme diabetes. Sementara itu, pada protein EGFR yang berkaitan dengan obesitas, seluruh senyawa aktif daun pirdot juga menunjukkan energi ikatan bebas yang rendah dan negatif, yaitu corosolic acid (-9,9 kkal/mol), ursolic acid (-9,8 kkal/mol), oleanolic acid (-9,4 kkal/mol), maslinic acid (-9,1 kkal/mol), β-sitosterol (-8,9 kkal/mol), dan genistein (-8,4 kkal/mol). Adapun ligan pembanding menunjukkan nilai energi pengikatan sebesar -7,3 kkal/mol untuk native ligand dan -6,0 kkal/mol untuk orlistat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki afinitas yang lebih baik daripada ligan pembanding. Di antara seluruh senyawa, corosolic acid memiliki nilai energi pengikatan terendah sehingga diperkirakan memiliki kemampuan pengikatan paling kuat terhadap situs aktif protein EGFR dan berpotensi sebagai inhibitor pada mekanisme obesitas.

Tabel 8. Nilai Energi Ikatan Bebas (ΔG)

Ligan	Nilai Energi Ikatan Bebas(ΔG) (kkal/mol)	
	AKT1	EGFR
Native ligand	-9.2	-7.3
Genistein	-7.8	-8.4
Oleanolic acid	-7.5	-9.4
Ursolic acid	-7.1	-9.8
Maslinic acid	-6.2	-9.1
β-sitosterol	-6.3	-8.9
Corosalic acid	-6.4	-9.9
Metformin	-4.4	-
Orlistat	-	-6.0

Selanjutnya, visualisasi interaksi antara protein dengan ligan menggunakan Discovery Studio Visualizer dalam bentuk visualisasi 2D (Tabel 9 dan Gambar 6). Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi asam amino yang terbentuk selama proses pengikatan ligan terhadap protein target. Evaluasi dilakukan berdasarkan kemampuan senyawa uji dalam mengikat residu asam amino yang berinteraksi dengan native ligand dan metformin sebagai ligan pembanding. Empat residu asam amino utama yang digunakan sebagai parameter pengamatan yaitu Ala230, Glu234, Asp292, dan Phe161, karena residu tersebut berada pada sisi aktif protein yang berperan dalam mekanisme penghambatan. Native ligand menunjukkan nilai energi pengikatan sebesar -9,2 kkal/mol pada native ligand dan mampu berikatan

melalui ikatan hidrogen pada residu Ala230 (2,09 Å) dan Glu234 (3,37 Å), serta membentuk interaksi hidrofobik dengan beberapa residu lain seperti Thr291 dan Thr211. Sementara itu, genistein sebagai senyawa uji dengan afinitas terbaik (-7,8 kkal/mol) mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ala230 pada jarak 2,15 Å dan interaksi hidrofobik dengan Asp292 serta beberapa residu lainnya, seperti Thr160, Gly159, Lys179, Met227, dan Tyr229. Senyawa oleanolic acid (-7,5 kkal/mol), ursolic acid (-7,1 kkal/mol), maslinic acid (-6,2 kkal/mol), β-sitosterol (-6,3 kkal/mol), dan corosolic acid (-6,4 kkal/mol) umumnya tidak membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino penting, tetapi tetap menunjukkan interaksi hidrofobik pada residu Glu234, Asp292, dan Phe161 yang merupakan bagian dari sisi aktif protein. Selain itu, masing-masing senyawa juga berinteraksi dengan beberapa residu pendukung lainnya di sekitar kantong pengikatan protein. Metformin sebagai obat pembanding memiliki nilai energi pengikatan sebesar −4,4 kkal/mol. Senyawa ini tidak membentuk ikatan hidrogen dengan residu penting, namun menunjukkan interaksi hidrofobik dengan Ala230 dan beberapa residu lain seperti Tyr229, Met227, dan Thr291.

Kesamaan interaksi pada residu-residu Ala230, Glu234, Asp292, dan Phe161 antara *native ligand* dengan senyawa uji menunjukkan bahwa senyawa tersebut berikatan pada kantong pengikatan (*binding pocket*) yang sama dengan *native ligand*, karena residu-residu tersebut merupakan bagian dari sisi aktif protein AKT1 yang berperan dalam menstabilkan kompleks protein-ligan. Meskipun jenis interaksi yang terbentuk berbeda, yaitu berupa ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik, keterlibatan residu-residu kunci yang sama mengindikasikan bahwa pengikatan terjadi pada lokasi aktif protein. Selain itu, perbedaan nilai afinitas pengikatan lebih dipengaruhi oleh jenis, jumlah, dan kekuatan interaksi nonkovalen yang terbentuk terhadap residu-residu sisi aktif dibandingkan oleh perbedaan lokasi pengikatan ligan (Shanak et al., 2022; Zhu & Hu, 2022).

Ikatan hidrogen berperan penting dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan–protein, sedangkan interaksi hidrofobik membantu mempertahankan posisi ligan pada sisi aktif protein. Semakin banyak interaksi yang terbentuk pada sisi aktif reseptor, maka semakin besar kemungkinan senyawa memiliki aktivitas penghambatan yang baik (Ferenczy & Kellermayer, 2022; Patil et al., 2024). Berdasarkan hasil visualisasi interaksi asam amino, genistein menunjukkan pola interaksi yang paling mendekati native ligand dan metformin, terutama karena mampu membentuk ikatan hidrogen pada residu penting Ala230 dengan jarak pengikatan yang hampir sama dengan native ligand. Selain itu, genistein juga memiliki nilai energi pengikatan paling rendah di antara seluruh senyawa uji. Oleh karena itu, genistein diperkirakan memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor AKT1 dan berpotensi sebagai kandidat inhibitor protein AKT1 pada mekanisme diabetes secara in silico.

