

Molecular Docking Senyawa Sinamaldehyda Kayu Manis Sebagai Penghambat Enzim DPP IV Untuk Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Molecular Docking Cinnamaldehyde from Cinnamon as DPP IV Inhibitor for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Fasya Ammatul Hawa^{1*}, Ruswanto Ruswanto

¹Program Studi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Cilolohan, Tasikmalaya, Indonesia.

*Corresponding author email: drfasya19@gmail.com

Received 15-12-2021

Accepted 15-12-2021

Available online 15-12-2021

ABSTRAK

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 di Indonesia pada tahun 2018 meningkat menjadi 10,9%. *International Diabetes Federation* (IDF) menegaskan bahwa Indonesia berada di peringkat 6 dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus mencapai 10,3 juta jiwa. Pengobatan diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan pendekatan inhibitor DPP IV yang dapat menghambat GLP-1 yang dibutuhkan untuk respon sekresi insulin. Salah satu obat golongan inhibitor DPP IV adalah sitagliptin. Namun, bila dikonsumsi dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan toksisitas yang serius. Maka dari itu, untuk menanggulangi hal tersebut dapat dilakukan studi terhadap potensi senyawa metabolit sekunder dalam tanaman sebagai inhibitor DPP IV. Sinamaldehyda merupakan senyawa metabolit sekunder dari kayu manis yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensial sinamaldehyd sebagai inhibitor DPP IV dengan metode studi *in silico* yaitu *molecular docking*. Hasil menunjukkan bahwa sinamaldehyda tidak lebih efektif daripada sitagliptin sebagai inhibitor DPP IV, namun sinamaldehyda memenuhi kriteria *lipinski's rule of five* tanpa pengecualian. Studi ADMET juga dilakukan dalam penelitian ini dengan hasil sinamaldehyda dapat terabsorpsi secara baik, dan terdistribusi secara baik pada CNS, dimetabolisme oleh enzim CYP1A2 substrat, dan diekresikan melalui ginjal dengan total klirens 0,217 ml/min/kg, tidak menyebabkan hepatotoksik namun menyebabkan sensitasi pada kulit.

Kata kunci: Sinamaldehyda, Inhibitor DPP IV, Penambatan Molekul, *Lipinski's rule of five*, ADMET.

ABSTRACT

The prevalence of type 2 diabetes mellitus in Indonesia in 2018 increased to 10.9%. The International Diabetes Federation (IDF) asserts that Indonesia is ranked 6th in the world with 10.3 million people with diabetes mellitus. Treatment of diabetes mellitus type 2 can be done with a DPP IV inhibitor approach that can inhibit GLP-1 which is needed for the insulin secretory response. One of the DPP IV inhibitors is sitagliptin. However, when

taken for a long period it can cause serious toxicity. Therefore, to overcome this, a study of the potential of secondary metabolites in plants as inhibitors of DPP IV can be carried out. Cinnamaldehyde is a secondary metabolite compound from cinnamon which is known to have antidiabetic activity. This study aims to determine the potential of cinnamaldehyde as a DPP IV inhibitor with the in silico study method, namely molecular docking. The results showed that cinnamaldehyde was not more effective than sitagliptin as a DPP IV inhibitor, but cinnamaldehyde met Lipinski's rule of five criteria without exception. ADMET studies were also carried out in this study with the results that cinnamaldehyde was well absorbed, and well distributed in the CNS, metabolized by the substrate CYP1A2 enzyme, and excreted through the kidneys with a total clearance of 0.217 ml/min/kg, not causing hepatotoxicity. but causes skin sensitization.

Keywords: *Cinnamaldehyde, DPP IV Inhibitor, Molecular Docking, Lipinski's rule of five, ADMET.*

Pendahuluan

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu kelainan metabolisme kronik yang disebabkan oleh resistensi insulin atau defisiensi produksi insulin oleh sel beta pankreas yang menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar gula dalam darah tinggi (NICE, 2020).

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 di Indonesia pada tahun 2018 meningkat menjadi 10,9%. *International Diabetes Federation* (IDF) menegaskan bahwa Indonesia berada di peringkat 6 dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus mencapai 10,3 juta jiwa. Selain itu, IDF juga memprediksi bahwa pada tahun 2045 mendatang penderita diabetes melitus di Indonesia akan mencapai angka 16,7 juta dari angka 10,3 juta pada tahun 2017 (PERKENI, 2019).

