

**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
SENYAWA PADA EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzigum polyanthum*)
TERHADAP ENZIM α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTI DIABETES
MELITUS TIPE II**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

Disusun oleh:

**Silmi Kaffah
1504015368**


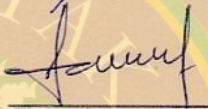



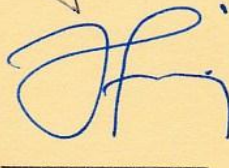


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
EKSTRAK SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)
SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM α -GLUKOSIDASE
SEBAGAI ANTI DIABETES MELITUS TIPE 2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Silmi Kaffah, NIM 1504015368

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>11/12²⁰</u>
Penguji I Dr. Supandi, M.Si., Apt.		<u>11-03-2020</u>
Penguji II Dr. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>20-03-2020</u>
Pembimbing I Hariyanti, M.Si., Apt.		<u>15-07-2020</u>
Pembimbing II Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>06-07-2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>16-07-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

ABSTRAK
SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
EKSTRAK SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)
TERHADAP ENZIM α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTI DIABETES
MELITUS TIPE II

Silmi Kaffah
1504015368

Daun Salam dalam beberapa penelitian daun ini memiliki beberapa khasiat dalam kesehatan seperti pencernaan dan diabetes. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat manakah dari senyawa ekstrak pada daun salam yang berinteraksi pada enzim α -glucosidase sebagai antidiabetes melitus tipe 2 dan untuk menyimulasikan pergerakan molekul dari senyawa uji. Metode yang digunakan yaitu, analisis *Lipinski Rule's Of Five*, prediksi toksisitas, penambatan molekul, dan simulasi dinamika molekul. Enzim yang digunakan adalah kode PDB: 2QMJ. Hasil dari analisis *Lipinski Rule's Of Five* didapat 10 ligan uji dan 1 ligan pembanding. Prediksi toksisitas menghasilkan Farnesol sebagai kelas 5 dan Akarbosa sebagai kelas 6, penambatan molekul didapat *binding affinity* Akarbosa -7,2 Kkal/mol dan Farnesol sebesar -6,2 Kkal/mol yang dilanjutkan dalam simulasi dinamika molekul. Hasil dari dinamika molekul menunjukkan RMSD, RMSF, ikatan hidrogen dan MM-PBSA menunjukkan bahwa Farnesol tidak stabil. Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini Farnesol tidak berpotensi dan tidak stabil bila dibandingkan dengan Akarbosa.

Kata Kunci : diabetes tipe II, daun salam, penambatan molekul dan dinamika molekul.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi, dengan judul:

Simulasi Penambatan Molekul dan Dinamika Molekul pada Senyawa Daun Salam (*Syzigium polyanthum*) terhadap Enzim α -Glukosidase sebagai Anti Diabetes Tipe II

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA
3. Ibu apt. Hariyanti, M.Si., selaku pembimbing I dan ibu Rizky Archintya R, M.Si selaku dosen pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan
4. Ibu apt Ari Widayanti, M.Farm., atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu tercinta atas do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi, serta kepada adik-adik tercinta, yang banyak memberikan dukungan kepada penulis.
6. Teman-teman angkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu per satu, serta sahabat-sahabatku, yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan bantuan dan dorongan semangatnya.
7. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Tanaman Salam (<i>Syzygium polhyanthum</i>)	5
2. Diabetes Melitus Tipe II	6
3. Enzim α -Glukosidase	9
4. Penghambatan α -Glukosidase	10
5. Simulasi Penambatan Molekul	11
6. Prediksi Toksisitas	12
7. Farnesol	13
8. Simulasi Dinamika Molekul	13
9. Lipinski Rule of Five	15
B. Kerangka Berpikir	16
BAB III METODE PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
B. Alat dan Bahan	17
C. Prosedur Penelitian	18