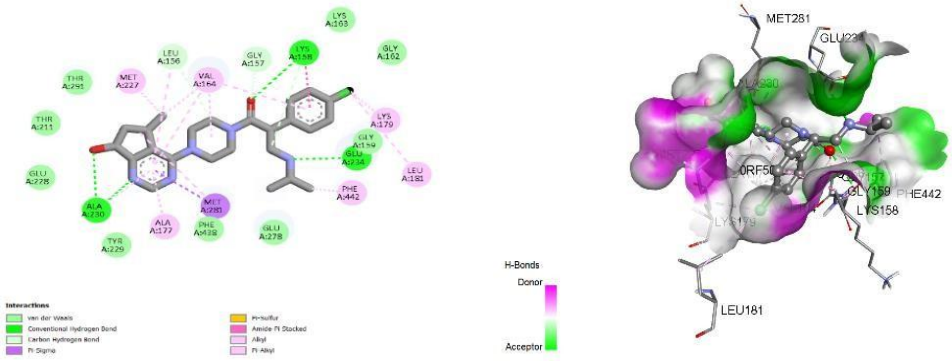
Tabel 9. Visualisasi hasil molecular docking pada protein AKT1

Senyawa	Nilai ΔG (kkaL/mol)	Ikatan Hidrogen		Interaksi Hidrofobik	Interaksi Elektrostatik
		Asam Amino	Jarak (Å)		
Native ligand	-9.2	**Ala230** Lys158 **Glu234** Leu156 Gly157	2.09 3.04 3.37 2.95 3.65	Thr291, Thr211. Glu228, Tyr229, Phe438, Glu278, Gly159, Gly162, Lys163, Ala177, Phe442, Leu181, Lys179, Val164, Met227, Met281	-
Genistein	-6.2	Lys276 Gly162	2.52 2.31	Thr312, Thr160, Glu278, **Glu234**, Gly157, Lys158, Lys163, **Lys179**, **Asp292,** Asp274, Gly311, Thr312, Leu295, **Phe161**, Val164	-
Oleanolic acid	-6.3	Thr312	2.66	Thr160, Glu278, **Glu234**, Gly157, Lys158, Lys163,	-

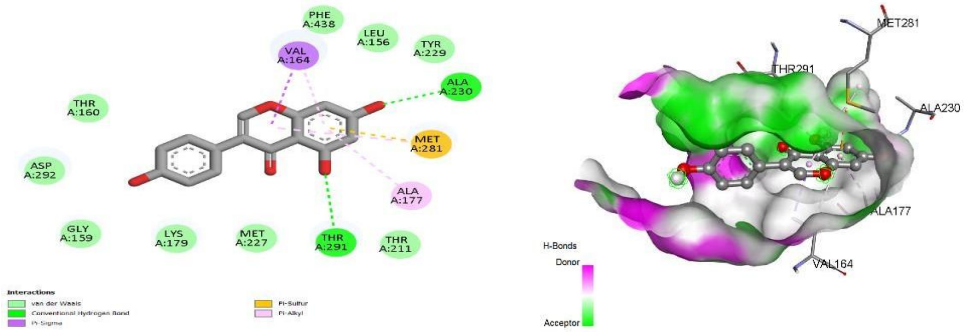
				Gly162, Gly159, **Lys179**, **Asp292**, Asp274, Gly311, Leu295, **Phe161**, Val164	
Ursolic acid	-7.1	Lys158 Lys274	2.91 2.73	Phe438, Leu156, **Glu234**, Gly157, **Lys179**, Gly159, Thr60, Leu295, Lys276, **Asp292**, Asn279, Glu278, Thr291, Val164, Met281, **Phe161**	-
Maslinic acid	-7.8	Thr291 **Ala230**	2.71 2.15	Thr160, **Asp292**, Gly159, **Lys179**, Met227, Thr211, Tyr229, Leu156, Phe438, Val164, Ala177	Met281
β-sitosterol	-6.4	Lys158 Asn279	2.90 2.74	**Glu234**, Leu156, Gly157, **Lys179**, Gly159, Thr160, Leu295, Asp274, Lys276, **Asp292**, Glu278, Thr291, Phe438, Val164, Met281, Phe161	-
Corosalic acid	-7.5	-	-	**Phe161**, Thr160, Gly159, **Asp292**, **Lys179**, Gly157, Leu156, Phe438, **Glu234,** Thr291, Asn279, Glu278, Lys276, Thr312, Met281, Val164	-
Metformin	-4.4	Glu228	2.37	Tyr229, Ala177, Met227, Lys179, Val164, Thr291, Met281, Thr211, **Ala230**	-

Keterangan: Tulisan tebal menyatakan bahwa nilai memenuhi standar parameter sisi aktif asam amino pada AKT1.