Pengobatan diabetes melitus ini tergantung dengan nilai glukosa pasien. Pendekatan pengobatan dapat menggunakan sistem incretin (Rohmah, 2018) dimana incretin merupakan hormon peptida usus yang disekresikan setelah asupan nutrisi tercukupi dan merangsang sekresi insulin bersama dengan hiperglikemia. Terdapat 2 jenis hormon incretin yaitu *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide* (GIP) dan *Glukagon Like Peptide-1* (GLP-1), kedua hormon ini bertanggung jawab pada respon sekresi insulin. Efek ini akan berkurang atau bahkan hilang pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Nauck MD & Meier MD, 2018). Namun, incretin dapat diinaktivasi secara cepat oleh

enzim *dipeptidyl peptidase IV* (DPP IV) (Wu, 2007). Untuk mengatasi hal tersebut, maka dibuatlah rancangan obat sebagai penghambat enzim DPP IV untuk meningkatkan konsentrasi GLP-1 (Aroda, et al., 2012).

Inhibitor DPP IV disarankan menjadi *first line* untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 yang dikombinasikan dengan metformin. Sitagliptin merupakan salah satu inhibitor DPP IV yang telah disetujui oleh FDA (*Food Durg Administration*) sebagai terapi diabetes melitus tipe 2 (Ahren, 2007).

Beberapa studi melaporkan bahwa inhibitor DPP IV memiliki keuntungan untuk menangani diabetes melitus. Namun, apabila obat-obat inhibitor DPP IV ini dikonsumsi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping yang tidak dapat diterima, seperti pankreatitis, angioderma, kanker pankreas, kanker tiroid, gangguan infeksi, dan nyeri sendi yang parah. Maka dari itu, untuk mengatasi hal tersebut dilakukan penelitian terhadap senyawa metabolit sekunder dalam tanaman yang dapat berpotensi sebagai DPP IV inhibitor (Suman, et al., 2016).

Sinamaldehida merupakan senyawa metabolit sekunder yang berasal dari kulit kayu manis (*Cinnamomum zeylanicum*). Ekstrak kayu manis merupakan *vital oils* yang mengandung senyawa aktif seperti *cinnamon aldehyde* (sinamaldehida), *cinnamic alcohol*, *cinnamic acid*, dan *cinnamate*. Senyawa-senyawa tersebut memiliki khasiat sebagai antioksidan,

antiinflamasi, antibakteri, dan digunakan untuk pengobatan diabetes dan penyakit kardiovaskular. Selain itu, dalam pengobatan tradisional kayu manis telah digunakan untuk mengatasi penyakit pernafasan dan pencernaan (Blaszczyk, et al., 2021). Sinamaldehyda telah dilaporkan menunjukkan efek penurunan glukolipid pada hewan diabetes dengan meningkatkan serapan glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin di adiposa dan jaringan otot (Zhu, et al., 2017).

Molecular docking atau penambatan molekul merupakan salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan karena memiliki keuntungan yaitu metodenya yang mudah dan cepat (Hanif, Lukis, & Fadlan, 2021). Tujuan metode ini adalah untuk menemukan konformasi energi ligan rendah di sisi pengikatan protein dengan nilai minimum yang sesuai (Purnomo, 2013). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa sinamaldehyda sebagai antidiabetes yaitu sebagai inhibitor enzim DPP IV secara *in silico*.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras (*hardware*) dan perangkat lunak (*software*) komputer. Perangkat keras berupa komputer *netbook* dengan spesifikasi windows 10 *processor* Intel(R) Celeron(R) N4020 CPU @ 1.10GHz 1.10 GHz, memori (RAM) 4,00 GB, tipe sistem 64-bit *operating system*, *x64-based*

processor, dan perangkat lunak yang digunakan adalah Autodock 4.2.6, Molegro Molecular Viewer, PDB (Protein Data Bank), Discovery Studio 2020 Client, MarvinSketch, PubChem dan pkCSM.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor inhibitor hidrolase (struktur DPP IV yang berikatan dengan Analog Vildagliptin) dengan kode PDB: 6B10, ligan utama adalah sinamaldehyda dengan kontrol sitagliptin.

Preparasi ligan dan reseptor

Reseptor didapatkan dari protein data bank (PDB) dengan *native ligand* sitagliptin. Reseptor dan *native ligand* dipisahkan dengan menggunakan aplikasi molegro molecular viewer dan Autodock 4.2.6

Preparasi senyawa

Struktur kimia sinamaldehyda didapatkan dari PubChem dengan kode 637511 dan digambar ulang dengan menggunakan MarvinSketch untuk dibuat dalam pH 7,4 dan diprotonasi (Susanti, 2019).