1. Analisis hasil berdasarkan aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	18
2. Preparasi struktur makromolekul	18
3. Preparasi dan optimasi struktur ligan asli, ligan pembanding dan ligan uji	19
4. Validasi metode dengan <i>re-docking</i>	19
5. <i>Virtual screening</i>	19
6. Analisis Hasil Penambatan Molekul	19
7. Visualisasi Hasil Penambatan Molekul	20
8. Prediksi Toksisitas	20
9. Simulasi Dinamika Molekul	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
A. <i>Screening</i> dan Analisis Lipinski	22
B. Preparasi Penambatan Molekul	23
C. Validasi Metode Makromolekul 2QMJ	24
D. <i>Virtual Screening</i>	25
E. Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	26
F. Analisis Prediksi Toksisitas	28
G. Preparasi Simulasi Dinamika Molekul	29
H. Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekul	30
1. RMSD	32
2. RMSF	32
3. Energi Potensial	32
4. Visualisasi Ikatan Hidrogen	32
5. MM_PBSA	33
6. Binding Pocket	34
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	35
A. Simpulan	35
B. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	41

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1. Hasil Analisis Lipinski	22
2. Tabel 2. Hasil <i>Virtual Screening</i> Ligan UJi	25
3. Tabel 3. Visualisasi Hasil <i>Docking</i> Farnesol	27
4. Tabel 4. Visualisasi Hasil <i>Docking</i> Akarbosa	27
5. Tabel 5. Hasil Mm-PBSA	33



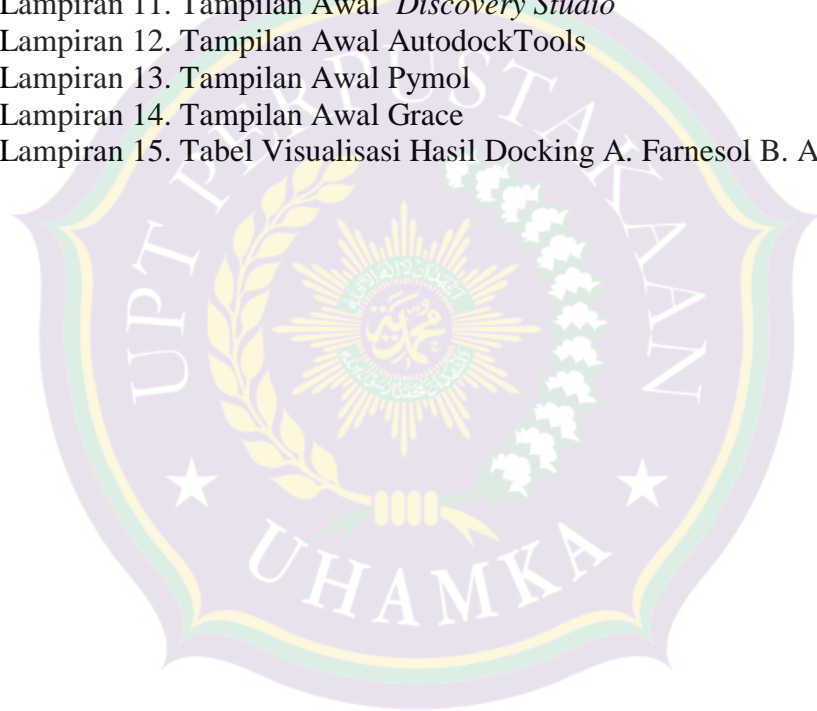
DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Daun Salam	5
2. Gambar 2. Struktur Senyawa Daun Salam	7
3. Gambar 3. Mekanisme Enzim	9
4. Gambar 4. Struktur Akarbosa	11
5. Gambar 5. Validasi Metode	24
6. Gambar 6. Interaksi Hasil Ligan Farnesol	26
7. Gambar 7. Interaksi Hasil Ligan Akarbosa	26
8. Gambar 8. Grafik RMSD Hasil Dinamika Molekul	30
9. Gambar 9. Grafik RMSF Hasil Dinamika Molekul	31
10. Gambar 10. Grafik Energi Potensial Hasil Dinamika Molekul	31
11. Gambar 11. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Akarbosa	33
12. Gambar 12. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Farnesol	33
13. Gambar 13. Binding Pocket (a) Farnesol (b) Akarbosa Hasil Dinamika Molekul	34
14. Gambar 14. Stuktur Farnesol	34