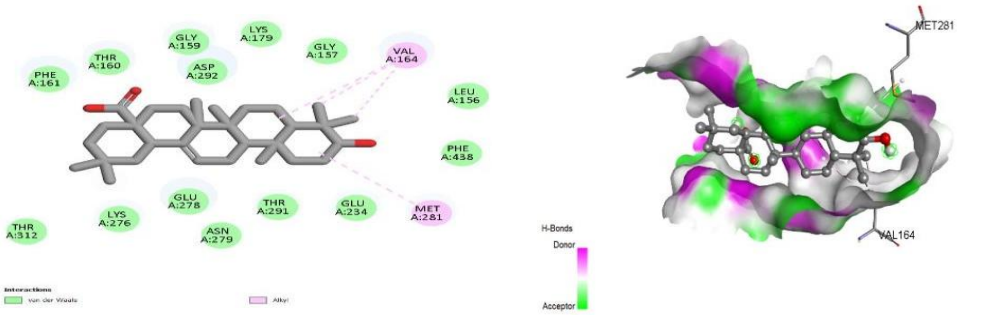
Native Ligand-AKT1



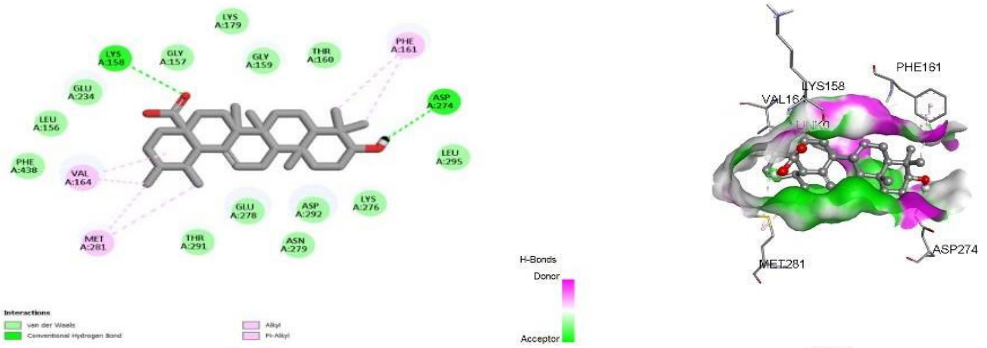
Genistein-AKT1



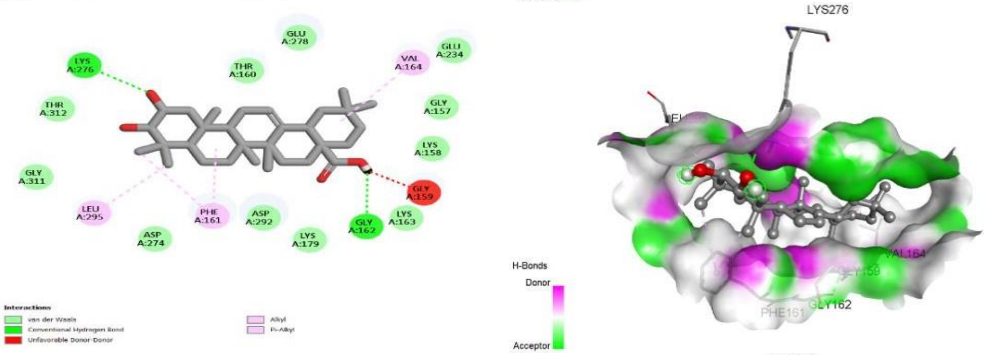
Oleanolic acid-AKT1



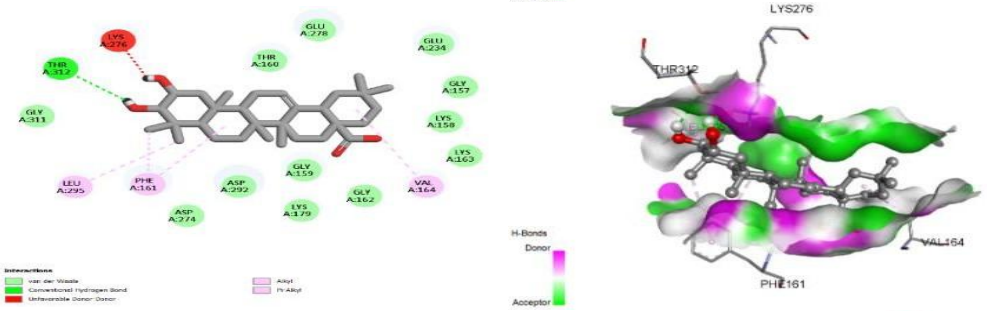
Ursolic acid-AKT1



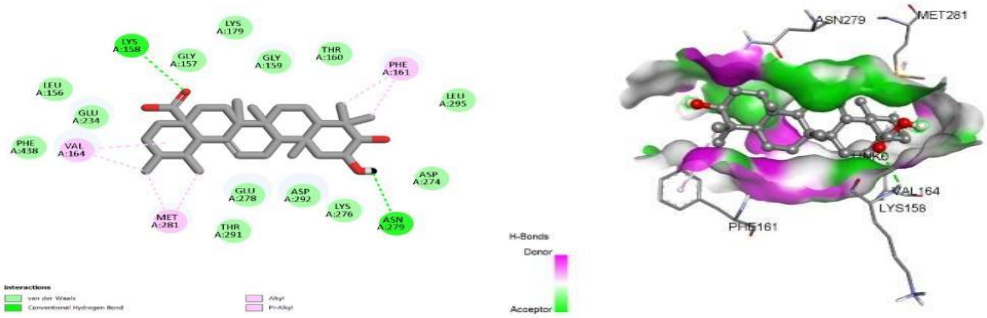
Maslinic acid-AKT1



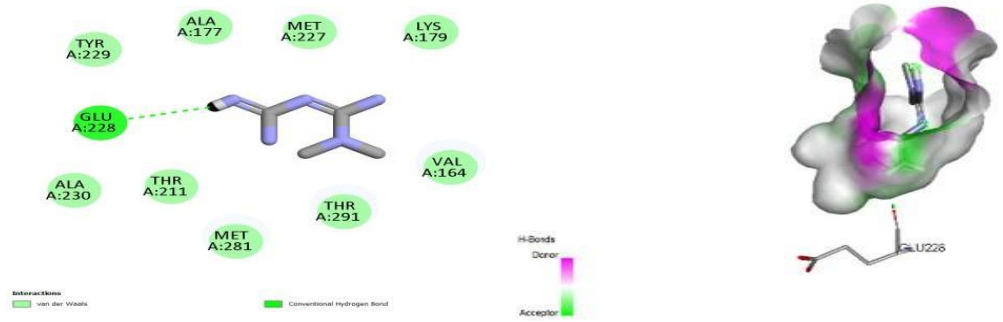
β-sitosterol-AKT1



Corosolic acid-AKT1



Metformin - AKT1



Gambar 6. Visualisasi 2D dan 3D interaksi ligan senyawa uji dengan protein AKT1

Selanjutnya, pada EGFR, sisi aktif ditentukan berdasarkan residu asam amino penting, yaitu Leu764, Ala719, Glu738, Thr766, Met742, Leu768, Thr830, Cys751, Met769, Lys721, Val702, Leu694, Asp831, dan Cys773 (Tabel 10 dan Gambar 7). Hasil visualisasi menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif daun pirdot mampu berinteraksi dengan reseptor EGFR melalui ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, maupun interaksi elektrostatik. Seluruh senyawa mampu membentuk ikatan hidrogen pada sisi aktif protein, sedangkan β-sitosterol hanya menunjukkan interaksi hidrofobik tanpa membentuk ikatan hidrogen. Selain itu, seluruh senyawa uji juga menunjukkan interaksi hidrofobik dengan berbagai residu penting pada sisi aktif EGFR. Corosolic acid (-9,9 kkal/mol) membentuk ikatan hidrogen dengan residu Cys773 pada jarak 2,95 Å serta interaksi hidrofobik dengan Ala719, Val702, Leu694, Thr766, Thr830, dan Asp831. Ursolic acid (-9,8 kkal/mol) membentuk ikatan hidrogen dengan Thr766 (3,07 Å) dan interaksi hidrofobik dengan Lys721, Val702, Leu764, Met742, Cys773, Asp831, Thr830, dan Glu738. Oleanolic acid (-9,4 kkal/mol) menunjukkan ikatan hidrogen dengan Thr766 (2,50 Å) serta interaksi hidrofobik dengan Leu764, Met742, Ala719, Lys721, Val702, Cys773, Asp831, dan Thr830. Maslinic