Validasi metode docking

Metode *docking* divalidasi menggunakan aplikasi molegro molecular viewer dan Autodock 4.2.6 dengan cara menambatkan kembali protein dengan *native ligand*. Validasi metode docking diterima apabila nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) $\leq 2\text{\AA}$ (Ruswanto, et al., 2021) (Ruswanto, 2015; Ruswanto et. al., 2018; Ruswanto et. al., 2022; Ruswanto et. at, 20210).

Molecular docking

Molecular docking dilakukan dengan menggunakan aplikasi Autodock 4.2.6 dengan cara menambatkan molekul reseptor hasil validasi dengan senyawa sinamaldehida. Lalu diamati energi dan *binding affinity* yang dihasilkan dari penambatan tersebut.

Lipinski's rule of five (Drug Scan)

Perlu dilakukan analisis terlebih dahulu terhadap kandidat obat apabila aktivitas farmakologis dan biologis tertentu yang terdapat pada obat dapat aktif secara oral pada manusia dengan menggunakan perangkat lunak MarvinSketch. Analisis tersebut diatur oleh aturan *Lipinski's rule of five*, diantaranya adalah berat molekul < 500 g/mol, lipofilisitas (log P) < 5, ikatan hidrogen akseptor < 10, ikatan hidrogen donor < 5, dan molar refraktori antara 10 dan 130 (Ruswanto, et.al., 2020). Analisis menggunakan web SwissADME dan web SCFBio yang dapat diakses melalui <http://www.scfbio-iitd.res.in/>.

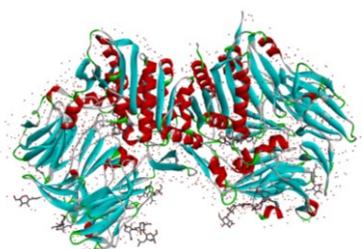
Analisis Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET)

Analisis ADMET dilakukan untuk mengetahui potensial absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dari senyawa uji yang digunakan sebagai ligan. Perangkat lunak yang digunakan adalah pkCSM yang dapat diakses dalam web <http://biosig.unimelb.edu.au/>.

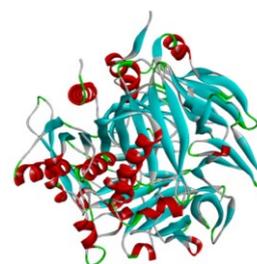
Hasil dan Pembahasan

Reseptor dan native ligand yang dipreparasi menggunakan perangkat lunak molegro molecular viewer dengan

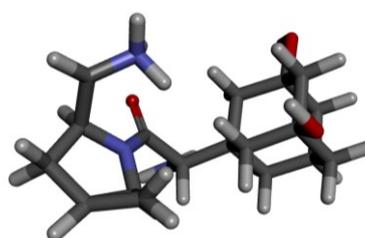
menambahkan hidrogen. Pemisahan protein dengan *native ligand* ini bertujuan untuk menyediakan ruang untuk senyawa sinamaldehida yang akan berikatan dengan protein target (Susanti et.al., 2019). Hasil preparasi dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 1. Reseptor 6B10



Gambar 2. Protein yang sudah ditambahkan hidrogen

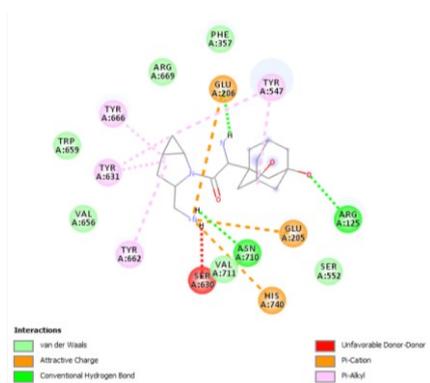


Gambar 3. Native ligan yang sudah ditambahkan hidrogen

Reseptor dan *native ligand* yang telah dipreparasi kemudian dilakukan *molecular docking* menggunakan perangkat lunak Autodock 4.2.6. Hasil *docking* menunjukkan nilai RMSD 1,92 dengan nilai *binding energy* -4,73. Nilai

RMSD $\leq 2\text{\AA}$ maka metode yang digunakan dalam proses docking adalah valid dan dapat digunakan untuk penambatan molekul antar senyawa dan reseptor (Ruswanto, 2021).