DAFTAR LAMPIRAN

1. Lampiran 1. Pemisahan Makromolekul dan Ligan	41
2. Lampiran 2. Pemilihan Ligan	41
3. Lampiran 3. File Konfigurasi	43
4. Lampiran 4. Prediksi Toksisitas Farnesol	43
5. Lampiran 5. Grafik RMSD Akarbosa (nm)	43
6. Lampiran 6. Grafik RMSD Farnesol (nm)	43
7. Lampiran 7. Grafik RMSF Akarbosa (nm)	44
8. Lampiran 8. Grafik RMSF Farnesol (nm)	44
9. Lampiran 9. Grafik Energi Potensial Akarbosa (nm)	45
10. Lampiran 10. Grafik Energi Potensial Farnesol (nm)	45
11. Lampiran 11. Tampilan Awal <i>Discovery Studio</i>	46
12. Lampiran 12. Tampilan Awal AutodockTools	46
13. Lampiran 13. Tampilan Awal Pymol	47
14. Lampiran 14. Tampilan Awal Grace	47
15. Lampiran 15. Tabel Visualisasi Hasil Docking A. Farnesol B. Akarbosa	48



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang kadang baru diketahui oleh penderitanya saat telah terjadi komplikasi. Ketidaktahuan ini terjadi karena sering kali penyakit terus berjalan tanpa keluhan sampai berjalan beberapa tahun. Pada diabetes melitus terjadi penurunan kadar insulin ataupun resistensi insulin. Akibatnya terjadi peningkatan glukosa dalam darah. Menurut data WHO, warga Indonesia menempati urutan ke-enam sebagai penderita diabetes terbanyak di dunia (Yuliana *et al.* 2014).

Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes melitus tipe 1 (Fatimah 2016). Pada diabetes melitus gula menumpuk dalam darah sehingga gagal masuk ke dalam sel (Lathifah 2017). Terapi Diabetes Melitus yang paling utama adalah makanan dengan mengatur pola makan penderita bekerjasama dengan ahli gizi untuk menentukan makanan apa yang dapat dikonsumsi. Obat-obatan dapat diberikan apabila terapi makanan tidak berhasil. Dewasa ini masyarakat banyak lebih memilih pengobatan dengan menggunakan tanaman obat dibandingkan dengan obat-obat kimia. Salah satu penyebabnya adalah karena tanaman obat memiliki banyak keuntungan, selain mudah didapatkan, mudah ditanam, dapat diramu sendiri serta murah (Simanjuntak, 2018).

Daun salam (*Syzygium polyanythum* (Wight) Walp) merupakan daun yang hampir selalu ada di dalam masakan Indonesia. Daun ini juga banyak digunakan dalam kuliner Asia seperti di Malaysia, Thailand, dan Vietnam, daun salam bisa digunakan dalam keadaan segar atau kering. Selain untuk bumbu masak, daun salam sebenarnya memiliki khasiat bagi kesehatan tubuh yaitu untuk diabetes mellitus (Dafriani *et al.* 2018). Daun salam memiliki kemampuan sebagai astringen, yaitu dengan mengendapkan protein mukosa usus sehingga menghambat asupan glukosa. (Yuliana dan Widarsa 2014).