acid (-9,1 kkal/mol) membentuk ikatan hidrogen dengan Thr766 (3,03 Å) dan Leu764 (2,88 Å), serta interaksi hidrofobik dengan Val702, Met742, Leu694, Cys773, Ala719, Glu738, Thr830, dan Asp831. β-sitosterol (-8,9 kkal/mol) tidak membentuk ikatan hidrogen, namun menunjukkan interaksi hidrofobik dengan Val702, Leu694, Cys773, Lys721, Met769, Leu768, Asp831, Glu738, Thr830, Ala719, dan Met742. Sementara itu, genistein (-8,4 kkal/mol) membentuk ikatan hidrogen dengan Thr766 (2,84 Å) dan Met742 (2,54 Å), interaksi hidrofobik dengan Leu694, Ala719, Val702, Leu768, Leu764, Asp831, dan Thr830, serta interaksi elektrostatik dengan Lys721. Sebagai pembanding, native ligand (-7,3 kkal/mol) membentuk ikatan hidrogen dengan Lys721 (2,19 Å), interaksi hidrofobik dengan Thr830, Leu768, Ala719, Met769, Leu694, Cys773, dan Val702, serta interaksi elektrostatik dengan Asp831. Orlistat (-6,0 kkal/mol) juga membentuk ikatan hidrogen dengan Lys721 (3,26 Å), interaksi hidrofobik dengan Met769, Ala719, dan Val702, serta interaksi elektrostatik dengan Asp831.

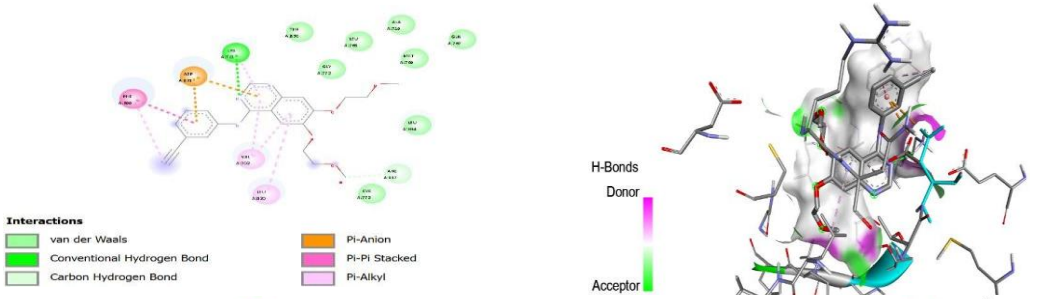
Tabel 10. Visualisasi hasil molecular docking pada protein EGFR

Senyawa	Nilai ΔG (kkaL/mol)	Ikatan Hidrogen		Interaksi Hidrofobik	Interaksi Elektrostatik
		Asam Amino	Jarak (Å)		
Native ligand	-7.3	**Lys721**, Arg817	2.19	**Thr830**, **Leu768**, Gly772, **Ala719**, **Met 769**, Gln767, **Leu694**, **Cys773**, Leu82 0, **Val702**	**Asp831**
Genistein	-8.4	**Thr766** **Met742** Gly772	2.84 2.54	**Leu694**, Leu820, **Ala719**, **Val702**, **Leu768**, Gln767, Leu753, **Leu764**, **Asp831**, **Thr830**	**Lys721**
Oleanolic acid	-9.4	Arg817 **Thr766**	1.91 2.50	**Leu764**, **Met742**, **Ala719**, **Lys721**, Phe699, **Val702**, Asn818, **Cys773**, **Asp831**, **Thr830**, Leu820, Glu783,	-