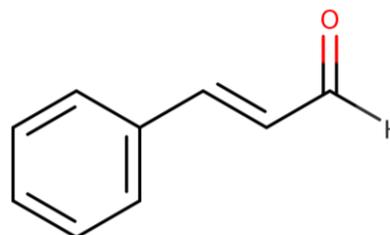
Interaksi antara reseptor dengan *native ligand* membentuk ikatan van der Waals dengan protein Phe 357, Arg 669, Trp 659, Val 656, Val, 711, dan Ser 552; membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan Arg 125 dan Asn 710; membentuk *attractive charge* dengan Glu 206, Glu 205, dan His 740; membentuk ikatan *unfavorable donor-donor* dengan Ser 630; dan membentuk ikatan pi-alkil dengan Tyr 547, Tyr 66, Tyr 631, dan Tyr 662. Hasil interaksi dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 4. Interaksi 2D native ligand dengan reseptor

Senyawa sinamaldehida diunduh dari PubChem dengan kode 637511 dan digambar ulang dengan menggunakan MarvinSketch untuk dikondisikan pada pH 7,4 dan diprotonasi. Protonasi ini dilakukan untuk menambahkan atom hidrogen yang ditujukan untuk menambahkan muatan atom dan melihat ikatan hidrogen yang terjadi

(Pratama, et.al., 2017). Selain itu, penambahan hidrogen juga bertujuan untuk membuat suasana pH tubuh dalam proses *docking* (Susanti et.al., 2019). Hasil protonasi senyawa sinamaldehida dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5. Struktur kimia senyawa sinamaldehida

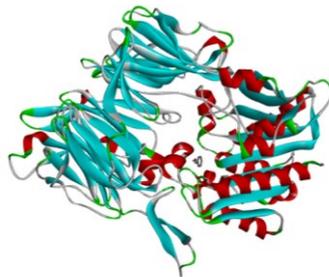
Konformasi sinamaldehida dilakukan menggunakan metode MMFF94. Hasil konformer dengan energi terkecil terdapat pada konformer 1 dengan energi 25.92 kkal/mol yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



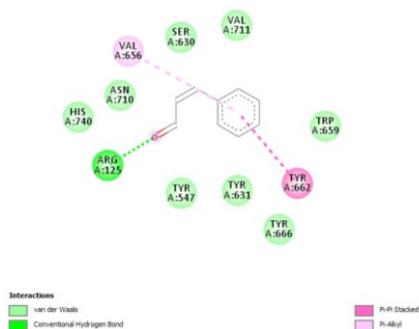
Gambar 6. Konformasi sinamaldehida

Setelah didapatkan reseptor yang telah divalidasi dan senyawa uji yang telah diprotonasi, maka dapat dilakukan *molecular docking* senyawa uji terhadap reseptor. Pada saat proses *docking*, molekul air dihilangkan terlebih dahulu pada reseptor. Hal ini dilakukan untuk mempertimbangkan apabila molekul air mengelilingi gugus-gugus senyawa dan reseptor, maka molekul tersebut akan bergabung satu sama lain sehingga akan menyebabkan penurunan

energi bebas yang menstabilkan senyawa kompleks ligan dengan reseptor dan menyebabkan peningkatan entropi. Dan penambahan hidrogen menjadi sangat penting pada proses *docking* untuk interaksi senyawa dengan reseptor (Mardianingrum, et al., 2021). *Docking* dilakukan dengan mengatur *grid box* yang sama dengan *native ligand* ketika validasi metode. *Grid box* merupakan suatu tempat untuk ligan berinteraksi dengan asam amino pada protein yang menjadi target kerjanya (Susanti et.al., 2019). Hasil *docking* senyawa sinamaldehida dengan reseptor 6B1O dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 7. Interaksi 3D kompleks reseptor 6B1O dengan ligan (sinamaldehida)



Gambar 8. Interaksi 2D kompleks reseptor 6B1O dengan ligan (sinamaldehida)

Interaksi yang terjadi antara reseptor dengan senyawa sinamaldehid dapat dilihat ada gambar 8. Sinamal-dehida dapat berinteraksi dengan re-septor 6B1O dengan membentuk ikatan hidrogen konvensional pada Arg 125; membentuk ikatan van der waals pada His 740, Asn 710, Ser 630, Val 711, Tyr 659, Tyr 666, Tyr 631, dan Tyr 547; membentuk ikatan pi pi stacked pada Tyr 662; dan membentuk ikatan pi-alkil pada Val 656.