Berdasarkan penelitian Lelono dan Tachibana (2013) ekstrak daun salam menunjukkan efek antidiabetes potensial melalui penghambatan aktivitas α -glukosidase dan menurunkan kadar glukosa darah. Menurut hasil penelitian Elya *et al.* (2015) ekstrak etanol daun salam memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} sebesar 19,06 ppm yang lebih rendah dari akarbosa yang memiliki IC_{50} sebesar 36,98 ppm. Hasil skrining fitokimia Agustina *et al.* (2016) menunjukkan bahwa ekstrak fraksi etanol daun salam mengandung tannin, flavonoid, steroid dan alkaloid. Menurut hasil penelitian Rahim *et al.* (2018) menggunakan metode *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GC-MS), diketahui ekstrak daun salam mengandung β -sitosterol, farnesol, alpha humulene, linalool dan lain-lain. Hasil dari penelitian Calzada *et al.* (2019) farnesol menginduksi penurunan signifikan hiperglikemia postprandial pada tikus *Alloxan Induced Type 2 Diabetic* (AITD) pada tes akut dan subkronik. Menurut Sujatha *et al.* (2010) β -sitosterol atau (3 β)-stigmast-5-en-3-ol telah menunjukkan efek seperti insulin yaitu, menstimulasi transpor glukosa terlepas dari fungsinya sebagai penurun kolesterol yang ada. Menurut hasil penelitian More *et al.* (2014) analisis Tes Toleransi Glukosa Oral linalool menunjukkan aktivitas penurunan glukosa darah yang sangat menonjol dibandingkan dengan kontrol diabetes (Glikazid). Karbohidrat dalam makanan harus dipecah menjadi glukosa-glukosa bebas agar dapat diserap menjadi energi, mekanisme pemecahan karbohidrat-glukosa di bantu oleh salah satu enzim yang ada di usus halus.

Enzim α -Glukosidase adalah enzim terikat membran yang terdapat pada epitel usus halus dan berperan dalam pemecahan karbohidrat makanan. Enzim ini merupakan karbohidrat tipe-ekso yang mengkatalisis pelepasan α -glukosa dari ujung *non*-pereduksi karbohidrat makanan (amilopektin dan glikogen). Enzim ini dapat memutuskan ikatan α (nomor 1-6) pada titik percabangan amilopektin dan glikogen. Pada penderita Diabetes Melitus (DM) tipe 2 inhibisi terhadap enzim ini dapat menghasilkan penghambatan absorpsi glukosa, sehingga dapat mengurangi hiperglikemia setelah makan dan penyakit diabetes pun akan berkurang secara

perlahan-lahan (Budiman 2011). Penemuan senyawa tanaman kemudian akan menjadi obat yang beredar di pasar merupakan proses yang membutuhkan sekitar rata-rata 800 juta US *dollar*, oleh karena itu komputer menawarkan metode *in silico* sebagai komplemen metode *in vitro* dan *in vivo* yang lazim digunakan dalam proses penemuan obat (Istyastono, 2020). Salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan adalah penambatan molekul.

Struktur protein target dapat dimodelkan dari data yang diperoleh struktur kristalnya maupun hasil analisis *nuclear magnetic resonance* (NMR) maupun data genomik (*bioinformatics*). Struktur protein hasil kristalografi dapat diakses di www.rscb.org. Metode (*Structure-Based Drug Design*) SBDD memanfaatkan informasi dari struktur protein target guna mencari sisi aktif protein yang berikatan dengan senyawa. Berdasarkan prediksi sisi aktif dapat dirancang senyawa yang diharapkan berikatan dengan protein target tersebut dan memiliki aktivitas biologis. (Istyastono, 2020). Penambatan molekul (*molekular docking*) adalah salah satu metode SBDD yaitu, prosedur komputasi yang memprediksi pengikatan makromolekul non-kovalen atau makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) secara efisien, dimulai dengan struktur yang tidak terikat, struktur yang diperoleh dari penambatan molekul atau homologi pemodelan (Pranowo *et al.* 2017). Hasil dari *docking* didapat nilai (*Root Mean Square Deviation*) RMSD nilai ini menggambarkan penyimpangan (deviasi) jarak pose hasil penambatan molekul dibandingkan dengan pose 3D dari ligan target (struktur kode PDB).