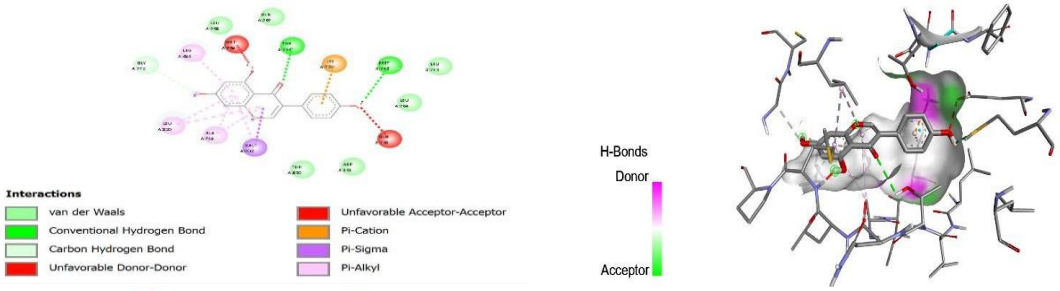
				Leu753, Ile769,Gly697,Gly 695	
Ursolic acid	-9.8	Arg817 **Thr766**	2.32 3.07	Ala719, **Lys721**, **Val702**, Phe699, **Leu764, Met742**, Ile769, Gly695, Gly697, **Cys773**, Asn818, Leu820, **Asp831**, **Thr830**, **Glu738**	-
Maslinic acid	-9.1	**Thr766** **Leu764** Leu820	3.03 2.88	**Val702**, Phe699, **Met742**, **Leu694**, Gly695, Gly697, Leu820, **Cys773**, Arg817, **Ala719**, Ile720, Ile765, Leu753, **Glu738, Thr830, Asp831**	-
β-sitosterol	-8.9	-		Leu820, **Val702, Leu694, Cys773, Lys721, Met769**, Gly772, **Leu768**, Pro770, **Asp831**, **Glu738**, **Thr830**, **Ala719**, Thr766, **Met742**	-
Corosalic acid	-9.9	**Cys773** Asn818	2.95 3.13	Phe699, Leu820, **Ala719, Val702, Leu694**, Gly772, **Thr766**, **Thr830**, **Asp831**, Asp813	-
Orlistat	-6.0	Arg817 **Lys721**	3.31 3.27	Phe699, **Met769**, Leu820, **Ala719**,**Val 702**	Asp813 **Asp831**

Keterangan: Tulisan tebal menyatakan bahwa nilai memenuhi standar parameter sisi aktif asam amino pada EGFR.