Hasil yang diperoleh dari *molecular docking* senyawa sinamal-dehid berupa energi yang terbentuk dari konformasi ikatan antara ligan dengan reseptor atau biasa disebut sebagai energi Gibss (ΔG). Nilai tersebut me-nunjukkan kestabilan ligan-protein dan berkaitan dengan afinitas ligan terhadap protein (Susanti, et.al., 2019).

Energi ikatan yang terbentuk antara senyawa sinamaldehida dengan reseptor adalah -4,56 kkal/mol. Energi ikatan yang dihasilkan tidak lebih rendah dibandingkan dengan *native ligand* reseptor yaitu sitagliptin yang meng-hasilkan energi ikatan sebesar -4,73 kkal/mol. Afinitas senyawa pada protein target dikatakan semakin kuat apabila energi ikatan yang dihasilkan semakin rendah (Susanti, et al., 2019). Namun, sinamaldehida tidak menunjukkan energi ikatan yang semakin rendah sehingga hasilnya tidak lebih baik dari pada *native ligannya*. Hasil tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Hasil docking pada reseptor 6B1O

Senyawa	Energi ikatan (Kkal/mol)	RMSD	Jumlah ikatan
Native ligan (Sitagliptin)	-4,73	1,92 Å	Hidrogen (2)
Sinamaldehyda	-4,56	35,95 Å	Hidrogen (1)

Uji senyawa sinamaldehyda dilanjutkan dengan analisis *lipinski's rule of five* untuk mengetahui apakah senyawa obat dapat diterima secara oral sebagai kandidat obat (Ruswanto, et al., 2020). Berdasarkan hasil analisis menggunakan web <http://www.scfbio-iitd.res.in/> massa molekul senyawa adalah 312 Da, donor ikatan hidrogen adalah 5, akseptor ikatan hidrogen adalah 6, nilai log P adalah -0,053101, dan molar refraktori adalah 77,145. Semua nilai yang didapatkan dapat diterima dan masuk ke dalam kriteria lipinski's rule of five sehingga sinamaldehyda dapat dipertimbangkan sebagai kandidat obat. Begitupun dengan analisis lipinski's rule of five menggunakan SwissADME yang menunjukkan memenuhi semua kriteria lipinski's tanpa satupun pengecualian.

Senyawa uji juga dilakukan analisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) melalui web pkCSM yang dapat diakses melalui <http://biosig.unimelb.edu.au/>. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelarutan dalam air pada saat absorpsi adalah -2,125 log mol/L yang digambarkan larut dalam air dengan suhu 25°C. Kemudian hasil permeabilitas Caco-2 ketika absorpsi adalah 1.419×10^{-6} cm/s

dimana permeabilitas pada Caco-2 dikatakan tinggi apabila nilainya $> 0,90 \times 10^{-6}$ cm/s sehingga absorpsi sinamaldehyda pada Caco-2 adalah tinggi. Caco-2 merupakan layer yang terdiri dari sel adenokarsinoma kolorektal epitel manusia. Sel monolayer Caco-2 secara luas digunakan sebagai model *in vitro* mukosa usus manusia untuk memprediksi penyerapan obat yang diberikan secara oral. Hasil uji absorpsi pada usus menunjukkan nilai 97,314 % dimana interpretasi hasil penyerapan pada usus dikatakan buruk apabila $< 30\%$. Sehingga sinamaldehyd dapat dikategorikan ke dalam penyerapan yang baik di dalam usus. Usus merupakan tempat utama penyerapan obat yang dikonsumsi secara oral sehingga parameter absorpsi di usus digunakan untuk mengetahui berapa persen obat akan terabsorpsi (Pires, et al., 2021).

Hasil uji distribusi pada VDss (*the steady state volume of distribution*) senyawa sinamaldehyda adalah 0,171 L/Kg dimana nilai ini termasuk ke dalam nilai distribusi yang rendah. Distribusi yang tinggi apabila nilai distribusi VDss di atas 2,81 L/kg. VDss merupakan volume teoritis yang dibutuhkan suatu obat

untuk terdistribusi secara merata di dalam tubuh pada dosis total (Pires, et al., 2021). Sehingga parameter ini perlu untuk diketahui pada pengujian senyawa kandidat obat. Kemudian hasil uji distribusi kategori CNS (*Central Nervous System*) adalah $\log PS = -1,657$ dimana interpretasi hasil penetrasi yang baik adalah $\log PS > -2$. Uji permeabilitas CNS lebih mudah dikarenakan pengujiannya lebih langsung. CNS diperoleh dari perfusi otak secara in situ dengan senyawa yang langsung masuk ke dalam arteri karotis (Pires, et al., 2021).