Dinamika molekul adalah simulasi komputer yang mengamati pergerakan molekul-molekul yang saling berinteraksi dengan menyimulasikan molekul yang saling menarik dan mendorong dan menabrak satu sama lain. Teknik ini dapat digunakan dalam mempelajari stabilitas enzim atau protein, struktur protein, perubahan konformasi, pelipatan protein, pengangkutan ion, dll. Salah satu aplikasi yang dapat memvisualisasi struktur molekul dan dapat menyimulasi dinamika molekul salah satunya adalah Gromacs. Gromacs merupakan aplikasi yang

melakukan simulasi dinamika molekul berdasarkan pendekatan persamaan hukum Newton dan mekanika klasik serta di dasarkan pada mekanika kuantum (Prayoga *et al.* 2019). Fleksibilitas protein dan interaksinya dengan suatu senyawa dapat dianalisis dengan mengaplikasikan *Molecular Dynamics* (MD) yaitu simulasi yang melihat perubahan struktur suatu senyawa terhadap waktu berdasarkan parameter-parameter tertentu. Parameter-parameter tersebut yaitu, (*Root Mean Square Deviation*) RMSD, (*Root Mean Square Fluctuation*) RMSF, Energi potensial, Ikatan Hidrogen, dan (*Molecular mechanics Poisson-Boltzmann surfacearea*) MM-PBSA.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang maka permasalahan penelitian adalah manakah dari senyawa dalam ekstrak daun salam memiliki potensi sebagai kandidat obat anti diabetes melitus tipe 2 ?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk menguji adakah dari senyawa pada ekstrak daun salam yang dapat berinteraksi pada enzim alfa-glukosidase (α -glucosidase) sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus tipe 2
2. Untuk melihat stabilitas senyawa uji dengan hasil parameter pada simulasi molekul dinamika.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas antidiabetes pada senyawa yang terdapat pada daun salam dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, S., Ruslan, & Wiraningtyas, A. 2016. Skrining Fitokimia Tanaman Obat di Kabupaten Bima. Sekolah Tinggi Keguruan dan Ilmu Pendidikan. Bima; *Indonesian E-Journal of Applied Chemistry*, 4(1), 71–76.
- Arba, M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi* (1st ed.). Sumber: https://books.google.co.id/books?id=Wm_IDwAAQBAJ&printsec=copyright&hl=id&source=gbs_pub_info_r#v=onepage&q&f=false. Diakses 24 Februari 2020.
- Arba, M., Kartasmita, R. E., Tjahjono, D. H., Arba, M., Kartasmita, R. E., & Tjahjono, D. H. (2016). Molecular Docking And Dynamics Simulations On The Interaction Of Cationic Porphyrin – Anthraquinone Hybrids With DNA G-Quadruplexes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics ISSN:*, 34(2), 427–438.
- Rachmania, R. A, Supandi, & Anggun Larasati, O. 2015. Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto. *Pharmacy*, 12(02), 210–222.
- Agoes A. 2010. *Tanaman Obat Indonesia Buku 2* (1st ed.; A. Suslia, ed.). Jakarta: Salemba Medika.
- Baker, N. A., Sept, D., Joseph, S., Holst, M. J., & Mccammon, J. A. 2001. Electrostatics Of Nanosystems : Application To Microtubules And The Ribosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(18), 10037–10041.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. 2018. ProTox-II: A Webserver For The Prediction Of Toxicity Of Chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(1), 257–263.
- Berendsen, H. J. C., Spoel, D. Van Der, & Druenen, R. Van. 1995. GROMACS : A Message-Passing Parallel Molecular Dynamics Implementation. *Computer Physics Communications*, 91, 43–56.
- Budiman, A. 2011. Isolasi Enzim Alfa Glukosidase dari Gabah (*Oryza sativa* var. Ciiherang). *Skripsi*. Universitas. Sanata Dharma: Yogyakarta
- Calzada F., Miguel V., Normand G. H., Claudia V., Elizabeth B., Celia B. B., Leovigildo Q., Emmanuel P. J., J. E. M.W. 2019. Antihyperglycemic activity of the leaves from *annona diversifolia* Safford. and farnesol on normal and alloxan-induced diabetic mice. *Pharmacognosy Magazine*, 15(62), 5–11.
- Dafriani, P., Andika, H., & Hanifa, Y. 2018. Pengaruh Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Wilayah Kerja Puskesmas Alai Padang Tahun 2018. *Kesehatan*, 1(1), 53–63.
- Duncan, R. E., & Archer, Æ. M. C. 2008. Farnesol Decreases Serum Triglycerides in