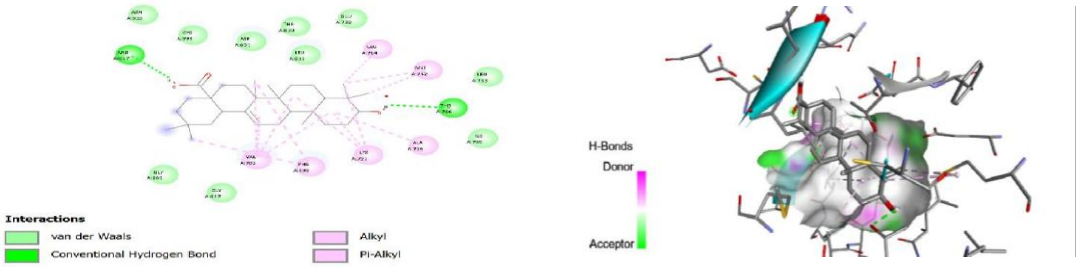
Native Ligand-EGFR

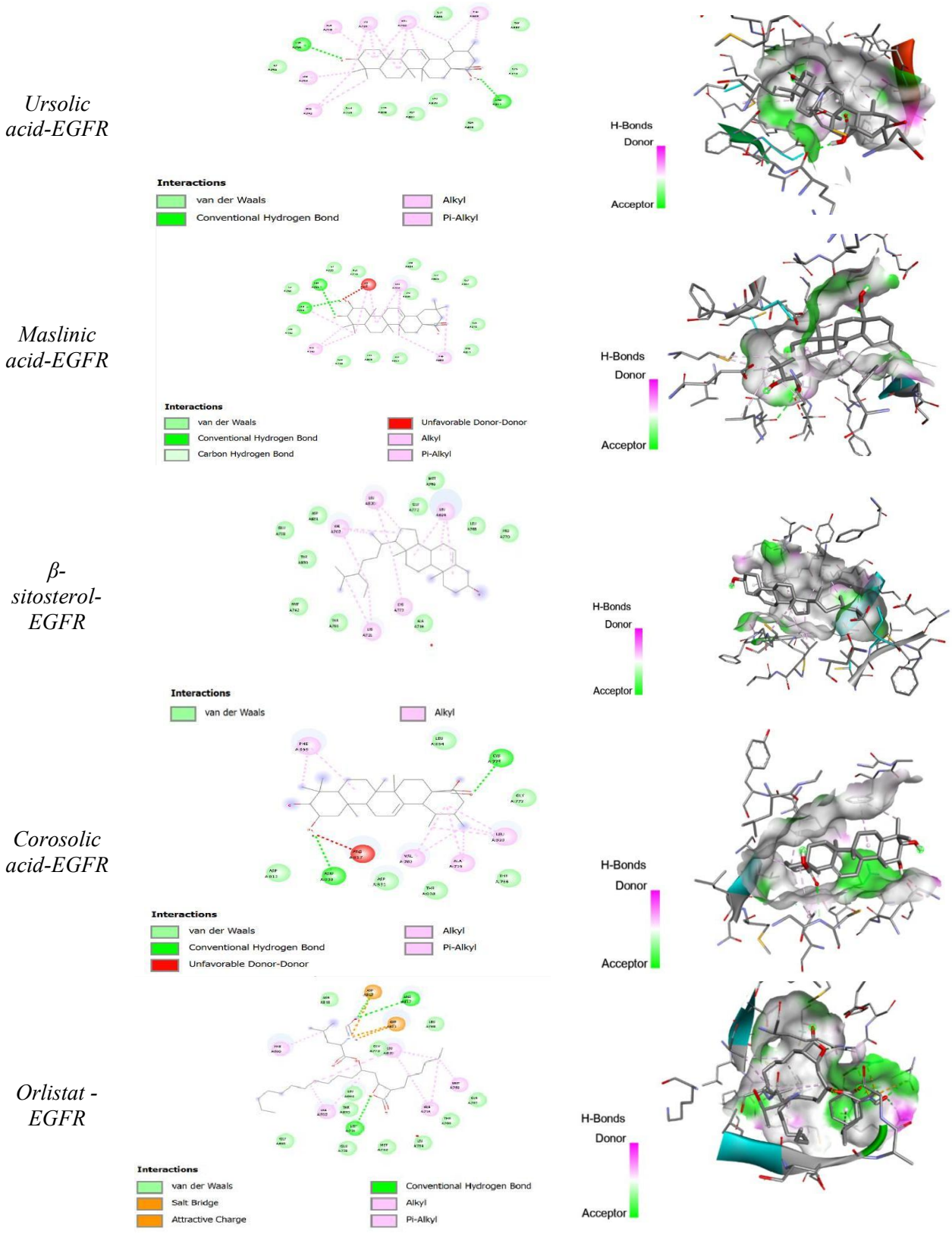


Genistein-EGFR



Oleanolic acid-EGFR





Gambar 7. Visualisasi 2D dan 3D interaksi ligan senyawa uji dengan protein EGFR

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian in silico ini, senyawa aktif daun pirdot, yaitu corosolic acid, genistein, ursolic acid, oleanolic acid, maslinic acid, dan β-sitosterol, memiliki potensi sebagai kandidat terapi alami terhadap diabetes dan obesitas. Senyawa-senyawa tersebut menunjukkan aktivitas biologis yang baik, memenuhi parameter drug-likeness dan ADMET, serta memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah. Analisis network pharmacology, PPI, dan KEGG menunjukkan bahwa senyawa aktif daun pirdot bekerja secara multitarget melalui berbagai jalur biologis yang berperan dalam patogenesis diabetes dan obesitas, dengan AKT1 dan EGFR sebagai protein target utama. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa genistein memiliki afinitas terbaik terhadap protein AKT1, sedangkan corosolic acid menunjukkan afinitas terbaik terhadap protein EGFR. Oleh karena itu, senyawa aktif daun pirdot berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat berbahan alam untuk terapi multitarget pada diabetes dan obesitas, meskipun masih diperlukan validasi lebih lanjut melalui pengujian in vitro dan in vivo.

Referensi

Aruwa, C.E., & Sabiu, S. (2023). Adipose tissue inflammation linked to obesity: A review of current understanding, therapies and relevance of phyto-therapeutics. *Heliyon*, *10*(1), e23114. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23114

Azam, M., Sakinah, L.F., Kartasurya, M.I., Fibriana, A.I., Minuljo, T.T., Aljunid, S.M. (2023). Prevalence and determinants of obesity among individuals with diabetes in Indonesia. *F1000Res*, 11, 1063. https://doi.org/10.12688/f1000research.125549.4

BPOM RI. (2022). Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, Nomor, 10.

Cao, S., Pan, Y., Tang, J., Terker, A.S., Ornelas, J.P.A., Jin, G.N., Wang, Y., Niu, A., Fan, X., Wang, S., Harris, R.C., Zhang, M,Z. (2022). EGFR-mediated activation of adipose tissue macrophages promotes obesity and insulin resistance. *Nature communications, 13*(1), 4684. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32348-3

Chen, J., Zhang, K., Yu, X. (2025). Flavonoids in Metabolic Disease: A Narrative Review of Mechanisms and Therapeutic Potential. *Phytother Res*, *39*(11), 5365-5377. https://doi.org/10.1002/ptr.70107

Chen, Y.H., Ta, A.P., Chen, Y., Lee, H.C., Fan, W., Chen, P.L., Jordan, M.C., Roos, K.P., MacGregor, G.R., Yang, Q., Edwards, R.A., Li, J., Wang, P.H. (2023). Dual roles of myocardial mitochondrial AKT on diabetic cardiomyopathy and whole body metabolism. *Cardiovascular diabetology*, *22*(1), 294. https://doi.org/10.1186/s12933-023-02020-1

Fatima, M., Dar, M.A., Dhanavade, M.J., Abbas, S.Z., Bukhari, M.N., Arsalan, A., Liao, Y., Wan, J., Bukhari, S.S.J., Ouyang, Z. (2024). Biosynthesis and Pharmacological Activities of the Bioactive Compounds of White Mulberry (Morus alba): Current Paradigms and Future Challenges. *Biology, 13*(7), 506. https://doi.org/10.3390/biology13070506

Ferenczy, G.G., & Kellermayer, M. (2022). Contribution of hydrophobic interactions to protein mechanical stability. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *20*, 1946-1956. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.025