Hasil metabolisme sinamal-dehida menunjukkan bahwa sinamal-dehida tidak dimetabolisme oleh substrat CYP2D6, substrat CYP3A4, CYP2C19 inhibitor, CYP2CP inhibitor, dan CYP3A4 inhibitor. Sinamal-dehida di-metabolisme oleh CYP1A2 substrat. Sedangkan untuk ekskresi menunjukkan bahwa total klirens sinamal-dehida adalah 0,217 ml/min/kg. Dan sinamal-dehida tidak menyebabkan hepatotoksik, namun menyebabkan sensitisasi pada kulit. Menyebabkan toksisitas akut pada tikus atau hewan pengerat (LD_{50}) pada 1,99 mol/kg, dan toksisitas kronis pada hewan pengerat (LD_{50}) pada 1,92 mg/kgBB/hari.

Simpulan

Sinamal-dehida tidak lebih efektif dari sitagliptin sebagai inhibitor DPP IV. Namun, sinamal-dehida memenuhi kriteria lipinski's rule of five, dapat terabsorpsi secara baik, dan terdistribusi secara baik pada CNS (*Central Nervous System*). Sinamal-dehida dimetabolisme

oleh enzim CYP1A2 substrat, dan diekresikan melalui ginjal dengan total klirens 0,217 ml/min/kg, tidak menyebabkan hepatotoksik namun menyebabkan sensitisasi pada kulit.

Pustaka

- Ahren, B., 2007. DPP-4 Inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Aroda, V. R. et al., 2012. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical Therapeutics*.
- Blaszczyk, N., Rosiak, A. & Czaolinska, J. K., 2021. The Potential Role of Cinnamon in Human Health. *Forests*, Volume 12.
- Care Excellence, N. I. f. H. a., 2020. *Type 2 diabetes in adults: Management*, s.l.: NICE Guideline.
- Hanif, A., Lukis, P. & Fadlan, A., 2021. Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy: Journal of Chemistry*.
- Mardianingrum, R. et al., 2021. Docking and molecular dynamic study of isoniazid derivatives as anti-tuberculosis drug candidate. *Chemical Data Collections*.
- Nauck MD, M. A. & Meier MD, J. J., 2018. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Wiley*.

- NICE, 2020. *Type 2 diabetes in adults: Management*, s.l.: NICE Guideline.
- PERKENI, 2019. *Pedoman dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*, s.l.: PB PERKENI.
- Pires, D. E., Blundell, T. L. & Ascher, D. B., 2021. *pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures*, s.l.: biosig.unimelb.edu.au.
- Pratama, A. A., Rifai, Y. & Marzuki, A., 2017. DOCKING MOLEKULER SENYAWA 5,5'-DIBROMOMETILSESAMIN. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*.
- Purnomo, H., 2013. *Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait, Uji In Silico Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Rohmah, M. K., 2018. STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA ALLIUM BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI INHIBITOR DPP-4 PADA DIABETES MELLITUS. *Jurnal Ilmiah Medicamento*.
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Siswandono & Kesuma, D., 2020. Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-diabetic Candidate. *Molekul*, pp. 88-90.
- Ruswanto, Miftah, A., Tjahjono, D. H. & Siswandono, 2021. In silico study of 1-benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*.
- Ruswanto, R. (2015). Desain dan pemodelan molekul turunan 1, 3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 9(1), 14.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., & Siswandono, S. (2018). 1-(4-Hexylbenzoyl)-3-methylthiourea. *Molbank*, 2018(3), M1005.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Ruswanto, R., Miftah, A. M., & Tjahjono, D. H. (2021). In silico study of 1-benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*, 34, 100741.
- Suman, R. K. et al., 2016. Natural dipeptidyl peptidase-IV inhibitor mangiferin mitigates diabetes- and metabolic mangiferin mitigates diabetes- and metabolic syndrome-

induced changes in experimental rats. *Dovepress*, Volume 9, pp. 261-272.

Susanti, N. et al., 2019. MOLECULAR DOCKING TERPINEN-4-OL SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA TEROSKLEROSIS SECARA IN SILICO. *JURNAL KIMIA (JOURNAL OF CHEMISTRY)*, pp. 221-228.

Wu, T., 2007. Clinical evidence of GLP-1 receptor agonists and DPP VI inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine of Taiwan*.

Zhu, R. et al., 2017. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological Research*.