- Rats: Identification of Mechanisms Including Up-Regulation of PPAR α and Down-Regulation of Fatty Acid Synthase in Hepatocytes. *American Oil Chemists' Society*, 43, 619–627.
- Elya, B., Handayani, R., Sauriasari, R., Azizahwati, Hasyati, U. S., Permana, I. T., & Permatasari, Y. I. 2015. Antidiabetic Activity And Phytochemical Screening Of Extracts From Indonesian Plants By Inhibition Of Alpha Amylase, Alpha Glucosidase And Dipeptidyl Peptidase IV. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 18(6), 273–278.
- Fatma Nuraisyah. 2017. Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 13(2), 120–127.
- Ferwadi, S., Gunawan, R., & Astuti, W. 2017. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1j4x Pada Sel Kanker Serviks Molecular Docking Study Of Cinnamate Acid Compound And Its Derivatives As Protein 1j4x Inhibitor To Cervical Cancer Cell. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2).
- Fitriyani. 2012. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Kecamatan Citangkil Dan Puskesmas Kecamatan Pulo Merak , Kota Cilegon Universitas Indonesia. *Skripsi*. Fakultas KesMas: UI Depok
- Goto, T., Kim, YI., Funakoshi, K., Teraminami, A., Uemura, T., Hirai, S., Lee, JY., Makishima, M., Nakata, R., Inoue, H., Senju, H., Matsunaga, M., Horio, F., Takahashi, N., Kawada, T. 2011. Farnesol , An Isoprenoid , Improves Metabolic Abnormalities In Mice Via Both PPAR γ -Dependent And -Independent Pathways. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(41), 1022–1032.
- Hari Purnomo. 2011. *Kimia Komputasi: Molecular docking PLANTS (Protein Ligand ANT System)*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Harismah, K. C. 2016. Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Sebagai Obat Herbal Dan Rempah Penyedap Makanan. *Warta LPM*, 19(2), 110–118.
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. 1996. VMD : Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 7855(October 1995), 33–38.
- Istyastono, E.P. 2020. Peran Komputer Dalam Penemuan Obat. Dari <http://www.komputasi.lipi.go.id> diakses pada 18 Maret 2020
- Kastritis, P. L., & Bonvin, A. M. J. J. 2013. On The Binding Affinity Of Macromolecular Interactions : Daring To Ask Why Proteins Interact. *Journal Of The Royal Society Interface*, 10, 1–27.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Infodatin-Diabetes.pdf*. Kementrian Kesehatan RI, 1–

8. Diambil dari <https://pusdatin.kemkes.go.id> diakses pada desember 2019

- Kumari, R., Kumar, R., Source, O., Discovery, D., & Lynn, A. 2014. G_MMPBSA A Gromacs Tool for High-Throughput MM-PBSA Calculations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(7), 1951–1962.
- Lelono dan Tachibana. 2013. Preliminary Studies of Indonesian Eugenia polyantha Leaf Extracts as Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. *Journal of Medical Sciences*, 13(2), 103–110.
- Lipinski, C. A. 2004. Lead profiling Lead- and drug-like compounds : the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(Supplementary), 4–17.
- Manna, A., Dian, M., Hudiyanti, D., & Siahaan, P. 2017. Molecular Docking Of Interaction Between E-Cadherin Protein And Conformational Structure Of Cyclic Peptide ADTC3 Ac-CADTPC-. *Journal of Scientific and Applied Chemistry*, 20(1), 30–36.
- Muchtaridi, Arry Y., Sandra M., Hari P. 2018. *KIMIA MEDISINAL: Dasar-dasar Dalam Perancangan Obat Edisi Pertama*. Jakarta: Prenamedia Group.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. 2009. Software News and Updates AutoDock4 and AutoDockTools4 : Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 60(13).
- Noor R. F. 2016. Diabetes Melitus Tipe 2. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(2), 74.
- Nur Lailatul Lathifah. 2017. Hubungan Durasi Penyakit Dan Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 231–239.
- Patil, P., Mandal, S., Tomar, S. K., & Anand, S. 2015. Food Protein-Derived Bioactive Peptides In Management Of Type 2 Diabetes. *European Journal of Nutrition*, 54(6), 863–880.
- Fong P. & Hui Lei. 2010. A Systematic Review on Computer-Aided Drug Desain: Docking and Scoring. *Instituto Politecnico de Macau Macao Polytechnic Institute*, 73(4), 47–72.
- Poedjiadi, A. 1994. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: UI Press.