Fu, C., & Chen, Q. (2025). The future of pharmaceuticals: Artificial intelligence in drug discovery and development. *Journal of pharmaceutical analysis*, *15*(8), 101248. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101248

Haslinda, H., & Pane, Y.S. (2024). Effect of Pirdot Leaf Extract (Saurauia Vulcani Korth) on SGPT and

SGOT Value in Wistar Strain Rats Induced by Salmonella Typhimurium. *Med Arch, 78*(1), 9-11. https://doi.org/10.5455/medarh.2024.78.9-11

Huanbutta, K., Burapapadh, K,, Kraisit, P., Sriamornsak, P., Ganokratanaa, T., Suwanpitak, K., Sangnim, T. (2024). Artificial intelligence-driven pharmaceutical industry: A paradigm shift in drug discovery, formulation development, manufacturing, quality control, and post-market surveillance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 203*, 106938. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106938

Husna, F., Hasibuan, P.A.Z., Sitorus, P., Satria, D., Waruwu, S.B., Damayanti, E,. Hashim, N.B. (2025). Revealing the Anti-Breast Cancer Potential of Essential Oil from Jungga Orange Peel (Citrus jambhiri): Network Pharmacology and In Vitro *Studies. Trends in Sciences, 23*(2), 11289. https://doi.org/10.48048/tis.2026.11289

Izundegui, D.G., & Nayor, M. (2022). Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes: Insights into Risk Prediction and Mechanisms. *Curr Diab Rep*, *22*(2), 65–76. https://doi.org/10.1007/s11892-022-01449-0

Lillich, F.F., Imig, J.D., Proschak, E. (2021). Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol, 11*, 554961. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554961

Lubis, M.F., Hasibuan, P.A.Z., Syahputra, H., Surbakti, C., Astyka, R. (2022). Saurauia vulcani (Korth.) as herbal medicine potential from North Sumatera, Indonesia: A literature review. *Heliyon*, *8*(4). https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09249

Mahiswari, K.W.I., Wibowo, A., Suputra, P.A., Mahendra, G.Y., Dewi, K.F.R. (2025). Hubungan Obesitas Dengan Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Literatur Tentang Mekanisme Patofisiologi dan Implikasi Klinis. *JKM: Jurnal Kesehatan Mahardika*, *12*(2), 283-291. https://doi.org/10.54867/jkm.v12i2.282

Martemucci, G., Khalil, M., Di Luca, A., Abdallah, H., D'Alessandro, A.G. (2024). Comprehensive Strategies for Metabolic Syndrome: How Nutrition, Dietary Polyphenols, Physical Activity, and Lifestyle Modifications Address Diabesity, Cardiovascular Diseases, and Neurodegenerative Conditions. *Metabolites, 14*(6), 327. https://doi.org/10.3390/metabo14060327

Morze, J., Wittenbecher, C., Schwingshackl, L., Rynkiewicz, A., Hu, F.B., Guasch-Ferré, M. (2022). Metabolomics and Type 2 Diabetes Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care, 45*(4), 1013-1024. https://doi.org/10.2337/dc21-1705

Octora, D.D., Silalahi, J., Satria, D. (2023). The Lipid Profile and Aorta Histopathology on Hyperlipidemic Rat by Saurauia vulcani Korth. Leaves Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *6*(1), 31-36. https://doi.org/10.32734/idjpcr.v6i1.6521

Pasaribu, G., Budianto, E., Cahyana, H., Saepudin, E. (2020). A Review on Genus Saurauia: Chemical Compounds and their Biological Activity. *Pharmacognosy Journal, 12*(3), 657-666. https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.97

Patil, V.M., Gupta, S.P., Masand, N., Balasubramanian, K. (2024). Experimental and computational models to understand protein-ligand, metal-ligand and metal-DNA interactions pertinent to targeted cancer and other therapies. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports, 10*, 100133. https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100133

Rabeaa, M.M., & Khalaf, M.I. (2024). Modification and Characterization of Some New Levofloxacin Heterocyclic Derivatives as COX-2 Enzyme Inhibitors and Evaluate Their Efficacy Pharmacokinetics by Molecular Docking and the Swiss ADME Studies. *Baghdad Science Journal, 21*(4), 1255. https://doi.org/10.21123/bsj.2023.8295

Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne),*

21(14), 1161521. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521

Rosidah, Widjaja, S.S., Pertiwi, D., Yuandani, Simanjuntak, N.J.P., Satria, D. (2021). Phytochemıcal constıtuent and subchronıc toxıcıty evaluatıon of ethanol extract of Saurauia vulcani Korth Lour. leaves ın wıstar rats. *RASĀYAN Journal of Chemistry 2021, 14*, 1441-6. https://doi.org/10.31788/RJC.2021.1436135.

Satria, D., Hasibuan, P.A., Masfria, M., Waruwu, S.B., Yeun-Mun, C., Hermanto, F.E., Widodo, N. (2026). In silico approach and in vitro study of fangchinoline-induced apoptosis and reactive oxygen species production in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia, 30*(1), 56-67. https://doi.org/10.5114/wo.2026.159783

Satria, D., Nazliniwaty, Hanafiah, O.A., Pertiwi, D., Waruwu, S.B., Kaban, V.E. (2025). ADMET properties, antioxidant activity and determination of Artocarpin level in hydroalcohol extract of Artocarpus lakoocha Buch. Ham leaves. *Research Journal of Pharmacy and Technology, 18*(7), 3073-9. https://doi.org/10.52711/0974-360X.2025.00440

Satria, D., Octora, D.D., Muhammad, M., Silalahi, J., Waruwu, S.B. (2024). In vivo Analysis of Saurauia vulcani Korth. Leaves Extract as Antihypercholesterolemic. *Research Journal of Pharmacy and Technology, 17*(5), 2051-2055. https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00325

Satria, D., Waruwu, S.B., Sholikhah, E.N., Mustofa, M., Satriyo, P.B., Wahyuningsih, T.D., Wiraswati, H.L., Damayanti, E. (2024). In silico study of anticancer activity of pyrazoline C and M as potential selective of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor using molecular docking and MD simulations. *International Journal of Applied Pharmaceutics, 16*(4), 1-5. https://dx.doi.org/10.22159/ijap.2024.v16s4.01

Satria, D., Waruwu, S.B., Sholikhah, E.N., Satriyo, P.B., Wahyuningsih, T.D., Wiraswati, H.L., Damayanti, E. (2024). In-silico analysis of N-phenyl pyrazoline derivates as potential of human epidermal growth receptor-2 (HER-2) inhibitor using molecular docking and MD simulations. *Rasayan Journal of Chemistry, 17*(2). http://doi.org/10.31788/RJC.2024.1728795

Satria, D., Waruwu, S.B., Sholikhah, E.N., Mustofa, M., Satriyo, P.B., Wahyuningsih, T.D., Wiraswati, H.L., Damayanti, E. (2026). In Silico Study of N-Pyrazoline Derivate Compounds as Anticancer Through Inhibition of PI3K and PR Expression. *Baghdad Science Journal, 23*(2). https://doi.org/10.21123/2411-7986.5201

Shalini, A., Shinde, Manasi, J. (2024). Mhetar, Avantika G. Parit, Akash R. Thombre. In-silico Investigation and ADMET Prediction of Potential Antifungal Phytochemicals against Lanosterol 14-Alpha Demethylase Inhibitors. *Asian Journal of Pharmaceutical Research, 14*(1), 33-8. https://doi.org/10.52711/2231-5691.2024.00005

Shanak, S., Bassalat, N., Barghash, A., Kadan, S., Ardah, M., Zaid, H. (2022). Drug Discovery of Plausible Lead Natural Compounds That Target the Insulin Signaling Pathway: Bioinformatics Approaches. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2832889*, 42. https://doi.org/10.1155/2022/2832889

Simanjuntak, N.J.P., Rosidah, Yuandani. (2024). Evaluation of Acute Toxicity of Ethanol Extract of Pirdot Leaf (Saurauia vulcani Korth.) in Rats. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *3*, 13-8. https://doi.org/10.32734/idjpcr.v3i2.4303.

Surbakti, C., Sitorus, P., Rosidah, Satria, D. (2019). Effect of Saurauia vulcani Korth. Leaves on Superoxide Dismutase, HbA1c Levels and Insulin Expression in Hyperglycemic Rats. *Open access Macedonian journal of medical sciences, 7*(22), 3741–3744. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.494

Syahfitri, A., Satria, D., Hasibuan, P.A.Z., Keliat, J.M., Waruwu, S.B., Yeun-Mun, C. (2026). Docking-

Based Virtual Screening of Bisbenzylisoquinoline Derivatives from Stephania Genus Against Hepatocellular Carcinoma. *Baghdad Science Journal, 23*(4). https://doi.org/10.21123/2411-7986.5277

Tang, W., Liu, H., Li, X., Deng, S., Gao, C. (2026). Influence and treatment of insulin receptor substrate/PI3K/Akt mediated insulin resistance in diabetes mellitus (Review). *Molecular Medicine Reports, 33*(2), 63. https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13773

Terkimbi, S.D., Mujinya, R., Kayanja, K.L., Sunday, B.Y., Dangana, R.S., Paul-Chima, U.O., Nicholas, B., Maduabuchi, E.C., Aja, P.M., Kibirige, J. (2025). Integrative Network Pharmacology and Molecular Docking Approaches in Herbal Medicine Research. A Systematic Review of Applications, Advances, and Translational Potential. *F1000Research, 14*, 1384. https://doi.org/10.12688/f1000research.173985.1

Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, S., Ronoatmodjo, S., Rahajeng, E., Pane, M., Kusuma, D. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Sci Rep, 14*, 5424. https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2

Waruwu, S.B., Harahap, U., Yuandani, Y., Purnomo, H., Satria, D. (2022). Anti-inflammatory activity and toxicity evaluation of 1,3-bis(p-hydroxyphenyl) urea. *F1000Research,* 11, 418. https://doi.org/10.12688/ f1000research.77443.2

Wu, F., & Liang, P. (2022). Application of Metabolomics in Various Types of Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes, 15*, 2051-2059. https://doi.org/10.2147/DMSO.S370158

Yemima, Y., Hasibuan, P.A.Z., Salim, E., Satria ,D, Waruwu, S.B., Damayanti, E., Anwar, M. (2026). Phytochemical profiling and anti-inflammatory activity of Citrus hystrix DC. Peel essential oil. *J Appl Pharm Sci, 16*(04), 186-199. http://doi.org/10.7324/JAPS.2026.278225

Zhang, S., Gan, L., Cao, F., Wang, G., Gong, P., Ma, C., Ren, L., Lin, Y,, Lin, X. (2022). The barrier and interface mechanisms of the brain barrier, and brain drug delivery. *Brain Res Bull, 190*, 69-83. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.09.017

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(23), 12808. https://doi.org/10.3390/ijms222312808

Zhu, Y., & Hu, X. (2022). Molecular Recognition of FDA-Approved Small Molecule Protein Kinase Drugs in Protein Kinases. *Molecules*, *27*(20), 7124. https://doi.org/10.3390/molecules27207124