- Pranowo, H. D., Haryadi, W., & Sohilait, M. R. 2017. Molecular Docking Analysis Of Curcumin Analogues with COX-2. *Bioinformation*, 13(11), 356–359.
- Prayoga, H., Yulianti, Y., & Riyanto, A. 2019. Analisis Dinamika Molekul Protein Lysozyme Putih Telur Dengan Model Potensial Lennard-Jones Menggunakan Aplikasi Gromacs. *Jurnal Teori Dan Aplikasi Fisika*, 6(2), 239–248.
- Rahim, E. N., Wan A. N. W. A., Omar N. M., Ismail A., & Rahmat U. N. 2018. GC-MS Analysis of Phytochemical Compounds in Syzygium polyanthum Leaves Extracted using Ultrasound-Assisted Method. *Pharmacognosy Journal*, 10(1), 110–119.
- Rupp, M. 2004. Alpha-glucosidase Inhibitor in Treatment of Diabetes. Dalam D. Leroiith, S. Taylor, & J. Otefsky (Eds.), *Diabetes Mellitus a fundamental and Clinical Text* (3rd ed., pp. 1152–1159). Retrieved from https://books.google.co.id/books?id=hgiuDhVUuT4C&printsec=frontcover&hl=id&source=gbs_ViewAPI&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Simanjuntak, H. A. 2018. Pemanfaatan Tumbuhan Obat Diabetes Melitus di Masyarakat Etnis Simalungun Kabupaten Simalungun Provinsi Sumatera Utar. *Jurnal Biologi, Lingkungan, Industri, Kesehatan*, 5(1), 59-71.
- Sujatha, S., Anand, S., Sangeetha, K. N., Shilpa, K., Lakshmi, J., Balakrishnan, A., & Lakshmi, B. S. 2010. Biological evaluation of (3 β)-STIGMAST-5-EN-3-OL as potent anti-diabetic agent in regulating glucose transport using in vitro model. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2(2), 101–109.
- Tjay, T., dan Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting Edisi Enam*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Trott, O., dan Olson, A. J. 2011. Autodock Vina: Improving The Speed And Accuracy Of Docking With A New Scoring Function, Efficient Optimization And Multithreading. *Journal Computation Chemical*, 31(2), 455–461.
- Utami, P., Lina M., Tim Penulis PS. 2013 . *Umbi Ajaib: Tumpas Penyakit*. Penebar Swadaya Grup. Sumber : <https://books.google.co.id/books?id=bHqsCAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=umbi+ajaib:+tumpas+penyakit&hl=id&sa=X&ved=0ahUKEwifrfnohqToAhVn7XMBHXEuAEsQ6AEIKTAA#v=onepage&q=umbi%20ajaib%3A%20tumpas%20penyakit&f=false> diakses 18 Maret 2020.
- Wirahardikusumah, M. 1985. *Biokimia: Metabolisme Energi, Karbohidrat, dan Lipid*. (1st ed.). Bandung: ITB.
- Xue, G., Shalloway, D., & Pardalos, P. M. 1994. Optimization Methods for Computing Global Mimima of Non convex Potential Energy Functions. *Journal of Global Optimization*, 133, 117–133.

Yuliana dan Tangking Widarsa. 2014. Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Hitung Sel Kupffer Tikus Hiperglikemik Setelah Pemberian Dekok Daun Salam. *Jurnal Veteriner*, 15(4), 541–547.

